



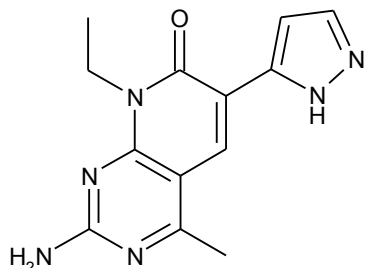
УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **100979** (13) **C2**
(51) МПК (2013.01)**A61K 31/517** (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/282 (2006.01)
A61K 31/337 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)
A61P 35/00ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21) Номер заявки: а 2009 11419	(72) Винахідник(и): Лемб Пітер (US), Меттьюз Девід (US)
(22) Дата подання заявки: 09.04.2008	(73) Власник(и): ЕКСЕЛІКСІС, ІНК., 220 East Grand Avenue, P.O.Box 511, South San Francisco, CA 94083, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.02.2013	(74) Представник: Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 60/922,899	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2005/105801 A1; 10.11.2005 WO 2004/006846 A2; 22.01.2004 US 2004/009993 A1; 15.01.32005 WO 2008021389 A2; 21.02.2008 WO 2007/044698 A1; 19.04.2007
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 10.04.2007	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US	
(41) Публікація відомостей про заявку: 10.02.2010, Бюл.№ 3	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.02.2013, Бюл.№ 4	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ PCT/US2008/004573, 09.04.2008	

(54) ЗАСТОСУВАННЯ ПІРИДОПІРИМІДИНОВИХ ІНГІБІТОРІВ РІЗК АЛЬФА ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАКУ**(57) Реферат:**

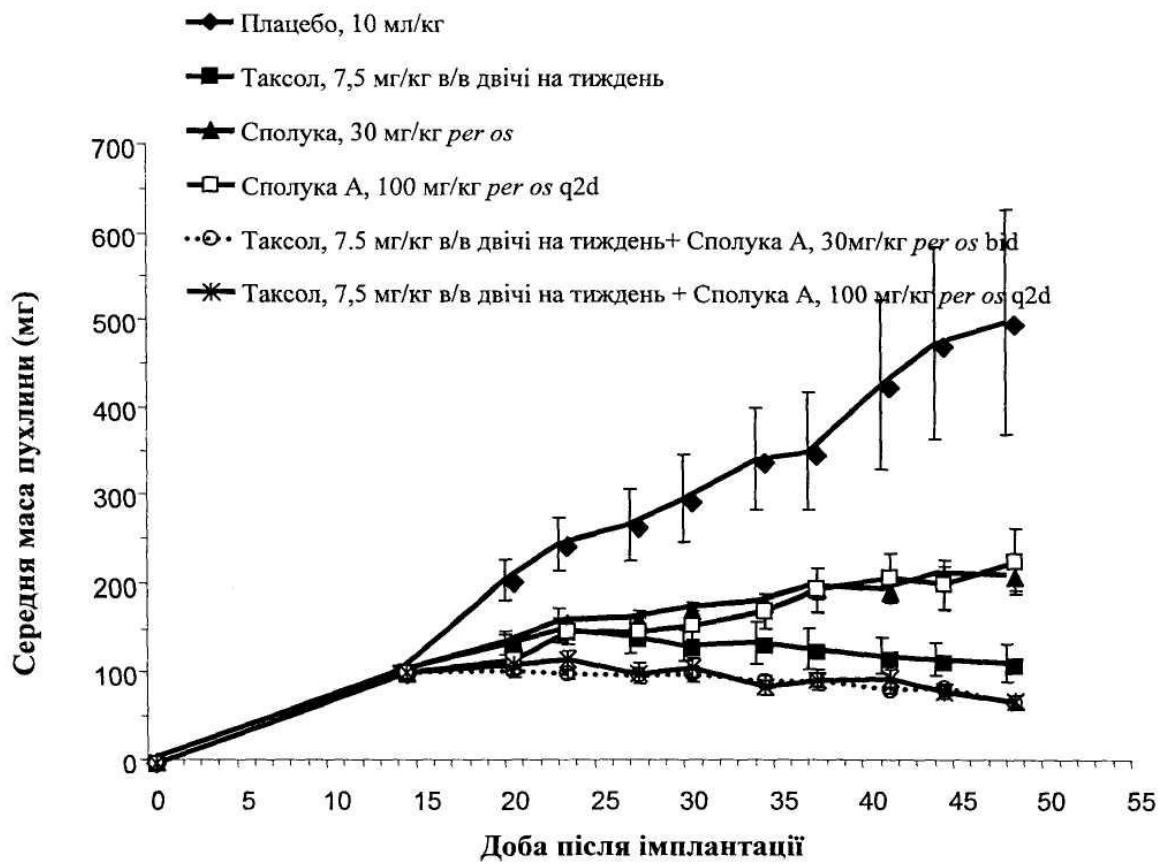
Даний винахід стосується застосування сполуки



або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату й/або гідрату в комбінації з одним або більше хіміотерапевтичними агентами для лікування раку.

UA 100979 C2

Фіг 1. Сполука А + таксол в моделі пухлинної карциноми передміхурової залози РС-3



ПЕРЕХРЕСНЕ ПОСИЛАННЯ НА РОДИННІ ЗАЯВКИ

Заявник претендує на пріоритет відповідно до статті 35 U.S.C. 119(e) на підставі тимчасової заявки № 60/922,899, поданої 10 квітня 2007, зміст якої повністю включено в дану заявку за допомогою посилання.

5 ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ

Винахід стосується способів лікування раку із застосуванням сполуки, що у поєднанні із протираковими агентами інгібує ферментативну активність ліпідкіназ й відповідну її результату модуляцію активності клітин (таку як проліферація, диференціювання, запрограмована клітинна загибель, міграція, хемоінвазія й метаболізм).

10 РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Підвищення специфічності агентів, які використовують для лікування різних хворобливих станів, таких як рак, хвороби обміну речовин і запальні захворювання, викликає великий інтерес у зв'язку з терапевтичною користю, що може бути одержана при зниженні побічних ефектів, пов'язаних із введенням цих агентів. Зазвичай, істотні поліпшення в лікуванні раку пов'язані із виявленням агентів, що діють за новими механізмами.

15 Фосфатидилінозит-3-кіназа (PI3K або PIK3CA) складається з регуляторної субодиниці (85 кДа) і каталітичної субодиниці (110 кДа). Білок, що кодується цим геном, являє собою каталітичну субодиницю, що використовує АТФ для фосфорилювання фосфатидилінозиту (PtdIns), фосфатидилінозит-4-фосфату (PtdIns4P) і фосфатидилінозит-(4,5)-дифосфату (PtdIns(4,5)P₂). PTEN, супресор пухлин, який в результаті різних механізмів дії пригнічує ріст клітин, здатний дефосфорилювати фосфатидилінозиттрифосфат (PIP₃), основний продукт PIK3CA. PIP₃, у свою чергу, необхідний для транслокації протеїнкінази B (AKT1, PKB) у клітинну мембрану, де вона фосфорилюється й активується кіназами, що лежать вище. Вплив PTEN на загибель клітини обумовлений механізмом PIK3CA/AKT1 каскаду.

25 PI3K α бере участь у процесах регуляції реорганізації цитоскелета, апоптозу, везикулярного транспорту, проліферації й диференціювання. Підвищення числа копій і експресії PIK3CA або активуючих мутації у каталітичній субодиниці p110a PIK3CA пов'язані з рядом злоякісних новоутворень, таких як рак яєчника (Campbell й ін., Cancer Res 2004, 64, 7678-7681; Levine й ін., Clin Cancer Res 2005, 11, 2875-2878; Wang й ін., Hum Mutat 2005, 25, 322; Lee й ін., Gynecol Oncol 2005, 97, 26-34), рак шийки матки, рак грудей (Bachman, і ін. Cancer Biol Ther 2004, 3, 772-775; Levine, і ін., вище; Li й ін., Breast Cancer Res Treat 2006, 96, 91-95; Saal й ін., Cancer Res 2005, 65, 2554-2559; Samuels й Velculescu, Cell Cycle 2004, 3, 1221-1224), рак товстої кишки (Samuels, і ін. Science 2004, 304, 554; Velho й ін. Eur J Cancer 2005, 41, 1649-1654), рак ендометрія (Oda й ін. Cancer Res. 2005, 65, 10669-10673), рак шлунка (Byun й ін., Int J Cancer 2003, 104, 318-327; Li й ін., вище; Velho й ін., вище; Lee й ін., Oncogene 2005, 24, 1477-1480), гепатоцелюлярна карцинома (Lee й ін., той же.), дрібноклітинний і недрібноклітинний рак легенів (Tang й ін., Lung Cancer 2006, 51, 181-191; Massion й ін., Am J Respir Crit Care Med 2004, 170, 1088-1094), рак щитовидної залози (Wu й ін., J Clin Endocrinol Metab 2005, 90, 4688-4693), гострий мієлобластний лейкоз (ГМЛ) (Sujobert й ін., Blood 1997, 106, 1063-1066), хронічний мієлолейкоз (ХМЛ) (Hickey й Cotter J Biol Chem 2006, 281, 2441-2450) і гліобластоми (Hartmann й ін. Acta Neuropathol (Berl) 2005, 109, 639-642; Samuels й ін., вище).

Беручи до уваги важливу роль PI3K- α у біологічних процесах і хворобливих станах, розробка й дослідження інгібіторів й/або модуляторів даної ліпідкінази є актуальною задачею. Крім того, добре відомо, що комбіноване лікування, основане на різних механізмах дії, часто 45 забезпечує посилення протипухлинної активності у порівнянні із проведеною окремо монотерапією. Дане твердження вірне відносно комбінованого проведення різних видів хіміотерапії (наприклад, Kyrgiou M. і ін. J Natl Cancer Inst 2006, 98, 1655) і у випадку комбінованого лікування із застосуванням антитіл і хіміотерапії (наприклад, Pasetto L. M. й ін. Anticancer Res 2006, 26, 3973).

50 Наприклад, активація шляху PI3K сприяє появі резистентності пухлинних клітин до широкого спектра хіміотерапевтичних агентів, включаючи агенти, що стабілізують мікротрубочки, такі як таксол (Brognard, J., і ін., Cancer Res 2001, 61, 3986-3997; Clark, A. S., і ін. Mol Cancer Ther 2002, 1, 707-717; Kraus, A. C., і ін., Oncogene 2002, 21, 8683-8695; Krystal, G. W., і ін. Mol Cancer Ther 2002, 1, 913-922; і Yuan, Z. Q., і ін. J Biol Chem 2003, 278, 23432-23440). Таксол широко 55 застосовується для лікування пізніх стадій раку, включаючи рак простати, при яких спостерігається делеція гена PTEN, що приводить до активації передачі сигналів з PI3K. Деякі доклінічні дослідження дозволяють припустити, що інгібування передачі сигналів з PI3K і нижче по каскаду, відновлює або підвищує здатність хіміотерапевтичних агентів, таких як таксол, знищувати пухлинні клітини (Brognard, J., і ін. Cancer Res 2001, 61, 3986-3997; Clark, A. S., і ін. Mol Cancer Ther 2002, 1, 707-717; Kraus, A. C., і ін. Oncogene 2002, 21, 8683-8695; Krystal, G. W., 60

i ін. Mol Cancer Ther 2002, 1, 913-922; i Saga, Y., i ін. Clin Cancer Res 2002, 8, 1248-1252).

Рапаміцин, інший хіміотерапевтичний агент, являє собою ефективний інгібітор комплексу mTOR/Raptor. Інгібування mTOR/Raptor перешкоджає фосфорилуванню p70S6K й S6, але також
 5 приводить і до звільнення від петлі негативного зворотного зв'язку, що починається з p70S6K, яка служить для пригнічення (downregulation) PI3K (Sarbasov, D. D., i ін. Science 2005, 307, 1098-1101). У результаті, лікування репаміцином може привести до активації (upregulation) PI3K і підвищеного фосфорилування АКТ (O'Donnell, A., й ін. Стаття представлена в Proc Am Soc Clin Oncol. 2003; i O'Reilly, K. E., i ін. Cancer Res 2006, 66, 1500-1508). Таким чином, комбіноване застосування репаміцину з інгібіторами PI3K може привести до підвищення ефективності
 10 репаміцину (Powis, G., i ін. Clinical Cancer Research 2006, 12, 2964-2966; Sun, S.-Y., i ін. Cancer Research 2005, 65, 7052-7058).

Великий обсяг клінічних і доклінічних даних показує, що активація шляху PI3K призводить до появи резистентності відносно інгібіторів епідермального фактора росту (EGFR), таких як ерлотиніб (Bianco, R., i ін. Oncogene 2003, 22, 2812-2822; Chakravarti, A., i ін. Cancer Res 2002, 62, 200-207; i Janmaat, M. L., i ін. Clin Cancer Res 2003, 9, 2316-2326). Наприклад, пацієнти з
 15 недрібноклітинною карциномою легені NSCLC з мутаціями K-Ras, а також пацієнти із гліобластою і делеціями PTEN не відповідають на терапію ерлотинібом, що можливо пов'язане з генетичною активацією шляху PI3K (Mellinghoff, I. K., i ін. N. Eng. J Med. 2006, 353, 2012-2024). Доклінічні дослідження показують, що даунрегуляція PI3K-сигнального шляху в пухлинних клітинах, експресуючих EGFR, обумовлює чутливість до інгібіторів EGFR (Ihle, N. T., i ін. Mol Cancer Ther 2005, 4, 1349-1357). У зв'язку із цим, переважніше проводити лікування раку при комбінованому застосуванні інгібітору PI3K з інгібітором EGFR, таким як ерлотиніб.

Активація шляху PI3K також робить свій внесок у стійкість пухлинних клітин до агентів, що ушкоджують ДНК, таких як платини. Деякі доклінічні дослідження показують, що пригнічення
 25 механізму сигнального шляху, контрольованого PI3K, відновлює або підвищує здатність хіміотерапевтичних агентів, таких як платини, до знищення пухлинних клітин (Brognaard, J., i ін. Cancer Res 2001, 61, 3986-3997; i Yuan, Z. Q., i ін. J Biol Chem 2003, 278, 23432-23440). Карбоплатин широко використовується для лікування пізніх стадій раку, включаючи недрібноклітинні карциноми легенів (NSCLC), які часто несуть активуючі мутації гена K-Ras, що спричиняють активацію PI3K (Aviel-Ronen S., i ін. Clin Lung Cancer 2006, 8, 30-38). Пацієнти, що страждають на NSCLC, з мутаціями K-Ras не відповідають на терапію інгібіторами EGFR, такими як Тарцева, і у зв'язку із цим існує велика необхідність у відповідних медичних розробках (Janne PA, i ін. J Clin Oncology 2005, 23, 3227-3234). Таким чином, у зв'язку з відсутністю ефективних способів лікування, більш переважним є лікування NSCLC за допомогою агентів,
 35 що ушкоджують ДНК, наприклад, таких як платин, у комбінації з інгібітором PI3K.

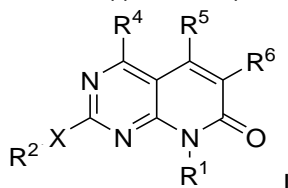
Дослідження й розробка способів лікування, що включають застосування інгібітору PI3K-α і інших протиракових агентів, є актуальною проблемою, яка потребує вирішення.

КОРОТКЕ ВИКЛАДЕННЯ СУТІ ВИНАХОДУ

Нижченаведений опис представлений з метою пояснення деяких аспектів винаходу і не є
 40 обмежуючим. Ці й інші аспекти, а також варіанти їх реалізації більш детально описані нижче. Всі джерела, зазначені в описі даного винаходу, повністю включені до нього за допомогою посилання. У випадку виявлення невідповідності між змістом представленого опису винаходу й джерелами, включеними в нього за допомогою посилання, варто керуватися змістом даного опису.

Композиції згідно з даним винаходом застосовують для лікування захворювань, обумовлених ненормальною або нерегульованою активністю клітин. Хворобливі стани, які можна лікувати пропонуваними у винаході способами й композиціями, включають рак. Винахід стосується способів лікування цих захворювань шляхом введення сполук формули I або II у поєднанні з одним або більше способами лікування.

Один з аспектів винаходу стосується способу лікування раку, причому зазначений спосіб
 50 включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I:



або її окремого ізомеру, де зазначена сполука можливо знаходиться у формі фармацевтично прийнятної солі й додатково можливо у формі гідрату, і додатково можливо у
 55 формі сольвату; або введення фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну

кількість сполуки формули I і фармацевтично прийнятний носій, наповнювач або розріджувач, у поєднанні з одним або більше засобами лікування, які незалежно вибрані з хірургічного втручання, застосування одного або декількох хімотерапевтичних агентів, одного або декількох видів гормонотерапії, застосування одного або декількох антитіл, одного або декількох видів імунотерапії, терапії радіоактивним йодом й опромінення, при цьому в сполуці формули I:

R^1 являє собою водень, можливо заміщений алкіл, можливо заміщений циклоалкіл, можливо заміщений циклоалкілалкіл, можливо заміщений арил, можливо заміщений арилалкіл, можливо заміщений гетероциклоалкіл, можливо заміщений гетероциклоалкілалкіл, можливо заміщений гетероарил або можливо заміщений гетероарилалкіл;

R^2 являє собою водень або алкіл, де алкіл можливо містить як замісники одну, дві, три, чотири або п'ять груп R^8 ;

X являє собою $-NR^{3-}$;

R^3 являє собою водень;

R^4 являє собою можливо заміщений алкіл;

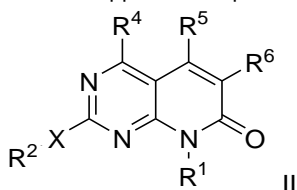
R^5 являє собою водень, й

R^6 являє собою феніл, ацил або гетероалкіл, де феніл і гетероарил можливо містить як замісники одну, дві, три, чотири або п'ять груп R^9 ;

кожний R^8 , при його наявності, незалежно являє собою гідроксил, галоген, алкоксигрупу, галогеналкоксигрупу, аміногрупу, алкіламіногрупу, діалкіламіноалкіл або алкоксіалкіламіногрупу, й

кожен R^9 , при його наявності, являє собою незалежно галоген, алкіл, галогеналкіл, алкоксигрупу, галогеналкоксигрупу, ціаногрупу, аміногрупу, алкіламіногрупу, діалкіламіногрупу, алкоксіалкіл, карбоксіалкіл, алкоксикарбоніл, аміноалкіл, циклоалкіл, арил, арилалкіл, арилоксигрупу, гетероциклоалкіл або гетероарил, де циклоалкіл, арил, гетероциклоалкіл і гетероарил, кожний з яких або окремо, або в складі іншої групи в R^9 , незалежно можливо містить як замісники одну, дві, три або чотири групи, вибрані з галогену, алкілу, галогеналкілу, гідроксигрупи, алкоксигрупи, галогеналкоксигрупи, аміногрупи, алкіламіногрупи й діалкіламіногрупи.

Другий аспект винаходу стосується способу лікування раку, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули II:



або її окремого ізомеру, причому зазначена сполука можливо знаходиться у формі фармацевтично прийнятної солі й додатково можливо у формі гідрату, і додатково можливо у формі сольвату; або введення фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки формули II і фармацевтично прийнятний носій, наповнювач або розріджувач, у поєднанні з одним або більше засобами лікування, які вибрані з хірургічного втручання, застосування одного або більше хімотерапевтичних агентів, одного або більше видів гормонотерапії, застосування одного або більше антитіл, одного або більше видів імунотерапії, терапії радіоактивним йодом й опромінення, де в сполуці формули II:

R^1 являє собою водень, можливо заміщений алкіл, можливо заміщений C_3 - C_7 циклоалкіл, можливо заміщений арил, можливо заміщений арилалкіл, можливо заміщений гетероциклоалкіл, можливо заміщений гетероциклоалкілалкіл, можливо заміщений гетероарил або можливо заміщений гетероарилалкіл;

X являє собою S, SO_2 або $-NR^{3-}$;

R^2 являє собою водень, галогеналкіл, можливо заміщений алкіл, можливо заміщений C_3 - C_7 циклоалкіл, можливо заміщений арил, можливо заміщений арилалкіл, можливо заміщений гетероциклоалкіл, можливо заміщений гетероциклоалкілалкіл, можливо заміщений гетероциклоалкіларил або можливо заміщений гетероарил; R^2 можливо додатково містить як замісник одну або більше групи R^8 ;

R^3 , R^{3a} й R^{3b} являють собою незалежно водень, можливо заміщений алкіл, можливо заміщений C_3 - C_7 циклоалкіл, можливо заміщений арил, можливо заміщений гетероциклоалкіл або можливо заміщений гетероарил;

R^4 являє собою водень, галоген, галогеналкіл, галогеналкоксигрупу, $-NR^{3a-}$, можливо заміщений алкіл, можливо заміщену C_1 - C_6 алкоксигрупу, можливо заміщений C_1 - C_6 алкоксіалкіл, можливо заміщений аміноалкіл, можливо заміщений C_3 - C_7 циклоалкіл, можливо заміщений арил

або можливо заміщений гетероарил;

R^5 являє собою водень, галоген, галогеналкіл, галогеналкоксигрупу, можливо заміщений C_1 - C_6 алкіл, можливо заміщену C_1 - C_6 алкоксигрупу, можливо заміщений C_1 - C_6 алкоксіалкіл, можливо заміщений аміноалкіл, можливо заміщений C_3 - C_7 циклоалкіл, можливо заміщений арил, можливо заміщений арил C_1 - C_6 алкіл або можливо заміщений гетероарил; i

R^6 являє собою водень, галоген, галогеналкіл, галогеналкоксигрупу, $-NR^{3b}$ -, можливо заміщений C_1 - C_6 алкіл, можливо заміщену C_1 - C_6 алкоксигрупу, можливо заміщений C_1 - C_6 алкоксіалкіл, можливо заміщений ацил, можливо заміщений аміноалкіл, можливо заміщений C_3 - C_7 циклоалкіл, можливо заміщений арил, можливо заміщений арилалкіл, можливо заміщений гетероциклоалкіл або можливо заміщений гетероарил; групи R^6 , які можуть містити замісники, можливо додатково містять як замісники одну, дві, три, чотири або п'ять груп R^9 ;

кожен R^8 , при його наявності, являє собою незалежно гідроксил, галоген, галогеналкіл, галогеналкоксигрупу, можливо заміщений алкіл, можливо заміщену C_1 - C_6 алкоксигрупу, можливо заміщений C_1 - C_6 алкоксіалкіл, можливо заміщений C_1 - C_6 алкоксіалкіламіноалкіл, C_1 - C_6 алкілкарбоксигетероциклоалкіл, оксі- C_1 - C_6 алкілгетероциклоалкіл, можливо заміщений аміноалкіл, можливо заміщений C_3 - C_7 циклоалкіл, можливо заміщений арил, можливо заміщений арил- C_1 - C_6 алкіл, можливо заміщений гетероциклоалкіл, можливо заміщений гетероциклоалкілалкіл, можливо заміщений гетероарил або можливо заміщений гетероарилалкіл;

кожен R^9 , при його наявності, являє собою незалежно галоген, галогеналкіл, галогеналкоксигрупу, можливо заміщений C_1 - C_6 алкіл, можливо заміщену C_1 - C_6 алкоксигрупу, можливо заміщений C_1 - C_6 алкоксіалкіл, можливо заміщений C_1 - C_6 карбоксіалкіл, можливо заміщений алкоксикарбоніл, можливо заміщений аміноалкіл, можливо заміщений C_3 - C_7 циклоалкіл, можливо заміщений арил, можливо заміщений арил- C_1 - C_6 алкіл, можливо заміщену арилоксигрупу, можливо заміщений гетероциклоалкіл або можливо заміщений гетероарил.

ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Скорочення й визначення

В описі даного винаходу використовуються наступні скорочення й терміни, що мають вказані значення:

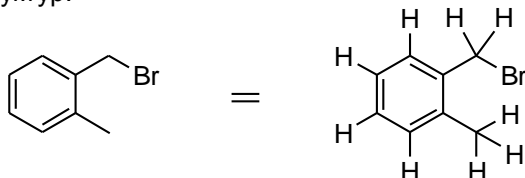
Скорочення	Значення
Ac	ацетил
ушир.	уширений
°C	градуси Цельсія
c-	цикло
CBZ	бензилоксикарбоніл
д	дублет
дд	дублет дублетів
дт	дублет триплетів
DCM	дихлорметан
DME	1,2-диметоксіетан
DMF	N,N-диметилформамід
DMSO	диметилсульфоксид
dppf	1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен
EI	іонізація електронним ударом
г	грам(и)
год.	година(и)
HPLC	високоєфективна рідинна хроматографія, ВЕРХ
л	літр(и)
М	молярний або молярність
м	мультиплет
мг	міліграм(и)
МГц	мегагерц (частота)
хв.	хвилина(и)
мл	мілілітр(и)
мкл	мікролітр(и)
мкМ	мікромольна(i) або мікромолярна(i)
мМ	мілімолярна

ммоль	мілімоль(i)
моль	моль(i)
MS	мас-спектральний аналіз
н	нормальний або нормальність
нМ	наномолярний
ЯМР	ядерна магнітно-резонансна спектроскопія
кв	квартет
RT	кімнатна температура
с	синглет
т	триплет
TFA	трифтороцтова кислота
THF	тетрагідрофуран
TLC	тонкошарова хроматографія, ТШХ

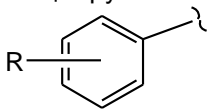
Визначення для сполук формули I й II

Символ “-” означає простий зв’язок, “=” означає подвійний зв’язок, “≡” означає потрійний зв’язок, “- - -” означає простий або подвійний зв’язок. Символ “~” стосується групи, яка зв’язана із подвійним зв’язком й займає будь-яке положення на кінці подвійного зв’язку, до якого приєднаний цей символ; тобто характер E- або Z-геометричної ізомерії відносно подвійного зв’язку неясний. Якщо зображено групу, що видаляється з вихідної формули, буде застосовуватися символ “~” на кінці зв’язку, що теоретично розщеплюється, щоб відокремити цю групу від вихідної структурної формули.

При зображенні або описі хімічних структур, якщо не зазначене інше, мають на увазі, що всі атоми вуглецю містять як замісники водень, відповідно до того, що атоми вуглецю є чотиривалентними. Наприклад, мають на увазі, що в структурі, зображений в лівій частині нижченаведеної схеми, є дев’ять атомів водню. Структура із зображеними дев’ятьма атомами водню знаходиться в правій частині. Іноді окремий атом у структурі описується в текстовій формулі як атом, що має атоми водню як замісник (чітко позначений водень), наприклад, -CH₂CH₂-. Рядовий фахівець у даній галузі техніки знає, що зазначені способи зображення широко застосовуються в хімії, оскільки надають лаконічність і простоту зображенню складних структур.

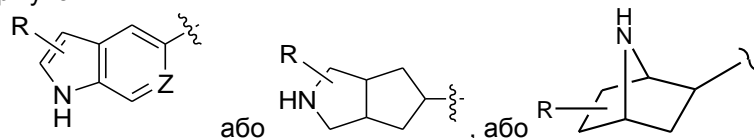


Якщо група “R” зображена “плаваючою” у циклічній системі, як, наприклад, у формулі:



тоді, якщо не зазначене інше, замісник “R” може бути приєднаний до будь-якого атома циклічної системи, що має на увазі заміщення одного із зображених, які мають на увазі або чітко позначених атомів водню одного з атомів кільця, що обумовлює утворення стійкої структури.

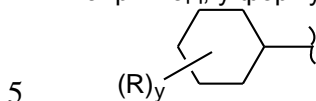
Якщо групу “R” зображують “плаваючою” у конденсованій циклічній системі, як, наприклад, у формулах:



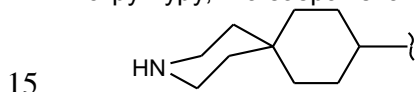
тоді, якщо не зазначене інше, замісник “R” може належати до будь-якого атома конденсованої циклічної системи, що припускає заміщення зображеного водню (наприклад, -NH- у вищенаведеній формулі), водню, який має на увазі (наприклад, як у вищенаведеній формулі, де атоми водню не показані, але вважаються присутніми), або чітко позначеного водню (наприклад, у вищенаведеній формулі “Z” дорівнює =CH-) одного з кільцевих атомів, при умові утворення стійкої структури. У зображеному прикладі група “R” може належати як 5-членному, так і 6-членному кільцю конденсованої циклічної системи. У нижчепредставленій формулі, якщо, наприклад, “y” дорівнює 2, тоді дві групи “R” можуть належати будь-яким двом

атомам циклічної системи, при цьому також вважають, що кожен з них заміщує зображений, який мається на увазі або чітко позначений атом водню кільця.

Якщо групу "R" зображують в циклічній системі, що містить насичені атоми вуглецю, як, наприклад, у формулі:



де, у цьому прикладі, "y" може приймати значення більше одиниці, припускають, що кожна з груп заміщує зображений, який мається на увазі або чітко позначений атом водню кільця; і, якщо не зазначене інше, у випадку, якщо структура, що утворюється, є стійкою, дві "R" можуть належати до одного атома вуглецю. Простим прикладом є варіант, коли R є метильною групою, у цьому випадку має місце утворення гемінального диметилу при атомі вуглецю зображеного кільця ("кільцевий" атом вуглецю). В іншому прикладі, дві "R" належать до одного атома вуглецю, включаючи атом вуглецю, що бере участь у формуванні кільця, таким чином, створюючи спіроциклічну кільцеву структуру ("спіроциклічну" групу), наприклад, таку кільцеву структуру, яка зображена нижче:



Термін "ацил", використовуваний в описі, позначає радикал $-C(O)R$, де R являє собою можливо заміщений алкіл, можливо заміщений алкеніл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, арил, аралкіл, гетероарил, гетероаралкіл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкілалкіл, наприклад, ацетил, трифторметилкарбоніл або 2-метоксіетилкарбоніл тощо.

20 Термін "ациламіно", використовуваний в описі, означає радикал $-NRR$, де R являє собою водень, гідроксил, алкіл або алкоксигрупу, й R" являє собою ацил.

Термін "ацилокси", використовуваний в описі, означає радикал $-OR$, де R являє собою ацил, наприклад, ціанометилкарбонілокси тощо.

25 Термін "введення" і його варіанти (наприклад "введення сполуки") стосовно сполуки згідно з даним винаходом означає введення цієї сполуки або проліків сполуки в організмі тварини, що потребує такого лікування. Якщо сполуку згідно з даним винаходом або її проліки пропонується вводити в поєднанні з одним або декількома видами лікування (наприклад, хірургічним втручанням, опроміненням і хіміотерапією й так далі), то термін "введення" і його варіанти припускає комбіноване або послідовне введення сполуки або її проліків й інших агентів.

30 Термін "алкеніл" означає лінійний моновалентний вуглеводневий радикал з 1-6 атомами вуглецю або розгалужений моновалентний вуглеводний радикал з 3-6 атомами вуглецю, що містить щонайменше один подвійний зв'язок, наприклад, етеніл, пропеніл, 1-бут-3-еніл й 1-пент-3-еніл тощо.

35 Термін "алкокси", використовуваний в описі, означає групу $-OR$, де R являє собою алкільну групу. Приклади включають метокси-, етокси-, пропокси-, ізопропоксигрупу тощо.

Термін "алкоксіалкіл", використовуваний в описі, означає алкільну групу, що містить як замісники щонайменше одну, переважно одну дві або три алкоксигрупи. Приклади включають метоксиметил тощо.

40 Термін "алкоксіалкіламіно", використовуваний в описі, означає групу $-NRR'$, де R являє собою водень, алкіл або алкоксіалкіл, і R' являє собою алкоксіалкіл.

Термін "алкоксіалкіламіноалкіл", використовуваний в описі, означає алкільну групу, що містить як замісники щонайменше одну, переважно одну або дві алкоксіалкіламіногрупи.

Термін "алкоксикарбоніл", використовуваний в описі, означає групу $-C(O)R$, де R являє собою алкоксигрупу.

45 Термін "алкіл", використовуваний в описі, означає лінійний насичений моновалентний вуглеводний радикал з 1-6 атомами вуглецю або розгалужений насичений моновалентний вуглеводний радикал з 3-6 атомами вуглецю, наприклад, метил, етил, пропіл, 2-пропіл, бутил (включаючи всі ізомерні форми) або пентил (включаючи всі ізомерні форми) тощо.

Термін "алкіламіно", використовуваний в описі, означає групу $-NHR$, де R являє собою алкіл.

50 Термін "алкіламіноалкіл", використовуваний в описі, означає алкільну групу, що містить як замісники одну або дві алкіламіногрупи.

Термін "алкіламіноалкілокси", використовуваний в описі, означає групу $-OR$, де R являє собою алкіламіноалкіл.

55 Термін "алкілкарбоніл", використовуваний в описі, означає групу $-C(O)R$, де R являє собою алкіл.

Термін "алкініл", використовуваний в описі, означає лінійний моновалентний вуглеводний

радикал з 1-6 атомами вуглецю або розгалужений моновалентний вуглеводний радикал з 3-6 атомами вуглецю, що містить щонайменше один потрібний зв'язок, наприклад, етиніл, пропініл, бутиніл, пентин-2-іл тощо.

Термін "аміно" означає -NH_2 .

5 Термін "аміноалкіл" означає алкільну групу, що містить як замісники щонайменше одну, наприклад, одну, дві або три аміногрупи.

Термін "аміноалкілокси", використовуваний в описі, означає групу -OR , де R являє собою аміноалкіл.

10 Термін "арил" означає моновалентний 6-14-членний, моно- або бікарбоциклічний цикл, де моноциклічне кільце є ароматичним й щонайменше одне з кілець біциклічного циклу є ароматичним. Якщо не зазначене інше, валентність групи може бути локалізована на будь-якому атомі будь-якого кільця радикала, відповідно до основних правил визначення валентності. Типові приклади включають феніл, нафтил й інданіл тощо.

15 Термін "арилалкіл", використовуваний в описі, означає алкільний радикал, що містить як замісники одну або дві арильні групи, наприклад, бензил і фенетіл тощо.

Термін "арилокси", використовуваний в описі, означає групу -OR , де R являє собою арил.

Термін "карбоксіалкіл", використовуваний в описі, означає алкільну групу, що містить як замісник щонайменше одну, наприклад одну, або дві групи -C(O)OH .

20 Термін "циклоалкіл", використовуваний в описі, означає моноциклічний або конденсований біциклічний, насичений або частково ненасичений (але не ароматичний) моновалентний вуглеводний радикал з 3-10 атомами вуглецю в кільці(ях). Конденсований біциклічний вуглеводний радикал включає місточкові кільцеві системи. Якщо не зазначене інше, вільна валентність групи може бути локалізована на будь-якому атомі вуглецю будь-якого кільця усередині радикала, відповідно до основних правил визначення валентності. Один або два кільцевих атомів вуглецю можуть бути заміщені -C(O)- , -C(S)- або -C(=NH)- групами. В іншому варіанті реалізації термін циклоалкіл включає, без обмеження, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил або циклогекс-3-еніл тощо.

Термін "циклоалкілалкіл", використовуваний в описі, означає алкільну групу, що містить як замісники щонайменше одну, наприклад, одну або дві циклоалкільні групи.

30 Термін "діалкіламіно", використовуваний в описі, означає радикал -NRR , де R й R" являють собою алкіл або похідну N-оксиду або його захищену похідну, наприклад, диметиламіно, діетиламіно, N,N-метилпропіламіно або N,N-метилетиламіно тощо.

Термін "діалкіламіноалкіл", використовуваний в описі, означає алкільну групу, що містить як замісники одну або дві зазначені в описі діалкіламіногрупи.

35 Термін "діалкіламіноалкокси" означає групу -OR , де R являє собою діалкіламіноалкіл. Типові приклади включають 2-(N,N-діетиламіно)етилокси тощо.

40 Термін "конденсована поліциклічна" або "конденсована кільцева система" означає поліциклічну кільцеву систему, що містить кільця, зв'язані місточковими зв'язками, або конденсовані кільця, тобто, коли два кільця мають у своїх кільцевих структурах більше одного загального атома. В описі даного винаходу всі конденсовані поліциклічні системи й конденсовані кільцеві системи необов'язково є ароматичними кільцевими системами. В основному, але необов'язково, конденсовані поліциклічні системи мають загальні віцинальні атоми, наприклад, нафталін або 1,2,3,4-тетрагідронафталін. Згідно з даним визначенням, спірокільцева система не є конденсованою поліциклічною, але конденсовані поліциклічні кільцеві системи згідно з даним винаходом можуть мати спірокільця, приєднані до них через один кільцевий атом конденсованої поліциклічної системи. У деяких прикладах, відомих рядовим фахівцям у даній галузі техніки, дві суміжні групи ароматичної системи можуть бути сконденсовані з утворенням кільцевої структури. Конденсована кільцева система може містити гетероатоми й можливо може мати один або більше замісників. Додатково слід зазначити, що

50 насичені атоми вуглецю таких конденсованих груп (тобто насичених кільцевих структур) можуть містити дві групи замісників.

Термін "галоген" або "гало" стосується фтору, хлору, броду або йоду.

Термін "галогеналкокси", використовуваний в описі, означає групу -OR , де R" являє собою галогеналкіл, наприклад, трифторметокси або 2,2,2-трифторетокси тощо.

55 Термін "галогеналкіл" означає алкільну групу, що містить як замісники один або більше галогенів, зокрема 1-5 атомів галогену, наприклад, трифторметил, 2-хлоретил й 2,2-дифторетил тощо.

60 Термін "гетероарил", використовуваний в описі, означає моноциклічний, конденсований біциклічний або конденсований трициклічний радикал з 5-14 кільцевими атомами, що включають один, два, три або чотири кільцевих гетероатоми, незалежно вибрані з -O- , -S(O)- (n

дорівнює 0, 1 або 2), -N-, -N(R^x)-, і кільцеві атоми, що залишилися, є атомами вуглецю, у якому кільце, що містить моноциклічний радикал, є ароматичним й щонайменше одне з конденсованих кілець, що містить біциклічний або трициклічний радикал, є ароматичним. Один або два кільцевих атоми вуглецю будь-яких неароматичних кілець, що містять біциклічний або трициклічний радикал, можуть бути заміщені -C(O)-, -C(S)- або -C(=NH)-групою. R^x являє собою водень, алкіл, гідроксил, алкоксигрупу, ацил або алкілсульфоніл. Конденсований біциклічний радикал включає містчкові кільцеві системи. Якщо не зазначене інше, вільна валентність може бути локалізована на будь-якому атомі будь-якого кільця гетероарильної групи, відповідно до основних правил визначення валентності. Якщо вільна валентність локалізована на атомі азоту, R^x відсутній.

В іншому варіанті реалізації термін гетероарил включає без обмеження, 1,2,4-триазоліл, 1,3,5-триазоліл, фталімідил, піридиніл, піроліл, імідазоліл, тієніл, фураніл, індоліл, 2,3-дигідро-1H-індоліл (включаючи, наприклад, 2,3-дигідро-1H-індол-2-іл або 2,3-дигідро-1H-індол-5-іл тощо), ізоіндоліл, індолініл, ізоіндолініл, бензімідазоліл, бензодіоксол-4-іл, бензофураніл, цинолініл, індолізініл, нафтиридин-3-іл, фталазин-3-іл, фталазин-4-іл, птеридиніл, пуриніл, хіназолініл, хіноксалініл, тетразоліл, піразоліл, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, бензоксазоліл, хінолініл, ізохінолініл, тетрагідроізохінолініл (включаючи, наприклад, тетрагідроізохінолін-4-іл або тетрагідроізохінолін-6-іл тощо), піроло[3,2-c]піридиніл (включаючи, наприклад, піроло[3,2-c]піридин-2-іл або піроло[3,2-c]піридин-7-іл тощо), бензопіраніл, тіазоліл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, бензотіазоліл, бензотієніл й їх похідні або N-оксид або його захищену похідну.

Термін "гетероалкіларил", використовуваний в описі, означає алкільну групу, що містить як замісники щонайменше одну, наприклад, одну або дві гетероарильні групи.

Термін "гетероатом" стосується O, S, N або P.

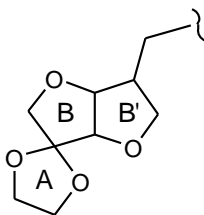
Термін "гетероциклоалкіл", використовуваний в описі, означає насичену або частково ненасичену (але не ароматичну) моновалентну моноциклічну групу з 3-8 кільцевими атомами або насичену або частково ненасичену (але не ароматичну) моновалентну конденсовану біциклічну групу з 5-12 кільцевими атомами, у яких один або більше, наприклад один, два, три або чотири кільцевих гетероатоми незалежно вибрані з O, S(O)_n (n дорівнює 0, 1 або 2), -N-, -N(R^y)- (де R^y являє собою водень, алкіл, гідроксил, алкоксигрупу, ацил або алкілсульфоніл), а інші кільцеві атоми являють собою атоми вуглецю. Один або два кільцевих атоми вуглецю можуть бути заміщені -C(O)-, -C(S)- або -C(=NH)-групою. Конденсований біциклічний радикал включає містчкові кільцеві системи. Якщо не зазначене інше, вільна валентність групи може бути локалізована на будь-якому атомі будь-якого кільця, відповідно до основних правил визначення валентності. Якщо вільна валентність локалізована на атомі азоту, R^y відсутній. В іншому варіанті реалізації термін гетероциклоалкіл включає, без обмеження, азетидиніл, піролідиніл, 2-оксопіролідиніл, 2,5-дигідро-1H-піроліл, піперидиніл, 4-піперидиніл, морфолініл, піперазиніл, 2-оксопіперазиніл, тетрагідропіраніл, 2-оксопіперидиніл, тіоморфолініл, тіаморфолініл, пергідрозазепініл, піразолідиніл, імідазолініл, імідазолідиніл, дигідропіридиніл, тетрагідропіридиніл, оксазолініл, оксазолідиніл, ізоксазолідиніл, тіазолініл, тіазолідиніл, хінуклідиніл, ізотіазолідиніл, октагідроіндоліл, октагідроізоіндоліл, декагідроізохіноліл, тетрагідрофурил і тетрагідропіраніл й їх похідні або N-оксид або його захищену похідну.

Термін "гетероциклоалкілалкіл", використовуваний в описі, означає алкільний радикал, заміщений однією або двома гетероциклоалкільними групами, зазначеними в описі, наприклад, морфолінілметил, N-піролінілетил й 3-(N-азетидиніл)пропіл тощо.

Термін "гетероциклоалкілалкілокси", використовуваний в описі, означає групу -OR, де R являє собою гетероциклоалкілалкіл.

Термін "насичена містчкова кільцева система" стосується біциклічної поліциклічної кільцевої системи, що не є ароматичною. Така система може мати ізольовану або кон'юговану ненасиченість, але не містить ароматичних або гетероциклічних кілець у структурі ядра (хоча може мати ароматичне заміщення). Наприклад, гексагідрофуоро[3,2-b]фуран, 2,3,3a, 4,7,7a-гексагідро-1H-інден, 7-азабіцикло[2.2.1]гептан й 1,2,3,4,4a, 5,8,8a-октагідронафталін, всі вони входять до класу "насичених містчкових кільцевих систем".

Термін "спіроцикл" або "спіроциклічне кільце" стосується кільця, утвореного від одного з кільцевих атомів вуглецю іншого кільця. Наприклад, як зображено нижче, кільцевий атом насиченої містчкової кільцевої системи (кільця B й B'), але не кінцевий атом містка, може бути загальним для насиченої містчкової кільцевої системи й приєднаним до неї спіроциклом (кільце A). Спіроцикл може бути карбоциклічним або гетероаліциклічним.



Термін "можливий" або "можливо" означає, що описаний далі процес або умова може мати місце або можуть бути відсутні, і що даний опис включає приклади, коли зазначений процес або умова мають місце й приклади, у яких вони відсутні. Рядовий фахівець у даній галузі техніки зрозуміє, що стосовно будь-якої описуваної молекули, що має у своєму складі один або кілька можливих замісників, можуть бути використані тільки стерично можливі сполуки й/або такі сполуки, які можуть бути одержані шляхом синтезу. "Можливо заміщений" стосується всіх можливих модифікацій даного терміна. Так, наприклад, застосовуючи термін "можливо заміщений арил- C_{1-8} алкіл", автори мають на увазі, що заміщення може відбуватися як у "C₁₋₈алкільній" частині, так і в "арильній" частини молекули, або вона взагалі може не містити замісників. Список можливих замісників представлений нижче у визначеннях терміна "заміщений".

Термін "можливо заміщена алкоксигрупа", використовуваний в описі, означає групу -OR, де R являє собою можливо заміщений алкіл.

Термін "можливо заміщений алкіл", використовуваний в описі, означає алкільний радикал, можливо заміщений однією або декількома групами, наприклад однією, двома, трьома, чотирма або п'ятьма групами, незалежно вибраними з алкілкарбонілу, алкенілкарбонілу, циклоалкілкарбонілу, алкілкарбонілоксигрупи, алкенілкарбонілоксигрупи, аміногрупи, алкіламіногрупи, діалкіламіногрупи, амінокарбонілу, алкіламінокарбонілу, діалкіламінокарбонілу, ціаногрупи, ціаноалкіламінокарбонілу, алкоксигрупи, алкенілоксигрупи, гідроксилу, гідроксіалкоксигрупи, галогену, карбоксильної групи, алкілкарбоніламіногрупи, алкілкарбонілоксигрупи, алкіл-S(O)₀₋₂-, алкеніл-S(O)₀₋₂-, аміносультонілу, алкіламіносультонілу, діалкіламіносультонілу, алкілсультоніл-NR^c- (де R^c означає водень, алкіл, можливо заміщений алкеніл, гідроксил, алкоксигрупу, алкенілоксигрупу або ціаноалкіл), алкіламінокарбонілоксигрупи, діалкіламінокарбонілоксигрупи, алкіламіноалкілоксигрупи, діалкіламіноалкілоксигрупи, алкоксикарбонілу, алкенілоксикарбонілу, алкоксикарбоніламіногрупи, алкіламінокарбоніламіногрупи, діалкіламінокарбоніламіногрупи, алкоксіалкілоксигрупи й -C(O)NR^aR^b (де R^a й R^b незалежно означають водень, алкіл, можливо заміщений алкеніл, гідроксил, алкоксигрупу, алкенілоксигрупу або ціаноалкіл).

Термін "можливо заміщений алкеніл", використовуваний в описі, означає алкенільний радикал, можливо заміщений однією або декількома групами, наприклад, однією, двома, трьома, чотирма або п'ятьма групами, незалежно вибраними з алкілкарбонілу, алкенілкарбонілу, циклоалкілкарбонілу, алкілкарбонілоксигрупи, алкенілкарбонілоксигрупи, аміногрупи, алкіламіногрупи, діалкіламіногрупи, амінокарбонілу, алкіламінокарбонілу, діалкіламінокарбонілу, ціаногрупи, ціаноалкіламінокарбонілу, алкоксигрупи, алкенілоксигрупи, гідроксилу, гідроксіалкоксигрупи, галогену, карбоксильної групи, алкілкарбоніламіно, алкілкарбонілоксигрупи, алкіл-S(O)₀₋₂-, алкеніл-S(O)₀₋₂-, аміносультонілу, алкіламіносультонілу, діалкіламіносультонілу, алкілсультоніл-NR^c- (де R^c означає водень, алкіл, можливо заміщений алкеніл, гідроксил, алкоксигрупу, алкенілоксигрупу або ціаноалкіл), алкіламінокарбонілоксигрупи, діалкіламінокарбонілоксигрупи, алкіламіноалкілоксигрупи, діалкіламіноалкілоксигрупи, алкоксикарбонілу, алкенілоксикарбонілу, алкоксикарбоніламіногрупи, алкіламінокарбоніламіногрупи, діалкіламінокарбоніламіногрупи, алкоксіалкілоксигрупи й -C(O)NR^aR^b (де R^a й R^b незалежно означають водень, алкіл, можливо заміщений алкеніл, гідроксил, алкоксигрупу, алкенілоксигрупу або ціаноалкіл).

Термін "можливо заміщена аміногрупа" стосується групи -N(H)R або -N(R)R, де кожен R незалежно вибирають з групи можливо заміщеного алкілу, можливо заміщеної алкоксигрупи, можливо заміщеного арилу, можливо заміщеного гетероциклоалкілу, можливо заміщеного гетероарилу, ацилу, карбоксильної групи, алкоксикарбонілу, -S(O)₂-(можливо заміщеного алкілу), -S(O)₂-(можливо заміщеного арилу), S(O)₂-(можливо заміщеного гетероциклоалкілу), S(O)₂-(можливо заміщеного гетероарилу). Наприклад, "можливо заміщена аміногрупа" включає діетиламіногрупу, метилсультоніламіногрупу й фуранілоксисультоніламіногрупу.

Термін "можливо заміщений аміноалкіл", використовуваний в описі, означає алкільну групу, що можливо містить як замісники щонайменше одну, наприклад, одну або дві зазначені в описі заміщені аміногрупи.

Термін "можливо заміщений арил", використовуваний в описі, означає арил, можливо заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з ацилу, ациламіногрупи, ацилоксигрупи, можливо заміщеного алкілу, можливо заміщеного алкенілу, алкоксигрупи, алкенілоксигрупи, галогену, гідроксилу, алкоксикарбонілу, алкенілоксикарбонілу, аміногрупи, алкіламіногрупи, діалкіламіногрупи, нітрогрупи, амінокарбонілу, алкіламінокарбонілу, діалкіламінокарбонілу, карбоксильної групи, ціаногрупи, алкілтіогрупи, алкілсульфінілу, алкілсульфонілу, аміносульфонілу, алкіламіносульфонілу, діалкіламіносульфонілу, алкілсульфоніламіногрупи, аміноалкоксигрупи, або арил являє собою пентафторфеніл. Серед можливих замісників "арилу", алкіл й алкеніл, або один, або як частина іншої групи (що включає, наприклад, алкіл в алкоксикарбонілі), незалежно можливо заміщений одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма галогенами.

Термін "можливо заміщений арилалкіл", використовуваний в описі, означає алкіл, можливо заміщений арилом.

Термін "можливо заміщений циклоалкіл", використовуваний в описі, означає циклоалкіл, заміщений однією, двома або трьома групами, незалежно вибраними з ацилу, ацилоксигрупи, ациламіногрупи, можливо заміщеного алкілу, можливо заміщеного алкенілу, алкоксигрупи, алкенілоксигрупи, алкоксикарбонілу, алкенілоксикарбонілу, алкілтіогрупи, алкілсульфінілу, алкілсульфонілу, аміносульфонілу, алкіламіносульфонілу, діалкіламіносульфонілу, алкілсульфоніламіно, галогену, гідроксилу, аміногрупи, алкіламіногрупи, діалкіламіногрупи, амінокарбонілу, алкіламінокарбонілу, діалкіламінокарбонілу, нітрогрупи, алкоксіалкілоксигрупи, аміноалкоксигрупи, алкіламіноалкоксигрупи, діалкіламіноалкоксигрупи, карбоксильної групи й ціаногрупи. Серед вищевказаних можливих замісників "циклоалкілу", алкіл й алкеніл, або один, або як частина іншого замісника циклоалкільного кільця, незалежно можливо заміщений одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма галогенами, наприклад, галогеналкілом, галогеналкоксигрупою, галогеналкенілоксигрупою або галогеналкілсульфонілом.

Термін "можливо заміщений циклоалкілалкіл", використовуваний в описі, означає алкіл, заміщений щонайменше однією, наприклад, однією, двома або трьома, можливо заміщеними циклоалкільними групами.

Термін "можливо заміщений гетероарил", використовуваний в описі, означає гетероарильну групу, що можливо містить як замісники один, два або три замісники, незалежно вибрані з ацилу, ациламіногрупи, ацилоксигрупи, можливо заміщеного алкілу, можливо заміщеного алкенілу, алкоксигрупи, алкенілоксигрупи, галогену, гідроксилу, алкоксикарбонілу, алкенілоксикарбонілу, аміногрупи, алкіламіногрупи, діалкіламіногрупи, нітрогрупи, амінокарбонілу, алкіламінокарбонілу, діалкіламінокарбонілу, карбоксильної групи, ціаногрупи, алкілтіогрупи, алкілсульфінілу, алкілсульфонілу, аміносульфонілу, алкіламіносульфонілу, діалкіламіносульфонілу, алкілсульфоніламіногрупи, аміноалкоксигрупи, алкіламіноалкоксигрупи й діалкіламіноалкоксигрупи. Серед можливих замісників "гетероарилу", алкіл й алкеніл, або один, або як частина іншої групи (включаючи, наприклад, алкіл в алкоксикарбонілі), незалежно можливо заміщений одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма галогенами.

Термін "можливо заміщений гетероарилалкіл" означає алкіл, заміщений щонайменше однією або двома можливо заміщеними гетероарильними групами.

Термін "можливо заміщений гетероциклоалкіл" означає гетероциклоалкіл, можливо заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з ацилу, ациламіногрупи, ацилоксигрупи, можливо заміщеного алкілу, можливо заміщеного алкенілу, алкоксигрупи, алкенілоксигрупи, галогену, гідроксилу, алкоксикарбонілу, алкенілоксикарбонілу, аміногрупи, алкіламіногрупи, діалкіламіногрупи, нітрогрупи, амінокарбонілу, алкіламінокарбонілу, діалкіламінокарбонілу, карбоксильної групи, ціаногрупи, алкілтіогрупи, алкілсульфінілу, алкілсульфонілу, аміносульфонілу, алкіламіносульфонілу, діалкіламіносульфонілу, алкілсульфоніламіногрупи, аміноалкоксигрупи, або арил являє собою пентафторфеніл. Серед можливих замісників "гетероциклоалкілу", алкіл й алкеніл, або сам по собі, або як частина іншої групи (включаючи, наприклад, алкіл в алкоксикарбонілі), незалежно можливо заміщені одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма галогенами.

Термін "можливо заміщений гетероциклоалкілалкіл" означає алкіл, заміщений щонайменше одним, наприклад, одним або двома можливо заміщеними циклоалкілами.

Термін "вихід" для кожної представленої в описі реакції виражається у відсотках від теоретичного виходу.

Визначення для сполуки формули 100

Терміни, використовувані для опису формули 100, визначені в WO 2004/006846 (US Nat'l Stage Application Serial No. 10/522004), що включена в даний опис за допомогою посилання.

Наприклад термін "можливо заміщений алкіл" для формули 100 має значення, наведене в WO 2004/006846 (US Nat'l Stage Application Serial No. 10/522004). Щоразу, коли сполука формули 100 описується в даній заявці, або у вигляді структури, або у вигляді вислову "формула 100", терміни, застосовувані для опису цієї сполуки, представлені в WO 2004/006846 (US Nat'l Stage Application Serial No. 10/522,004).

Інші визначення

Термін "інгібітор АКТ (протеїнкіназ класу В)" включає, наприклад, LY294002, РКС 412, перифозин, сполуку, представлену в таблиці 2a, сполуку, представлену в таблиці 2b, і сполуку, описану в WO 2006/071819 й WO 05/117909. У цих джерелах також описані методики *in vitro*, які можна застосовувати для визначення інгібуючої активності АКТ.

Термін "алкілюючий агент" включає, наприклад, одну або декілька з наступних речовин: хлорамбуцил, хлорметин, циклофосфамід, іфосфамід, мелфалан, кармустин, фотемустин, ломустин, стрептозоцин, карбоплатин, цисплатин, оксалиплатин, BBR3464, бусульфан, дакарбазин, мехлоретамін, прокарбазин, темозоломід, тіоТЕФА (ThioTEPA) і урамустин.

Термін "антитіло" включає, наприклад, одне або декілька з наступних антитіл: антитіло до IGF1R (включаючи, наприклад, α IGF-1R A12 MoAb, 19D12, h7C10 й CP-751871), антитіло до EGFR (включаючи, наприклад, цетуксимаб (ербітукс®) і панітумумаб), антитіло до ErbB2 (включаючи, наприклад, трастузумаб (герцептин®)), антитіло до VEGF (включаючи, наприклад, бевацизумаб (авастин), антитіло до IgG1 (включаючи, наприклад, ібритумомаб (тіуксетан)), антитіло до CD20 (включаючи, наприклад, ритуксимаб і тозитумомаб), антитіло до CD33 (включаючи, наприклад, гемтузумаб і гемтузумаб озогаміцин) і антитіло до CD52 (включаючи, наприклад, алемтузумаб).

Термін "антиметаболіт" включає наприклад метотрексат, пеметрексед, ралтитрексед, кладрибін, клофарабін, флударабін, меркаптопурин, тіогуанін, капецитабін, цитарабін, фторурацил (що вводиться з або без лейковорину або фолінової кислоти) і гемцитабін.

Термін "антимікротубулярний агент" включає, наприклад, вінкристин, вінбластин, вінорелбін, вінфлунін і віндезин.

Термін "інгібітор ароматази" включає, наприклад, одну або декілька з наступних речовин: аміноглутетимід, анастрозол (Arimidex®), летрозол (Femara®), екземестан (Aromasin®) і форместан (Lentaron®).

Термін "рак" стосується клітинних проліферативних хворобливих станів, включаючи, але не обмежуючись перерахованими: хворобливі стани серця: саркому (ангіосаркому, фібросаркому, рабдоміосаркому, ліпосаркому), міксому, рабдоміосаркому, фіброму, ліпому й тератому; хворобливі стани легенів: бронхогенну карциному (плоскоклітинну, недиференційовану дрібноклітинну, недиференційовану великоклітинну, аденокарциному), альвеолярну (бронхіолярну) карциному, бронхіальну аденому, саркому, лімфому, хондроматозну гамартому, інезотеліому; хворобливі стани шлунково-кишкового тракту: стравохід (плоскоклітинну карциному, аденокарциному, лейоміосаркому, лімфому), шлунок (карциному, лімфому, лейоміосаркому), підшлункову залозу (протокову аденокарциному, інсуліному, глюкогоному, гастриному, карциноїдні пухлини, віпому), тонка кишка (аденокарциному, лімфому, карциноїдні пухлини, саркому Капоши, лейоміому, гемангіому, ліпому, нейрофіброму, фіброму), товста кишка (аденокарциному, тубулярну аденому, ворсинчасту аденому, гамартому, лейоміому); хворобливі стани сечостатевого тракту: нирки (аденокарциному, пухлину Вільмса [нефробластома], лімфому, лейкоз), сечовий міхур й уретра (плоскоклітинну карциному, перехідноклітинну карциному, аденокарциному), передміхурова залоза (аденокарциному, саркому), яєчка (семіному, тератому, ембріональну карциному, тератокарциному, хоріокарциному, саркому, інтерстиціальноклітинну карциному, фіброму, фіброаденому, аденоматоїдні пухлини, ліпому); хворобливі стани печінки: гепатому (гепатоцелюлярну карциному), холангіокарциному, гепатобластоми, ангіосаркому, гепатоцелюлярну аденому, гемангіому; хворобливі стани кісткового остова: остеогенну саркому (остеосаркому), фібросаркому, злоякісну фіброзну гістіоцитому, хондросаркому, саркому Юінга, злоякісну лімфому (ретиккулярноклітинну саркому), множинну мієлому, гігантоклітинну саркому, хондрому, остеохондрому (остеохрящові екзостози), доброякісну хондрому, хондробластоми, хондроміксифіброму, остеоїдну остеому й гігантоклітинні пухлини; хворобливі стани нервової системи: череп (остеому, гемангіому, гранульому, ксантому, osteitis deformans); оболонка головного й спинного мозку: (менінгіому, менінгіосаркому, гліоматоз), головний мозок (астроцитому, медулобластоми, гліому, епендимому, герміному [пінеалому], мультиформну гліобластоми, олігодендрогліому, невриноми, ретинобластоми, вроджені пухлини), спинний мозок: нейрофіброму, менінгіому, гліому, саркому); гінекологічні хворобливі стани: матка (карциному ендометрія), шийка матки (карциному шийки матки, передпухлинну дисплазію

шийки матки), яєчники (карциному яєчників [серозну цистаденокарциному, муцинозну цистаденокарциному, некласифіковану карциному], фолікулами, пухлини клітин Сертолі-Лейдига, дисгерміному, злоякісну тератому), вульва (плоскоклітинну карциному, внутрішньоепітеліальну карциному, аденокарциному, фібросаркому, меланому), піхва (світлоклітинну карциному, плоскоклітинну карциному, ботріюїдну саркому (ембріональну рабдоміосаркому), фаллопієві труби (карциному); гематологічні хворобливі стани: кров (мієлолейкоз [гострий і хронічний], гострий лімфобластний лейкоз, хронічний лімфоцитарний лейкоз, мієлопроліферативні захворювання, множинну мієлому, мієлодиспластичний синдром), хвороба Ходжкіна, неходжкінську лімфому [злоякісну лімфому]; хворобливі стани шкіри: злоякісну меланому, базальноклітинну карциному, плоскоклітинну карциному, саркому Капоши, диспластичі невоїдні пухлини, ліпому, ангиому, дерматофіброму, келоїди, псоріаз; хворобливі стани надниркових залоз: нейробластоми й рак молочної залози. Таким чином термін "ракова клітина", використовуваний в описі, включає клітину, уражену кожним з вищевказаних станів.

Термін "хіміотерапевтичний агент" включає, не обмежуючись наступними прикладами, інгібітор АКТ, алкілюючий агент, антиметаболіт, антимікротубулярний агент, інгібітор ароматази, інгібітор c-KIT, інгібітор cMET, інгібітор EGFR, інгібітор ErbB2, інгібітор Flt-3, інгібітор HSP90, інгібітор IGF1R, платин, інгібітор протеїнкіназ і Raf, репаміцин, аналог репаміцину, інгібітор рецепторної тирозинкінази, таксан, інгібітор топоізомерази, інгібітор тирозинкінази ABL й/або SRC, і інгібітор VEGFR. Фармацевтично прийнятна сіль, сольват й/або гідрат хіміотерапевтичного агента можуть бути одержані рядовим фахівцем у даній галузі техніки й ці сіль, сольват й/або гідрати можуть бути використані для практичного застосування винаходу.

Термін "інгібітор c-KIT" включає, наприклад, іматиніб, сунітиніб, нілотиніб, AMG 706, сорафеніб, сполуки, представлені в таблиці 3b, сполуки, представлені в таблиці 3c, сполуки, представлені в таблиці 8, сполуки, представлені в таблиці 9, і сполуки, описані в WO 2006/108059, WO 2005/020921, WO 2006/033943 й WO 2005/030140.

Термін "інгібітор cMET" включає, наприклад, сполуки, представлені в таблиці 3a, сполуки, представлені в таблиці 3b, сполуки, представлені в таблиці 3c, сполуки, описані в WO 2006/108059, WO 2006/014325 й WO 2005/030140.

Термін "інгібітор EGFR" включає, наприклад, одну або декілька з наступних речовин: пелітиніб, лапатиніб (Тикерб), гефітиніб (Іреса), ерлотиніб (Тарцева), Зактима (ZD6474, вандетиніб), АЕЕ788 й НКІ-272, ЕКВ-569, СІ-1033, N-(3,4-дихлор-2-фторфеніл)-7-(((3a,5r,6a)-2-метилоктагідроциклопента[с]пірол-5-іл)метил)окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін, N-(4-бром-3-хлор-2-фторфеніл)-7-(((3a,5r,6a)-2-метилоктагідроциклопента[с]пірол-5-іл)метил)окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін, N-(3,4-дихлор-2-фторфеніл)-7-(((3a,5s,6a)-2-метилоктагідроциклопента[с]пірол-5-іл)метил)окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін, N-(4-бром-3-хлор-2-фторфеніл)-7-(((3a,5s,6a)-2-метилоктагідроциклопента[с]пірол-5-іл)метил)окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін, сполуки, представлені в таблиці 4, сполуки, представлені в таблиці 7, і сполуки, описані в WO 2004/006846 й WO 2004/050681.

Термін "інгібітор ErbB2" включає, наприклад, лапатиніб (GW572016), РКІ-166, канертиніб, СІ-1033, НКІ272 й ЕКВ-569.

Термін "інгібітор Flt-3" включає, наприклад, СЕР-701, РКС 412, МЛ 518, сунітиніб, сорафеніб, сполуки, представлені в таблиці 3a, сполуки, представлені в таблиці 3b, сполуки, представлені в таблиці 3c, сполуки, представлені в таблиці 9, і сполуки, описані в WO 2006/108059, WO 2006/033943, WO 2006/014325 і WO 2005/030140.

Термін "гормонотерапія" й "гормональна терапія" включає, наприклад, лікування однією або декількома з наступних речовин: стероїди (наприклад, дексаметазоном), фінастерид, тамоксифен й інгібітор ароматази.

Термін "інгібітор HSP90" включає, наприклад, 17-AAG, 17-DMAG, гелданаміцин, 5-(2,4-дигідроксі-5-ізопропілфеніл)-N-етил-4-(4-(морфолінометил)феніл)ізоксазол-3-карбоксамід [NVP-AUY922 (VER 52296)], 6-хлор-9-((4-метокси-3,5-диметилпіридин-2-іл)метил)-9H-пурин-2-амін (CNF2024, також позначуваний ВІВ021), сполуки, описані в заявці WO 2004072051 (яка включена в опис за допомогою посилання), сполуки, описані в заявці WO 2005028434 (яка включена в опис за допомогою посилання), сполуки, описані в заявці WO 2007035620 (яка включена в опис за допомогою посилання), і сполуки, описані в заявці WO 2006091963 (яка включена в опис за допомогою посилання).

Термін "інгібітор IGF1R" включає, наприклад, тирфостин AG 1024, сполуки, представлені в таблиці 5a, сполуки, представлені в таблиці 5b, і сполуки, описані в WO 2006/074057.

Термін "кіназалежні захворювання або стани" стосується патологічних станів, що залежать від активності однієї або декількох протеїнкіназ. Кінази або прямо, або опосередковано беруть участь у шляхах сигнальної трансдукції різних механізмів

життєдіяльності клітини, включаючи проліферацію, адгезію, міграцію, диференціювання й інвазію. Захворювання, пов'язані з активністю кіназ, включають ріст пухлини, патологічну неоваскуляризацію, що сприяє росту солідних пухлин, а також пов'язані з іншими захворюваннями, що супроводжуються надлишковою локальною васкуляризацією, такими як очні захворювання (діабетична ретинопатія, вікова молекулярна дегенерація тощо) і запальні процеси (псоріаз, ревматоїдний артрит тощо).

Не ґрунтуючись на якій-небудь конкретній теорії, слід зазначити, що фосфотази також можуть виступати в "кіназалежних захворюваннях й станах" як родинні кіназам сполуки, тобто кінази фосфорилують, а фосфотази дефосфорилують, наприклад, білкові субстрати. Тому сполуки згідно із даним винаходом, крім модуляції активності кіназ, описаної в даній заявці, можуть також модулювати активність фосфатаз, як прямо, так й опосередковано. Якщо така додаткова модуляція має місце, то вона може викликати (або не викликати) синергічний ефект, пов'язаний з активністю сполук згідно із даним винаходом стосовно родинної кінази або іншим способом залежної кінази або сімейства кіназ. У кожному випадку, як було встановлено раніше, сполука згідно із даним винаходом ефективна при лікуванні захворювань, які крім іншого характеризуються аномальними рівнями клітинної проліферації (тобто ростом пухлини), запрограмованою загибеллю клітин (апоптоз), міграцією й інвазією клітин і ангиогенезом, пов'язаним з ростом пухлини.

Термін "метаболіт" стосується продукту розпаду або кінцевого продукту сполуки або її солі, одержаного в результаті метаболізму або біотрансформації в організмі тварини або людини; наприклад, процес біотрансформації в більш полярну молекулу, наприклад, шляхом окислювання, відновлення або гідролізу, або біотрансформації в кон'югат (для обговорення біотрансформації можна звернутися до Goodman and Gilman, "The Pharmacological Basis of Therapeutics" 8^{sup}.th Ed., Pergamon Press, Gilman et al. (eds), 1990). Використовуваний у даному описі метаболіт сполуки згідно із даним винаходом або її солі може бути біологічно активною формою сполуки в організмі. В одному з прикладів проліки можуть бути використані таким чином, щоб біологічно активна форма, метаболіт, вивільнялася *in vivo*. В іншому прикладі біологічно активний метаболіт виявляється з великими труднощами, тобто по суті формування ліків не відбувалося. Відповідно до даного опису методика визначення активності метаболіту сполуки згідно із даним винаходом відома фахівцеві в даній галузі техніки.

Термін "пацієнт" у рамках опису даного винаходу включає людину або тварину, зокрема ссавців, і інші організми. Таким чином, ці способи застосовні як для лікування людей, так і у ветеринарії. У переважному варіанті реалізації винаходу пацієнтом є ссавець, і в ще більш переважному варіанті реалізації винаходу пацієнтом є людина.

Термін "фармацевтично прийнятна сіль" сполуки означає сіль, яка є фармацевтично прийнятною і має необхідну фармакологічну активність вихідної сполуки. Мається на увазі, що фармацевтично прийнятні солі є нетоксичними. Додаткову інформацію про належні фармацевтично прийнятні солі можна знайти в публікації Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, P.A., 1985, що включена в опис за допомогою посилання, або в публікації S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19, що включена в опис за допомогою посилання.

Приклади фармацевтично прийнятних солей приєднання кислоти включають солі, утворені неорганічними кислотами, такими як хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота, фосфорна кислота тощо, а також органічними кислотами, такими як оцтова кислота, трифтороцтова кислота, пропіонова кислота, гексанова кислота, циклопентанпропіонова кислота, гліколева кислота, піровиноградна кислота, молочна кислота, щавлева кислота, малеїнова кислота, малінова кислота, бурштинова кислота, фумарова кислота, винна кислота, лимонна кислота, бензойна кислота, корична кислота, 3-(4-гідроксибензоїл)бензойна кислота, мигдальна кислота, метансульфо кислота, етансульфо кислота, 1,2-етандисульфо кислота, 2-гідрокіетансульфо кислота, бензолсульфо кислота, 4-хлорбензолсульфо кислота, 2-нафталінсульфо кислота, 4-толуолсульфо кислота, камфорсульфо кислота, глюкогоптонова кислота, 4,4'-метиленбіс-(3-гідроксі-2-ен-1-карбонова кислота), 3-фенілпропіонова кислота, триметилоцтова кислота, третинна бутилоцтова кислота, лаурилсірчана кислота, глюконова кислота, глутамінова кислота, гідроксинафтоєва кислота, саліцилова кислота, стеаринова кислота, муконова кислота, паратолуолсульфо кислота, саліцилова кислота тощо.

Приклади фармацевтично прийнятних солей приєднання основи включають солі, що утворюються при заміщенні присутнього у вихідній сполуці кислого протона на іон металу, це, наприклад, такі солі, як солі натрію, калію, літію, амонію, кальцію, магнію, заліза, цинку, міді, марганцю, алюмінію тощо. Переважними солями є солі амонію, калію, натрію, кальцію й магнію.

Солі, одержані з фармацевтично прийнятних органічних нетоксичних основ, включають, без обмежень, солі первинних, вторинних і третинних амінів, заміщених амінів, включаючи природні заміщені аміни, циклічні аміни й основні катіонообмінні смоли. Приклади органічних основ включають ізопропіламін, триметиламін, діетиламін, триетиламін, трипропіламін, етаноламін, 2-диметиламіноетанол, 2-діетиламіноетанол, дициклогексиламін, лізин, аргінін, гістидин, кофеїн, прокаїн, гідрабамін, холін, бетаїн, етилендіамін, глюкозамін, метилглюкамін, теобромін, пурини, піперазин, піперидин, N-етилпіперидин, трометамін, N-метилглюкамін, поліамінові смоли тощо. Прикладами органічних основ є ізопропіламін, діетиламін, етаноламін, триметиламін, дициклогексиламін, холін і кофеїн.

Терміни "платин" й "платиновмісний агент" включають, наприклад, цисплатин, карбоплатин й оксаплатин.

Термін "проліки" стосується сполук, які трансформуються (зазвичай швидко) *in vivo* з утворенням вихідної сполуки вищевказаної формули, наприклад, шляхом гідролізу в крові. Загальновідомі приклади включають, без обмежень, складноефірні амідні форми сполуки з активною формою, що містить залишок карбонової кислоти. Приклади фармацевтично прийнятних складноефірних сполук згідно із даним винаходом включають, без обмежень, алкільні ефіри (наприклад, приблизно з одним-шістьма атомами вуглецю), де алкільна група являє собою лінійний або розгалужений ланцюг. Прийнятні складні ефіри також включають циклоалкільні ефіри й арилалкільні ефіри, такі як, без обмежень, бензил. Приклади фармацевтично прийнятних амідів сполук згідно із даним винаходом включають, без обмежень, первинні амідні і вторинні й третинні алкіламіди (наприклад, що містять приблизно один-шість атомів вуглецю). Амідні й складні ефіри сполук відповідно до даного винаходу можуть бути одержані загальновідомими способами. Докладне обговорення проліків представлено в публікаціях T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, які повністю включені в опис за допомогою посилання.

Термін "інгібітор Raf" включає, наприклад, сорафеніб, RAF 265 (CHIR 265), сполуки, представлені в таблиці 6, і сполуки, описані в WO 2005/112932. У цьому джерелі також описуються методики *in vitro*, застосовувані для визначення інгібуючої активності RAF.

Термін "аналог репаміцину" включає, наприклад, CCI-779, AP 23573, RAD 001, TAFA 93 і сполуки, описані в WO 2004/101583 і Патенті США 7160867, які повністю включені в опис за допомогою посилання.

Термін "інгібітор рецепторної тирозинкінази" включає, наприклад, інгібітори AKT, EGFR, ErbB2, IGF1R, KIT, Met, Raf й VEGFR2. Приклади інгібіторів рецепторної тирозинкінази можна знайти в наступних публікаціях: WO 2006/108059 (US Nat'l Stage Application Serial No. 11/910,720), WO 2006/074057 (US Nat'l Stage Application Serial No. 11/722,719), WO 2006/071819 (US Nat'l Stage Application Serial No. 11/722,291), WO 2006/014325 (US Nat'l Stage Application Serial No. 11/571,140), WO 2005/117909 (US Nat'l Stage Application Serial No. 11/568,173), WO 2005/030140 (US Nat'l Stage Application Serial No. 10/573,336), WO 2004/050681 (US Nat'l Stage Application Serial No. 10/533,555), WO 2005/112932 (US Nat'l Stage Application Serial No. 11/568,789) і WO 2004/006846 (US Nat'l Stage Application Serial No. 10/522,004), повністю включених у даний опис за допомогою посилання. Зокрема, заявки, процитовані в цьому абзаці, включені як конкретні приклади й основні варіанти реалізації (а також з метою пояснення визначень, пов'язаних з термінами, застосовуваними в описі варіантів реалізації), відносно сполук, що обумовлюють практичне застосування винаходу. У цих джерелах також описуються випробування *in vitro*, що застосовуються для практичного використання винаходу.

Термін "таксан" включає, наприклад, одну або декілька з наступних речовин: паклітаксель (Taxol[®]) і доцетаксель (Taxotere[®]).

Термін "терапевтично ефективна кількість" означає кількість сполук згідно із даним винаходом, що при введенні пацієнтові полегшує симптоми захворювання. Кількість сполуки згідно із даним винаходом, що становить "терапевтично ефективну кількість", варіює залежно від сполуки, хворобливого стану і його тяжкості, віку пацієнта, якого піддають такому лікуванню, тощо. Терапевтично ефективна кількість може бути визначена рядовим фахівцем у даній галузі техніки, виходячи з його кваліфікації й з урахуванням рекомендацій даного опису.

Термін "інгібітор топоізомерази" включає, наприклад, одну або декілька з наступних речовин: амсакрин, камфотецин, етопозид, етопозид фосфат, екзатекан, іринотекан, луротекан і теніпозид, і топотекан.

Термін "лікування" захворювання, розладу або синдрому, використовуваний в описі, включає (i) профілактику захворювання, розладу або синдрому у людини, тобто недопущення

виникнення клінічних симптомів захворювання, розладу або синдрому у тварини, що піддається ризику захворювання або схильна до захворювання, розладу або синдрому, але в якій ще не виявлені або не діагностовані симптоми захворювання, розладу або синдрому; (ii) пригнічення захворювання, розладу або синдрому, тобто уповільнення його розвитку; і (iii) ослаблення захворювання, розладу або синдрому, тобто досягнення ремісії захворювання, розладу або синдрому. Як відомо в даній галузі техніки, може знадобитися системне регулювання лікування залежно від місця доставки, віку, маси тіла, загального стану здоров'я, статі, харчування, тривалості введення, взаємодії ліків і тяжкості стану, яке проводиться фахівцем у даній галузі техніки шляхом стандартного дослідження.

Термін "інгібітор SRC й/або ABL кінази" включає, наприклад, дазатиніб, іматиніб (Gleevec®) і сполуки, описані в WO 2006/074057.

Термін "інгібітор VEGFR" включає, наприклад, одну або декілька з наступних речовин: VEGF Trap, ZD6474 (вандатеніб, Зактима), сорафеніб, ангіозим, AZD2171 (цедираніб), пазопаніб, сорафеніб, акситиніб, SU5416 (семаксаніб), PTK787 (ваталаніб), AEE778, RAF 265, сунітиніб (Sutent), N-(3,4-дихлор-2-фторфеніл)-7-({[(3a,5r,6a)-2-метилоктагідроциклопента[с]пірол-5-іл]метил}окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін, N-(4-бром-3-хлор-2-фторфеніл)-7-({[(3a,5r,6a)-2-метилоктагідроциклопента[с]пірол-5-іл]метил}окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін, N-(3,4-дихлор-2-фторфеніл)-7-({[(3a,5s,6a)-2-метилоктагідроциклопента[с]пірол-5-іл]метил}окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін, N-(4-бром-3-хлор-2-фторфеніл)-7-({[(3a,5s,6a)-2-метилоктагідроциклопента[с]пірол-5-іл]метил}окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін, сполуки, представлені в таблиці 7, і сполуки, описані в WO 2004/050681 і WO 2004/006846.

Варіанти реалізації винаходу

У нижченаведених абзацах представлено кілька варіантів реалізації сполук, які можуть бути використані для практичного застосування винаходу. У кожному прикладі варіант реалізації включає як перераховані сполуки, так й їх конкретні ізомери й суміші ізомерів. Крім того, у кожному прикладі варіант реалізації включає фармацевтично прийнятні солі, гідрати й сольвати перерахованих сполук й їх будь-які конкретні ізомери або суміші ізомерів.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування раку, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, визначеної в "Короткому викладі суті винаходу", де ріст й/або виживання клітин пухлини обумовлений, щонайменше частково, активністю PI3K; у поєднанні з одним або більше засобами лікування, вибраними з хірургічного втручання, застосування одного або декількох хіміотерапевтичних агентів, одного або більше видів гормонотерапії, одного або більше антитіл, одного або більше видів імунотерапії, терапії радіоактивним йодом й опромінення.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування раку, причому зазначений спосіб включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі сутності винаходу", у поєднанні з одним або більше способами лікування, вибраними з хірургічного втручання, застосування одного або більше хіміотерапевтичних агентів, одного або більше видів гормонотерапії, одного або більше антитіл, одного або більше видів імунотерапії, терапії радіоактивним йодом й опромінення; де рак вибраний з раку молочної залози, раку товстої кишки, раку прямої кишки, раку ендометрія, карциноми шлунка (включаючи шлунково-кишкові карциноїдні пухлини й шлунково-кишкові стромальні пухлини), гліобластоми, гепатоцелюлярного раку, дрібноклітинного раку легенів, недрібноклітинного раку легенів (NSCLC), меланоми, раку яєчника, раку шийки матки, раку підшлункової залози, карциноми передміхурової залози, гострого мієлобластного лейкозу (ГМЛ), хронічного мієлолейкозу (ХМЛ), неходжкінської лімфоми або раку щитовидної залози.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування раку, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або більше способами лікування, незалежно вибраним з хірургічного втручання, застосування одного або більше хіміотерапевтичних агентів, одного або більше видів гормонотерапії, одного або більше антитіл, одного або більше видів імунотерапії, терапії радіоактивним йодом й опромінення, де рак вибраний з раку передміхурової залози, NSCLC, раку яєчника, раку шийки матки, раку молочної залози, раку товстої кишки, раку прямої кишки або гліобластоми.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування раку, причому зазначений спосіб включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі сутності винаходу", у поєднанні з одним або більше способом лікування, незалежно вибраним з хірургічного втручання, застосування одного або більше хіміотерапевтичних агентів, одного або більше видів гормонотерапії, застосування одного або більше антитіл, одного або більше видів імунотерапії, терапії радіоактивним йодом й

опромінення, де рак вибраний з NSCLC, раку молочної залози, раку передміхурової залози, гліобластоми й раку яєчників.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування раку, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі сутності винаходу", у поєднанні з лікуванням, де лікування включає застосування одного або більше хіміотерапевтичних агентів.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування раку, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі сутності винаходу", у поєднанні з лікуванням, де лікування включає застосування одного або двох хіміотерапевтичних агентів, незалежно вибраних з репаміцину, аналога репаміцину, алкілюючого агента, таксану, платину, інгібітору EGFR й інгібітору ErbB2.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування раку, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі сутності винаходу", у поєднанні з лікуванням, де лікування включає застосування одного або двох хіміотерапевтичних агентів, незалежно вибраних з репаміцину, темозоломід, паклітакселю, доцетакселю, карбоплатину, цисплатину, оксаліплатину, гефітінібу (Iressa®), ерлотинібу (Tarceva®), Zactima (ZD6474), HKI-272, пелітинібу, канертинібу, сполуки, вибраної з таблиці 4, сполуки, вибраної з таблиці 7, і лапатинібу.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування раку, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі сутності винаходу", у поєднанні з лікуванням, де лікування включає застосування одного або двох хіміотерапевтичних агентів, незалежно вибраних з репаміцину, темозоломід, паклітакселю, доцетакселю, карбоплатину, трастузумабу, ерлотинібу, N-(3,4-дихлор-2-фторфеніл)-7-(((3a,5r,6a)-2-метилоктагідроциклопента[с]пірол-5-іл]метил)окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-аміну, N-(4-бром-3-хлор-2-фторфеніл)-7-(((3a,5r,6a)-2-метилоктагідроциклопента[с]пірол-5-іл]метил)окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-аміну, N-(3,4-дихлор-2-фторфеніл)-7-(((3a,5s,6a)-2-метилоктагідроциклопента[с]пірол-5-іл]метил)окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-аміну, N-(4-бром-3-хлор-2-фторфеніл)-7-(((3a,5s,6a)-2-метилоктагідроциклопента[с]пірол-5-іл]метил)окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-аміна, сполуки в таблиці 7 і лапатинібу.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування раку, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі сутності винаходу", у поєднанні з лікуванням, де лікування включає застосування одного або двох хіміотерапевтичних агентів, незалежно вибраних з репаміцину, паклітакселю, карбоплатину, ерлотинібу й N-(3,4-дихлор-2-фторфеніл)-7-(((3a,5r,6a)-2-метилоктагідроциклопента[с]пірол-5-іл]метил)окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-аміну.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування раку, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі сутності винаходу", у поєднанні з лікуванням, де лікування включає застосування одного або двох хіміотерапевтичних агентів, незалежно вибраних із платину й таксану.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування раку, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі сутності винаходу", у поєднанні з лікуванням, де лікування включає застосування одного або двох хіміотерапевтичних агентів, незалежно вибраних з карбоплатину, цисплатину, оксаліплатину й паклітакселю.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування раку, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі сутності винаходу", у поєднанні з лікуванням, де лікування включає застосування одного або двох хіміотерапевтичних агентів, при цьому один з хіміотерапевтичних агентів являє собою інгібітор АКТ. В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування раку, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі сутності винаходу", у поєднанні з лікуванням, де лікування включає застосування одного або двох хіміотерапевтичних агентів, при цьому один з хіміотерапевтичних агентів являє собою інгібітор АКТ, вибраний з перифозину, РКС 412, сполуки, представленої в таблиці 2a, і сполуки з таблиці 2b.

5

10

15

25

40

45

50

55

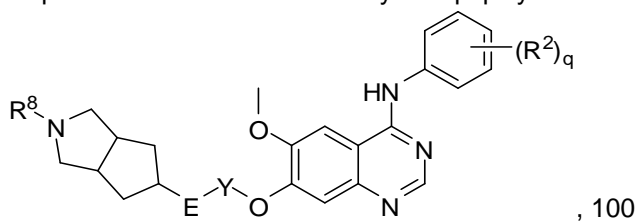
60

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування раку, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з лікуванням, де лікування включає застосування одного або двох хіміотерапевтичних агентів, при цьому один з хіміотерапевтичних агентів вибраний з репаміцину, аналога репаміцину, PI103 й SF 1126.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування раку, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з лікуванням, де лікування включає застосування одного або двох хіміотерапевтичних агентів, при цьому один з хіміотерапевтичних агентів вибраний з репаміцину, CCI-779, AP 23573, RAD 001, TAFA 93, PI103 й SF 1126.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування раку, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з лікуванням, де лікування включає застосування одного або двох хіміотерапевтичних агентів, при цьому один з хіміотерапевтичних агентів являє собою репаміцин.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування раку, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з лікуванням, де лікування включає застосування одного або двох хіміотерапевтичних агентів, при цьому один з хіміотерапевтичних агентів є сполукою формули 100:



де q дорівнює 1, 2 або 3; Е являє собою $-NR^9-$, $-O-$ або відсутній, і Y являє собою $-CH_2CH_2-$, $-CH_2-$ або відсутній, за умови, що, якщо Е являє собою $-NR^9-$ або $-O-$, тоді Y являє собою $-CH_2CH_2-$; R^2 вибраний з галогену, тригалогенметилу, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^3$ і нижчого алкілу; R^8 вибраний з $-H$, нижчого алкілу, $-C(O)OR^3$, $-C(O)N(R^3)R^4$, $-SO_2R^4$ і $-C(O)R^3$; R^9 являє собою водень або нижчий алкіл; R^3 являє собою водень або R^4 ; R^4 вибраний з нижчого алкілу, арилу, нижчого арилалкілу, гетероциклілу й нижчого гетероцикліалкілу; або R^3 й R^4 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-7-членний гетероцикліл, де зазначений 5-7-членний гетероцикліл можливо містить один або декілька додаткових гетероатомів, вибраних з N, O, S й P; або її ізольованим геометричним ізомером, стереоізомером, рацематом, енантіомером або діастереомером, і можливо її фармацевтично прийнятною сіллю, додатково можливо сольватом і додатково її гідратом. Терміни, застосовувані для опису формули 100, представлені в документі WO 2004/006846 (US Nat'l Stage Application Serial No. 10/522,004), що включений в опис за допомогою посилання. Щоразу, коли сполука формули 100 описується в даній заявці, або у вигляді структури, або у вигляді виразу "формула 100," що застосовується для опису такої сполуки, терміни представлені в WO 2004/006846 (US Nat'l Stage Application Serial No. 10/522,004). Зокрема, термін "алкіл" у формулі 100 включає лінійні, розгалужені або циклічні вуглеводні структури й їх комбінації, включно; термін "нижчий алкіл" означає алкільні групи з 1-6 атомами вуглецю. Термін "арил" у формулі 100 означає ароматичні 6-14-членні карбоциклічні кільця, що включають, наприклад, бензол, нафталін, індан, тетралін, флуорен тощо.

Термін "нижчий арилалкіл" у формулі 100 означає залишок, у якому арильна група приєднана до вихідної структури через один з алкіленових, алкеніленових або алкініленових радикалів, де "алкільна" частина групи має 1-6 атомів вуглецю; приклади включають бензил, фенетил, фенілвініл, фенілаліл тощо. У формулі 100 термін "гетероцикліл" означає стійкий моноциклічний, біциклічний або трициклічний 3-15-членний кільцевий радикал (включаючи конденсовані або місточкові кільцеві системи), що складається з атомів вуглецю й від одного до п'яти гетероатомів, вибраних з групи, що складається з азоту, фосфору, кисню й сірки, де атоми азоту, фосфору, вуглецю й сірки можливо можуть бути окисленими до різних ступенів окислювання, а атом азоту можливо може бути в четвертинній формі, а кільцевий радикал може бути частково або повністю насиченим або ароматичним. Термін "нижчий гетероцикліалкіл" означає залишок, у якому гетероцикліл приєднаний до вихідної структури через один з алкіленових, алкеніленових або алкініленових радикалів, що мають 1-6 атомів вуглецю.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування раку, причому зазначений

спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, вибраної з таблиці 1, у поєднанні з лікуванням, де лікування являє собою хірургічне втручання.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування раку, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з лікуванням, де лікування являє собою один або два види гормонотерапії.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування раку, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з лікуванням, де лікування являє собою один або два види гормонотерапії, незалежно вибраних з тамоксифену, тореміфену (фарестону), фульвестранту (фазлодексу), мегестролу ацетату (Megace), оваріоектомії, ралоксифену, аналога рилізінг-фактора лютеїнізуючого гормону (LHRH) (включаючи гозерелін і лейпролід), мегестролу ацетату (Megace) і одного або декількох інгібіторів ароматази.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування раку, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з лікуванням, де лікування являє собою один або два види гормонотерапії, при цьому один з гормональних препаратів є інгібітором ароматази, вибраним з тетрозолу (Femara), анастрозолу (аримідексу) і екземестрану (аромазину).

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування раку, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з лікуванням, де лікування являє собою один або два види гормонотерапії, при цьому гормональні препарати незалежно вибрані з тамоксифену й інгібітору ароматази.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування раку, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, вибраної з таблиці 1, у поєднанні з лікуванням, де лікування являє собою один або два види гормонотерапії.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування раку, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, вибраної з таблиці 1, у поєднанні з лікуванням, де один зі способів лікування являє собою один або два види гормонотерапії, при цьому гормональні препарати незалежно вибрані з тамоксифену, тореміфену (фарестону), фульвестранту (фазлодексу), мегестролу ацетату (Megace), оваріоектомії, ралоксифену, аналога рилізінг-фактора лютеїнізуючого гормону (LHRH) (включаючи гозерелін і лейпролід), мегестролу ацетату (Megace) і одного або декількох інгібіторів ароматази.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування раку, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, вибраної з таблиці 1, у поєднанні з лікуванням, де один зі способів лікування являє собою один або два види гормонотерапії, при цьому гормональні препарати вибрані з інгібіторів ароматази, вибраних з тетрозолу (Femara), анастрозолу (аримідексу) і екземестрану (аромазину).

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування раку, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, вибраної з таблиці 1, у поєднанні з лікуванням, де один зі способів лікування являє собою один або два види гормонотерапії, при цьому гормональні препарати незалежно вибрані з тамоксифену й інгібітору ароматази.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування раку, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з лікуванням, де один зі способів лікування являє собою застосування одного антитіла, вибраного з антитіла до EGFR й антитіла до ErbB2, або лікування являє собою застосування хіміотерапевтичного агента, незалежно вибраного з репаміцину, аналога репаміцину, алкілюючого агента, таксану, платину, інгібітору EGFR й інгібітору ErbB2.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування раку, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, вибраної з таблиці 1, у поєднанні з лікуванням, де один зі способів лікування являє собою застосування одного антитіла, вибраного з антитіла до EGFR й антитіла до ErbB2, або лікування являє собою застосування хіміотерапевтичного агента, незалежно вибраного з репаміцину, аналога репаміцину, алкілюючого агента, таксану, платину, інгібітору EGFR і

інгібітору ErbB2.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування гострого мієлобластного лейкозу (ГМЛ), причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або двома способами лікування, незалежно вибраними із трансплантації стовбурових клітин кісткового мозку або периферичної крові, опромінення, застосування одного або двох антитіл і застосування одного або двох хіміотерапевтичних агентів.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування гострого мієлобластного лейкозу (ГМЛ), причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або двома способами лікування, де один зі способів лікування являє собою застосування одного антитіла, вибраного з гемтузумабу озогаміцину (Mylotarg), ⁹⁰IGF-1R A12 MoAb, ⁹⁰IGF-1R 19D12 MoAb, ⁹⁰IGF-1R h7C10 MoAb, ⁹⁰IGF-1R CP-751871 MoAb і трастузумабу.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування гострого мієлобластного лейкозу (ГМЛ), причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, де один зі способів лікування являє собою застосування одного або двох хіміотерапевтичних агентів, вибраних з іматинібу (тобто Gleevec®), РКС 412, CEP-701, даунорубіцину, доксорубіцину, цитарабіну (ара-С), лікарських засобів антрациклінового ряду, таких як даунорубіцин або ідарубіцин (дауноміцин, ідаміцин), 6-тіогuanіну й гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора (такого як нейпоген або лейкін).

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування хронічного мієлолейкозу (ХМЛ), причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, незалежно вибраними із трансплантації стовбурових клітин кісткового мозку або периферичної крові, опромінення, застосування одного або двох хіміотерапевтичних агентів, імунотерапії й застосування одного або двох антитіл.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування хронічного мієлолейкозу (ХМЛ), причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, при цьому один із способів являє собою застосування одного або двох хіміотерапевтичних агентів, вибраних з іматинібу (тобто Gleevec®), РКС 412, гідроксисечовини (Hydrea), цитозину, цитозинарабінозиду, дазатинібу, AMN107, VX680 (MK0457) і цитарабіну (ара-С).

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування хронічного мієлолейкозу (ХМЛ), причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, при цьому один зі способів являє собою застосування одного або двох хіміотерапевтичних агентів, вибраних з іматинібу (тобто Gleevec®) і дазатинібу.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування хронічного мієлолейкозу (ХМЛ), причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, при цьому один зі способів являє собою імунотерапію, і зазначена імунотерапія являє собою терапію інтерфероном, таким як інтерферон-α.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування раку передміхурової залози, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, незалежно вибраними з хірургічного втручання (включаючи кріохірургію), опромінення, застосування одного або двох хіміотерапевтичних агентів, застосування одного або двох антитіл, одного або двох видів гормонотерапії.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування раку передміхурової залози, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, де один зі способів являє собою застосування антитіла, вибраного з ⁹⁰IGF-1R A12 MoAb, ⁹⁰IGF-1R 19D12 MoAb, ⁹⁰IGF-1R h7C10 MoAb і ⁹⁰IGF-1R CP-751871 MoAb.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування раку передміхурової залози, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної

кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, де один спосіб являє собою застосування одного або двох хіміотерапевтичних агентів, незалежно вибраних з репаміцину, мітоксантрону, преднізону, доцетакселю (таксотера), доксорубіцину, етопозиду, вінбластину, паклітакселю й карбоплатину.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування раку передміхурової залози, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, де один зі способів являє собою один або два види гормонотерапії, незалежно вибраних з андрогенної депривації й андрогенної супресії.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування раку передміхурової залози, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, де один спосіб являє собою застосування одного або двох хіміотерапевтичних агентів, при цьому один з хіміотерапевтичних агентів являє собою таксан.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування раку передміхурової залози, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, де один спосіб являє собою застосування одного або двох хіміотерапевтичних агентів, при цьому один з хіміотерапевтичних агентів являє собою репаміцин.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування меланому, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, незалежно вибраними з хірургічного втручання, опромінення, одного або двох видів імунотерапії, одного або двох видів гормонотерапії й застосування одного або двох хіміотерапевтичних агентів.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування меланому, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами терапії, де один зі способів являє собою застосування одного або двох хіміотерапевтичних агентів, незалежно вибраних з алкілюючого агента, таксану, платину й інгібітору Raf.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування меланому, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, де один зі способів являє собою застосування одного або двох хіміотерапевтичних агентів, незалежно вибраних із сорафенібу, паклітакселю (таксолу[®]), доцетакселю (таксотера[®]), дакарбазину, репаміцину, іматинібу мезилату (Gleevec[®]), сорафенібу, цисплатину, карбоплатину, дакарбазину (DTIC), кармустину (BCNU), вінбластину, темозоломід (темодару), мелфалану й іміквімоду (Aldara).

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування меланому, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, де один зі способів являє собою застосування одного або двох видів імунотерапії, незалежно вибраних з терапії іпіліумабом, інтерфероном-альфа й інтерлейкіном-2.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування меланому, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, де один зі способів являє собою гормонотерапію, при цьому як гормональний препарат застосовують тамоксифен.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування раку товстої або прямої кишки, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, незалежно вибраними з хірургічного втручання, опромінення, застосування одного або двох антитіл і застосування одного або двох хіміотерапевтичних агентів.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування раку товстої або прямої

кишки, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, де один зі способів являє собою хірургічне втручання, вибране з місцевої резекції, елетрофульгурації, сегментарної резекції товстої кишки, поліектомії, місцевої трансанальної резекції, низької передньої резекції, черевно-проміжної резекції й евісцерації таза.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування раку товстої або прямої кишки, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, де один зі способів являє собою застосування одного або двох хіміотерапевтичних агентів, незалежно вибраних із сполуки, що містить платин (включаючи цисплатин, оксаліплатин і карбоплатин), 5-фторурацилу (5-FU), лейковорину, капецитабіну (Xeloda), іринотекану (Campptosar), FOLFOX (фолінієвої кислоти, 5-FU, оксаліплатину) і лейковорину.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування раку товстої або прямої кишки, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, де один зі способів являє собою застосування одного або двох антитіл, незалежно вибраних із цетуксимабу (Erbix) і бевацизумабу (Avastin).

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування раку підшлункової залози, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, незалежно вибраними з хірургічного втручання, опромінення, застосування одного або двох антитіл і застосування одного або двох хіміотерапевтичних агентів.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування раку підшлункової залози, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, де один зі способів являє собою застосування одного або двох хіміотерапевтичних агентів, незалежно вибраних із сполуки, що містить платин (включаючи цисплатин, оксаліплатин і карбоплатин), 5-фторурацилу (5-FU), гемцитабіну, таксану (включаючи паклітаксель і доцетаксель), топотекану, іринотекану, капецитабіну, стрептозоцину, ерлотинібу (Tarceva), лейковорину й капецитабіну (Xeloda).

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування раку підшлункової залози, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, де один зі способів являє собою застосування антитіла, при цьому антитіло являє собою цетуксимаб.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування раку молочної залози, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, незалежно вибраними з хірургічного втручання, опромінення, застосування одного або двох хіміотерапевтичних агентів, одного або двох видів гормонотерапії й застосування одного або двох антитіл. В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування раку молочної залози, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, де один зі способів являє собою застосування одного або двох хіміотерапевтичних агентів, незалежно вибраних з лапатинібу (Tykerb®), паклітакселем (таксолу®), доцетакселем, капецитабіном, циклофосфамідом (цитоксаном), CMF (циклофосфамідом, фторурацилом і метотрексатом), метотрексатом, фторурацилом, доксорубіцином, епірубіцином, гемцитабіном, карбоплатином (параплатином), цисплатином (платином), вінорелбіном (навелбіном), капецитабіном (Xeloda), пегільованого ліпосомального доксорубіцину (Doxil), альбумінзв'язного паклітакселем (Абраксаном), АС (адриаміцином і циклофосфамідом), адриамікліном й памідронату або золедронові кислоти (для лікування крихкості кісток).

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування раку молочної залози, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, де один зі способів являє собою застосування одного або двох видів гормонотерапії, незалежно вибраних з тамоксифену, тореміфену (фарестону),

фульвестранту (фазлодексу), мегестролу ацетату (Megace), резекції яєчників, ралоксифену, аналога рилізінг-фактора лютеїнізуючого гормону (LHRH) (включаючи гозерелін і лейпролід), мегестролу ацетату (Megace) і одного або більше інгібіторів ароматази.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування раку молочної залози, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, де один зі способів являє собою один або два види гормонотерапії, при цьому один з видів гормонотерапії являє собою застосування інгібітору ароматази, що вибраний з тетрозолу (Femara), анастрозолу (аримідексу) і екземестрану (аромазину).

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування раку молочної залози, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, де один зі способів являє собою застосування одного або двох антитіл, незалежно вибраних з ¹²⁵I-IGF-1R A12 MoAb, ¹²⁵I-IGF-1R 19D12 MoAb, ¹²⁵I-IGF-1R h7C10 MoAb, ¹²⁵I-IGF-1R CP-751871 MoAb, бевацизумабу (Avastin) і трастузумабу.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування раку молочної залози, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, де один зі способів являє собою застосування одного або двох хіміотерапевтичних агентів, і один з хіміотерапевтичних агентів являє собою ерлотиніб.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування раку молочної залози, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, де один зі способів являє собою застосування одного або двох хіміотерапевтичних агентів, і один або два хіміотерапевтичних агенти незалежно вибрані з репаміцину, лапатинібу, ерлотинібу, N-(3,4-дихлор-2-фторфеніл)-7-(((3a,5r,6a)-2-метилоктагідроциклопента[с]пірол-5-іл)метил)окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-аміну, можливо у вигляді його фармацевтично прийнятної солі і додатково можливо у вигляді його гідрату, і додатково можливо у вигляді сольвату, N-(4-бром-3-хлор-2-фторфеніл)-7-(((3a, 5r, 6a)-2-метилоктагідроциклопента[с]пірол-5-іл)метил)окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-аміну, можливо у вигляді його фармацевтично прийнятної солі й додатково можливо у вигляді його гідрату, і додатково можливо у вигляді сольвату, N-(3,4-дихлор-2-фторфеніл)-7-(((3a,5s,6a)-2-метилоктагідроциклопента[с]пірол-5-іл)метил)окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-аміну, можливо у вигляді його фармацевтично прийнятної солі й додатково можливо у вигляді його гідрату, і додатково можливо у вигляді сольвату, N-(4-бром-3-хлор-2-фторфеніл)-7-(((3a,5s,6a)-2-метилоктагідроциклопента[с]пірол-5-іл)метил)окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-аміну, можливо у вигляді його фармацевтично прийнятної солі й додатково можливо у вигляді його гідрату, і додатково можливо у вигляді сольвату.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування раку молочної залози, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, де один зі способів являє собою застосування одного або двох антитіл.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування раку молочної залози, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, де один зі способів являє собою застосування одного або двох антитіл й одне з антитіл являє собою трастузумаб.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування раку молочної залози, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, де один зі способів являє собою застосування одного або двох хіміотерапевтичних агентів, і один з хіміотерапевтичних агентів вибраний з N-(3,4-дихлор-2-фторфеніл)-7-(((3a,5r,6a)-2-метилоктагідроциклопента[с]пірол-5-іл)метил)окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-аміну, N-(4-бром-3-хлор-2-фторфеніл)-7-(((3a,5r,6a)-2-метилоктагідроциклопента[с]пірол-5-іл)метил)окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-аміну, N-(3,4-дихлор-2-фторфеніл)-7-(((3a,5s,6a)-2-метилоктагідроциклопента[с]пірол-5-іл)метил)окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-аміну, N-(4-бром-3-хлор-2-фторфеніл)-7-(((3a,5s,6a)-2-метилоктагідроциклопента[с]пірол-5-іл)метил)окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-аміну, можливо у вигляді його

фармацевтично прийнятної солі й додатково можливо у вигляді його гідрату, і додатково можливо у вигляді сольвату.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування раку молочної залози, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, де один зі способів являє собою застосування одного або двох хіміотерапевтичних агентів, і один з хіміотерапевтичних агентів являє собою N-(3,4-дихлор-2-фторфеніл)-7-((3a,5r,6a)-2-метилоктагідроциклопента[с]пірол-5-іл]метил)окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін, можливо у вигляді його фармацевтично прийнятної солі і додатково можливо у вигляді його гідрату, і додатково можливо у вигляді сольвату.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування недрібноклітинного раку легенів, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, незалежно вибраними з хірургічного втручання, опромінення, застосування одного або двох антитіл і застосування одного або двох хіміотерапевтичних агентів.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування недрібноклітинного раку легенів, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, де один зі способів являє собою застосування одного або двох хіміотерапевтичних агентів, незалежно вибраних із цисплатину, оксаліплатину, карбоплатину, Zactima (ZD6474), паклітакселю, доцетакселю (таксотера®), гемцитабіну (Gemzar®), вінорелбіну, іринотекану, етопозиду, вінбластину, ерлотинібу (Tarceva®), гефітинібу (Iressa) і пеметрекседу.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування недрібноклітинного раку легенів, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, де один зі способів лікування являє собою застосування антитіла й зазначене антитіло являє собою бевацизумаб.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування недрібноклітинного раку легенів, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, де один зі способів являє собою застосування одного або двох хіміотерапевтичних агентів, незалежно вибраних із цисплатину, оксаліплатину, карбоплатину, паклітакселю, доцетакселю (таксотера®) і ерлотинібу (Tarceva®).

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування недрібноклітинного раку легенів, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, при цьому один з способів являє собою застосування одного або двох хіміотерапевтичних агентів, і один з хіміотерапевтичних агентів являє собою карбоплатин.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування недрібноклітинного раку легенів, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, де один зі способів являє собою застосування одного або двох хіміотерапевтичних агентів й один з хіміотерапевтичних агентів вибраний з N-(3,4-дихлор-2-фторфеніл)-7-((3a,5r,6a)-2-метилоктагідроциклопента[с]пірол-5-іл]метил)окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-аміну, N-(4-бром-3-хлор-2-фторфеніл)-7-((3a,5r,6a)-2-метилоктагідроциклопента[с]пірол-5-іл]метил)окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-аміну, N-(3,4-дихлор-2-фторфеніл)-7-((3a,5s,6a)-2-метилоктагідроциклопента[с]пірол-5-іл]метил)окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-аміна, N-(4-бром-3-хлор-2-фторфеніл)-7-((3a,5s,6a)-2-метилоктагідроциклопента[с]пірол-5-іл]метил)окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-аміну, можливо у вигляді його фармацевтично прийнятної солі і додатково можливо у вигляді його гідрату, і додатково можливо у вигляді сольвату.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування недрібноклітинного раку легенів, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, де один зі способів являє собою застосування одного або двох хіміотерапевтичних агентів й один з хіміотерапевтичних агентів являє собою N-(3,4-дихлор-2-фторфеніл)-7-((3a,5r,6a)-2-метилоктагідроциклопента[с]пірол-5-іл]метил)окси)-6-

(метилокси)хіназолін-4-амін, можливо у вигляді його фармацевтично прийнятної солі і додатково можливо у вигляді його гідрату, і додатково можливо у вигляді сольовату.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування дрібноклітинного раку легенів, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, незалежно вибраними з хірургічного втручання, опромінення й застосування одного або двох хіміотерапевтичних агентів.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування дрібноклітинного раку легенів, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, де один зі способів являє собою застосування одного або двох хіміотерапевтичних агентів, незалежно вибраних із платину (наприклад, цисплатин, оксаліплатин і карбоплатин), гефітінібу, вінорелбіну, доцетакселю, паклітакселю, етопозиду, фосфаміду, іфосфаміду, циклофосфаміду, циклофосфамід/доксорубіцин/вінкристин (CAV), доксорубіцину, вінкрістину, гемцитабіну, паклітакселю, вінорелбіну, топотекану, іринотекану, метотрексату й доцетакселю.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування папілярного або анапластичного раку щитовидної залози, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, незалежно вибраними з хірургічного втручання, опромінення, терапії радіоактивним йодом, одного або двох видів гормонотерапії й застосування одного або двох хіміотерапевтичних агентів.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування папілярного або анапластичного раку щитовидної залози, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, де один зі способів являє собою застосування одного або двох хіміотерапевтичних агентів, незалежно вибраних з таблеток тироїдного гормону, доксорубіцину й платину.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування папілярного або анапластичного раку щитовидної залози, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, де один зі способів являє собою гормонотерапію й зазначена гормонотерапія являє собою абляцію радіоактивним йодом.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування раку ендометрія, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, незалежно вибраними з хірургічного втручання, опромінення, одного або двох видів гормонотерапії й застосування одного або двох хіміотерапевтичних агентів.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування раку ендометрія, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, де один зі способів являє собою один або два види гормонотерапії, незалежно вибрані із застосування препаратів мегестролу ацетату, тамоксифену й прогестину, включаючи медроксипрогестерон ацетат (Provera) і мегестрол ацетат (Megace).

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування раку ендометрія, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, де один зі способів являє собою застосування одного або двох хіміотерапевтичних агентів, що незалежно вибрані із сполуки, що містить платин (включаючи цисплатин, оксаліплатин і карбоплатин, частіше цисплатин), таксан (включаючи паклітаксель), доксорубіцин (адриаміцин), циклофосфамід, фторурацил (5-FU), метотрексат і вінбластин.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування раку яєчників, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, незалежно вибраними з хірургічного втручання, опромінення, застосування одного або двох антитіл і застосування одного або двох хіміотерапевтичних

агентів.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування раку яєчників, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, де один зі способів являє собою застосування антитіла, і зазначене антитіло являє собою бевацизумаб.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування раку яєчників, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, де один зі способів являє собою застосування одного або двох хіміотерапевтичних агентів, незалежно вибраних із сполуки, що містить платин (включаючи цисплатин, оксаліплатин і карбоплатин), таксану (включаючи паклітаксел і доцетаксель), топотекан, антрацикліни (включаючи доксорубіцин і ліпосомальний доксорубіцин), гемцитабін, циклофосфамід, вінорелбін (навелбін), гексаметилмеламін, іфосфозид, етопозид, блеоміцин, вінбластин, іфосфамід, вінкристин і циклофосфамід.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування раку яєчників, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, де один зі способів являє собою застосування одного або двох хіміотерапевтичних агентів, незалежно вибраних із платину й таксану.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування раку яєчників, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, де один зі способів являє собою застосування одного або двох хіміотерапевтичних агентів, незалежно вибраних із цисплатину, оксаліплатину, карбоплатину, паклітакселю й доцетакселю.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування гліобластоми, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, незалежно вибраними з хірургічного втручання, опромінення, застосування одного або двох хіміотерапевтичних агентів, застосування одного або двох антиепілептичних агентів й одного або двох агентів, що знижують ріст пухлини.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування гліобластоми, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, де один зі способів являє собою опромінення, вибране із зовнішнього опромінення, внутрішньотканинної променевої терапії й стереотаксичної радіохірургії.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування гліобластоми, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в «"Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, де один зі способів являє собою застосування одного або двох хіміотерапевтичних агентів, що незалежно вибрані з кармустину (BCNU), ерлотинібу (Tarceva), бевацизумабу, гефітінібу (Iressa), репаміцину, темозоломід, цисплатину, BCNU, ломустину, прокарбазину й вінкристину.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування гліобластоми, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, де один зі способів являє собою застосування антиепілептичного агента, і зазначений антиепілептичний агент являє собою дифенілгідантоїн (Дилантин).

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування гліобластоми, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, де один зі способів являє собою застосування агента, що знижує ріст пухлини, і зазначений агент являє собою дексаметазон (Декадрон).

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування гліобластоми, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, де один зі способів являє собою застосування одного або

двох хіміотерапевтичних агентів.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування гліобластоми, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, де один зі способів являє собою застосування одного або

двох хіміотерапевтичних агентів, незалежно вибраних з ерлотинібу й темозоломіді.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування раку шийки матки, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, незалежно вибраними з хірургічного втручання, опромінення й застосування одного або двох хіміотерапевтичних агентів.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування раку шийки матки, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, де один зі способів являє собою кріохірургію, лазерну хірургію, петльове електрохірургічне висічення, клиноподібну біопсію, просту гістеректомію й радикальну гістеректомію, а також дисекцію лімфовузлів таза.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування раку шийки матки, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, де один зі способів являє собою опромінення, вибране із зовнішнього опромінення й брахітерапії.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування раку шийки матки, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, де один зі способів являє собою застосування одного або двох хіміотерапевтичних агентів, незалежно вибраних із сполуки, що містить платин (такий як цисплатин, карбоплатин й оксаліплатин), паклітакселю, топотекану, іфосфаміду, геміцитабіну, вінорелбіну й 5-фторурацилу.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування карциноїдної пухлини шлунково-кишкового тракту, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, незалежно вибраними з хірургічного втручання, опромінення, імунотерапії й застосування одного або двох хіміотерапевтичних агентів.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування карциноїдної пухлини шлунково-кишкового тракту, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, де один зі способів являє собою хірургічне втручання, вибране з резекції й електрофульгурації.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування карциноїдної пухлини шлунково-кишкового тракту, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, де один зі способів являє собою застосування одного або двох хіміотерапевтичних агентів, незалежно вибраних з кіпрогептадину, SOM230, октреотиду й ланреотиду. В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування карциноїдної пухлини шлунково-кишкового тракту, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, де один зі способів являє собою імунотерапію, і зазначена імунотерапія являє собою терапію інтерфероном.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування шлунково-кишкової стромальної пухлини, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, незалежно вибраними з хірургічного втручання, опромінення й застосування одного або двох хіміотерапевтичних агентів.

В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування шлунково-кишкової стромальної пухлини, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, де один зі способів являє собою

застосування одного або двох хіміотерапевтичних агентів, незалежно вибраних з іматинібу мезилату (Gleevec), сунітинібу (Sutent) і нілотинібу (AMN107).

5 В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування гепатоцелюлярної карциноми, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, незалежно вибраними з хірургічного втручання, радіочастотної абляції, етанольної абляції, кріохірургії, емболізації печінкових артерій, хемоемболізації, опромінення й застосування одного або двох хіміотерапевтичних агентів.

10 В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування гепатоцелюлярної карциноми, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, де один зі способів являє собою хірургічне втручання, вибране з резекції й трансплантації.

15 В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування гепатоцелюлярної карциноми, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, де один зі способів являє собою застосування одного або двох хіміотерапевтичних агентів, незалежно вибраних із сорафенібу, 5-фторурацилу й цисплатину.

20 В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування неходжкінської лімфоми, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, незалежно вибраними з опромінення, застосування одного або двох хіміотерапевтичних агентів, терапії інтерфероном, застосування одного або двох антитіл і трансплантації стовбурових клітин кісткового мозку або трансплантації стовбурових клітин периферичної крові.

25 В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування неходжкінської лімфоми, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, де один зі способів являє собою застосування одного або двох хіміотерапевтичних агентів, які вибрані з СНОР (циклофосфамід, доксорубіцин, вінкристин і преднізон), хлорамбуцилу, флударабіну й етопозиду.

30 В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування неходжкінської лімфоми, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, де один зі способів являє собою застосування антитіла, вибраного з ритуксимабу, ібритумомабу тіуксетану, тозитумомабу й алемтузумабу.

35 В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування неходжкінської лімфоми, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, де один зі способів являє собою застосування антитіла, і зазначене антитіло являє собою ритуксумаб.

40 В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування раку, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, де один зі способів являє собою опромінення, а інший спосіб лікування являє собою хірургічне втручання.

45 В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування раку, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, де один зі способів являє собою опромінення, а інший спосіб лікування являє собою застосування одного або двох хіміотерапевтичних агентів.

50 В іншому варіанті реалізації винахід стосується способу лікування раку, причому зазначений спосіб включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, представленої в "Короткому викладі суті винаходу", у поєднанні з одним або декількома способами лікування, де один зі способів являє собою хірургічне втручання, а інший спосіб лікування являє собою застосування одного або двох хіміотерапевтичних агентів.

55 У кожному з вищевикладених варіантів реалізації сполука формули I вибрана з будь-якого наступного варіанта реалізації, включаючи сполуки, представлені в таблиці 1.

60 Один з варіантів реалізації винаходу (A) стосується сполуки формули I, де R¹ являє собою

водень, можливо заміщений алкіл, можливо заміщений циклоалкіл, можливо заміщений циклоалкілалкіл, можливо заміщений арил, можливо заміщений арилалкіл, можливо заміщений гетероциклоалкіл, можливо заміщений гетероциклоалкілалкіл, можливо заміщений гетероарил або можливо заміщений гетероарилалкіл. В іншому варіанті реалізації R^1 являє собою водень, можливо заміщений алкіл, можливо заміщений циклоалкіл, можливо заміщений арилалкіл або можливо заміщений гетероциклоалкілалкіл. В іншому варіанті реалізації R^1 являє собою водень, алкіл, алкіл, заміщений одним або двома гідроксилами, алкіл, заміщений алкоксигрупою, циклоалкіл, арилалкіл або гетероциклоалкілалкіл.

В іншому варіанті реалізації R^1 являє собою водень, метил, етил, пропіл, ізопропіл, 2-гідроксипропіл, 3-гідроксипропіл, 2-етоксіетил, 3-метоксипропіл, 3-етоксипропіл, 3-ізопропоксипропіл, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, бензил або 2-піперидин-1-ілетил. В іншому варіанті реалізації R^1 являє собою етил, ізопропіл, циклопентил або циклогексил. В іншому варіанті реалізації R^1 являє собою етил.

Один з варіантів реалізації винаходу (B) стосується сполуки формули I, де R^2 являє собою водень або алкіл, де алкіл можливо заміщений однією, двома, трьома, чотирма або п'ятьма групами R^8 .

В іншому варіанті реалізації R^2 являє собою водень або алкіл, де алкіл можливо заміщений однією, двома або трьома групами R^8 . В іншому варіанті реалізації R^2 являє собою водень або алкіл, де алкіл можливо заміщений однією, двома або трьома групами R^8 ; і кожна R^8 , при її наявності, незалежно вибрана з аміногрупи, алкіламіногрупи, діалкіламіногрупи або галогену.

В іншому варіанті реалізації R^2 являє собою водень, метил, етил, пропіл, ізопропіл, трет-бутил, 3-амінопропіл, 3-(N-метиламіно)пропіл, 3-(N,N-диметиламіно)пропіл, 2-фторетил або 2,2,2-трифторетил.

В іншому варіанті реалізації R^2 являє собою водень або етил. Ще більш переважно, якщо R^2 являє собою водень.

В іншому варіанті реалізації R^2 являє собою водень.

В іншому варіанті реалізації R^2 являє собою алкіл, який можливо містить як замісник одну, дві, три, чотири або п'ять груп R^8 . В іншому варіанті реалізації R^2 являє собою водень або алкіл, де алкіл можливо заміщений однією, двома або трьома групами R^8 ; і кожна R^8 , при її наявності, незалежно вибрана з аміногрупи, алкіламіногрупи, діалкіламіногрупи або галогену. В іншому варіанті реалізації R^2 являє собою метил, етил, пропіл, ізопропіл, трет-бутил, 3-амінопропіл, 3-(N-метиламіно)пропіл, 3-(N,N-диметиламіно)пропіл, 2-фторетил або 2,2,2-трифторетил. В іншому варіанті реалізації R^2 являє собою етил.

Один з варіантів реалізації винаходу (C) стосується сполуки формули I, де R^4 являє собою можливо заміщений алкіл. В іншому варіанті реалізації R^4 являє собою метил або етил. В іншому варіанті реалізації R^4 являє собою метил.

Один з варіантів реалізації винаходу (D) стосується сполуки формули I, де R^6 являє собою ацил. В іншому варіанті реалізації R^6 являє собою алкілкарбоніл. В іншому варіанті реалізації R^6 являє собою ацетил.

Один з варіантів реалізації винаходу (E) стосується сполуки формули I, де R^6 являє собою феніл, що можливо містить як замісник одну, дві, три, чотири або п'ять груп R^9 .

В іншому варіанті реалізації R^6 являє собою феніл, який можливо містить як замісник одну або дві групи R^9 ; і кожна R^9 , при її наявності, незалежно вибрана з арилу, галогену, алкоксигрупи, арилоксигрупи або галогеналкілу.

В іншому варіанті реалізації R^6 являє собою феніл, що можливо містить як замісник одну або дві групи R^9 ; і кожна R^9 , при її наявності, незалежно вибрана з фенілу, фтору, хлору, метоксигрупи, фенілоксигрупи й трифторметилу.

В іншому варіанті реалізації R^6 являє собою феніл, феніл, що містить як замісник фторфеніл, дифторфеніл, хлорфеніл, дихлорфеніл, феніл, що містить як замісник хлор і фтор, метоксифеніл, диметоксифеніл, фенілоксифеніл або трифторметилфеніл. В іншому варіанті реалізації R^6 являє собою феніл, 2-фенілфеніл, 3-фенілфеніл, 4-фенілфеніл, 2-фторфеніл, 3-фторфеніл, 4-фторфеніл, 2,3-дифторфеніл, 2,4-дифторфеніл, 2,5-дифторфеніл, 2,6-дифторфеніл, 3,4-дифторфеніл, 3,5-дифторфеніл, 2-хлорфеніл, 3-хлорфеніл, 4-хлорфеніл, 2,3-дихлорфеніл, 2,4-дихлорфеніл, 2,5-дихлорфеніл, 2,6-дихлорфеніл, 3,4-дихлорфеніл, 3,5-дихлорфеніл, 3-хлор-4-фторфеніл, 2-метоксифеніл, 3-метоксифеніл, 4-метоксифеніл, 2,3-диметоксифеніл, 2,4-метоксифеніл метоксифеніл, 2,5-метоксифеніл, 2,6-метоксифеніл, 3,4-метоксифеніл, 3,5-метоксифеніл, 4-фенілоксифеніл, 2-трифторметилфеніл, 3-трифторметилфеніл або 4-трифторметилфеніл.

Один з варіантів реалізації винаходу (F) стосується сполуки формули I, де R^6 являє собою феніл, що можливо містить як замісник одну, дві, три, чотири або п'ять груп R^9 .

Один з варіантів реалізації винаходу (G) стосується сполуки формули I, де R^6 являє собою гетероарил, що можливо містить як замісник одну, дві, три, чотири або п'ять груп R^9 .

Інший приклад (G1) варіанта реалізації (G) являє собою сполуку формули I, де R^6 являє собою 6-членний гетероарил, що можливо містить як замісник один або два R^9 . В іншому варіанті реалізації R^6 являє собою піридиніл, піразиніл, піримідиніл або піридазиніл, кожний з яких можливо заміщений однією групою R^9 , де R^9 , при її наявності, являє собою галоген.

В іншому варіанті реалізації R^6 являє собою піридин-2-іл, піридин-3-іл, піридин-4-іл, 3-фторпіридин-4-іл, піразин-2-іл, піразин-3-іл, піримідин-2-іл, піримідин-4-іл, піримідин-5-іл, піридазин-3-іл або піридазин-4-іл, кожний з яких можливо заміщений однією або двома групами R^9 .

Інший приклад (G2) варіанта реалізації (G) являє собою сполуку формули I, де R^6 являє собою піразиніл, піримідиніл або піридазиніл, кожний з яких можливо заміщений однією групою R^9 , де R^9 , при її наявності, являє собою галоген. В іншому варіанті реалізації R^6 являє собою піразин-2-іл, піразин-3-іл, піримідин-2-іл, піримідин-4-іл, піримідин-5-іл, піридазин-3-іл або піридазин-4-іл.

Інший приклад (G3) варіанта реалізації (G) являє собою сполуку формули I, де R^6 являє собою 5-членний гетероарил, що можливо містить як замісник одну або дві групи R^9 .

В іншому варіанті реалізації R^6 являє собою піразоліл, імідазоліл, тієніл, тіазоліл, оксазоліл, ізооксазоліл, оксадіазоліл, фураніл, піроліл, триазоліл або тетразоліл, кожний з яких можливо заміщений однією групою R^9 , де R^9 , при її наявності, являє собою алкіл, арилалкіл, ціаногрупу, арил, алкоксикарбоніл або галоген.

В іншому варіанті реалізації R^6 являє собою піразол-1-іл, піразол-3-іл, піразол-4-іл, піразол-5-іл, імідазол-2-іл, імідазол-4-іл, імідазол-5-іл, тієн-2-іл, тієн-3-іл, тіазол-2-іл, тіазол-4-іл, тіазол-5-іл, оксазол-2-іл, оксазол-4-іл, оксазол-5-іл, ізоксазол-3-іл, ізоксазол-4-іл, ізоксазол-5-іл, 1,2,3-оксадіазол-4-іл, 1,2,3-оксадіазол-5-іл, 1,3,4-оксадіазол-2-іл, 1,2,4-оксадіазол-3-іл, 1,2,4-оксадіазол-5-іл, фуран-2-іл, фуран-3-іл, пірол-1-іл, пірол-3-іл, триазол-1-іл, триазол-4-іл, триазол-5-іл, тетразол-1-іл або тетразол-5-іл; кожний з яких можливо заміщений однією групою R^9 , де група R^9 , при її наявності, являє собою метил, бензил, ціаногрупу, феніл, N-трет-бутоксикарбоніл або хлор.

В іншому варіанті реалізації R^6 являє собою піразол-3-іл, піразол-4-іл, піразол-5-іл, імідазол-1-іл, імідазол-2-іл, імідазол-4-іл, імідазол-5-іл, тієн-2-іл, тієн-3-іл, тіазол-2-іл, тіазол-4-іл, тіазол-5-іл, оксазол-2-іл, оксазол-4-іл, оксазол-5-іл, ізоксазол-3-іл, ізоксазол-4-іл, ізоксазол-5-іл, 1,2,3-оксадіазол-4-іл, 1,2,3-оксадіазол-5-іл, 1,3,4-оксадіазол-2-іл, 1,2,4-оксадіазол-3-іл, 1,2,4-оксадіазол-5-іл, фуран-2-іл, фуран-3-іл, пірол-2-іл, пірол-3-іл, триазол-4-іл, триазол-5-іл, тетразол-1-іл або тетразол-5-іл, кожний з яких можливо заміщений однією групою R^9 , де група R^9 , при її наявності, являє собою метил, бензил, ціаногрупу, феніл, N-трет-бутоксикарбоніл або хлор.

Інший приклад (G4) варіанта реалізації (G) являє собою сполуку формули I, де R^6 являє собою тієніл, піроліл, фураніл, піразоліл, тіазоліл, ізоксазоліл, імідазоліл, триазоліл або тетразоліл, кожний з яких можливо заміщений однією групою R^9 , де R^9 , при її наявності, являє собою метил, бензил, ціаногрупу, феніл, N-трет-бутоксикарбоніл або хлор.

В іншому варіанті реалізації R^6 являє собою тієн-2-іл, тієн-3-іл, пірол-2-іл, фуран-2-іл, фуран-3-іл, піразол-3-іл, піразол-4-іл, піразол-5-іл, тіазол-2-іл, тіазол-5-іл, ізоксазол-4-іл, імідазол-5-іл, триазол-5-іл, тетразол-5-іл, кожний з яких можливо заміщений однією групою R^9 , де R^9 , при її наявності, являє собою метил, бензил, ціаногрупу, феніл, N-трет-бутоксикарбоніл або хлор.

В іншому варіанті реалізації R^6 являє собою тієн-2-іл, тієн-3-іл, 5-ціанотієн-2-іл, 4-метилтієн-2-іл, 4-метилтієн-3-іл, 5-хлортієн-5-іл, 5-фенілтієн-2-іл, пірол-2-іл, N-трет-бутоксикарбонілпірол-2-іл, N-метилпірол-2-іл, фуран-2-іл, фуран-3-іл, піразол-3-іл, піразол-4-іл, N-бензилпіразол-4-іл, піразол-5-іл, тіазол-2-іл, тіазол-5-іл, ізоксазол-4-іл, імідазол-5-іл, триазол-5-іл, тетразол-5-іл.

Інший приклад (G5) варіанта реалізації (G) являє собою сполуку формули I, де R^6 являє собою тієн-2-іл, тієн-3-іл, пірол-2-іл, фуран-2-іл, фуран-3-іл, піразол-3-іл, піразол-4-іл, піразол-5-іл, тіазол-2-іл, тіазол-5-іл, ізоксазол-4-іл, імідазол-5-іл, триазол-5-іл або тетразол-5-іл, кожний з яких можливо заміщений однією групою R^9 , де R^9 , при її наявності, являє собою метил, бензил, ціаногрупу, феніл, N-трет-бутоксикарбоніл або хлор.

Інший приклад (G6) варіанта реалізації (G) являє собою сполуку формули I, де R^6 являє собою індоліл, бензімідазоліл, бензофураніл, бензоксазоліл або бензоізоксазоліл, кожний з яких додатково заміщений однією, двома, трьома, чотирма або п'ятьма групами R^9 .

В іншому варіанті реалізації R^6 являє собою індол-2-іл, індол-3-іл, індол-4-іл, індол-5-іл, індол-6-іл, індол-7-іл, бензімідазол-2-іл, бензімідазол-4-іл, бензімідазол-5-іл, бензімідазол-6-іл, бензімідазол-7-іл, бензофуран-2-іл, бензофуран-3-іл, бензофуран-4-іл, бензофуран-5-іл,

бензофуран-6-іл, бензофуран-7-іл, бензоксазол-2-іл, бензоксазол-4-іл, бензоксазол-5-іл, бензоксазол-6-іл, бензоксазол-7-іл, бензоізоксазол-3-іл, бензоізоксазол-4-іл, бензоізоксазол-5-іл, бензоізоксазол-6-іл, бензоізоксазол-7-іл, кожний з яких додатково заміщений однією, двома, трьома, чотирма або п'ятьма групами R^9 . В іншому варіанті реалізації R^6 являє собою індол-6-іл.

Один з варіантів реалізації винаходу (H) стосується сполуки формули I, де R^1 являє собою водень, можливо заміщений алкіл, можливо заміщений циклоалкіл, можливо заміщений гетероциклоалкіл або можливо заміщений арилалкіл; X являє собою -NH-; R^2 являє собою водень або алкіл, де алкіл можливо заміщений однією або двома групами R^8 ; R^4 являє собою алкіл; R^5 являє собою водень; R^6 являє собою феніл або гетероарил, де феніл і гетероарил можливо заміщені однією, двома або трьома групами R^9 ; кожна група R^8 , при її наявності, являє собою незалежно аміногрупу, алкіламіногрупу, діалкіламіногрупу або галоген, і кожна група R^9 , при її наявності, являє собою незалежно алкіл, арилалкіл, ціаногрупу, арил, алкоксикарбоніл або галоген.

Один з варіантів реалізації винаходу (J) стосується сполуки формули I, де R^6 являє собою піразол-3-іл, піразол-4-іл, піразол-5-іл, імідазол-2-іл, імідазол-4-іл, імідазол-5-іл, тієн-2-іл, тієн-3-іл, тіазол-2-іл, тіазол-4-іл, тіазол-5-іл, оксазол-2-іл, оксазол-4-іл, оксазол-5-іл, ізоксазол-3-іл, ізоксазол-4-іл, ізоксазол-5-іл, 1,2,3-оксадіазол-4-іл, 1,2,3-оксадіазол-5-іл, 1,3,4-оксадіазол-2-іл, 1,2,4-оксадіазол-3-іл, 1,2,4-оксадіазол-5-іл, фуран-2-іл, фуран-3-іл, пірол-2-іл, пірол-3-іл, триазол-4-іл, триазол-5-іл або тетразол-5-іл; кожний з яких можливо заміщений однією, двома, трьома, чотирма або п'ятьма групами R^9 .

Один з варіантів реалізації винаходу (K) стосується сполуки формули I, де R^1 являє собою алкіл або циклоалкіл; R^4 являє собою метил; і R^6 являє собою гетероарил, що можливо містить як замісник одну або дві групи R^9 . В іншому варіанті реалізації, кожна група R^9 , при її наявності, являє собою незалежно алкіл, арилалкіл, ціаногрупу, арил, алкоксикарбоніл або галоген.

В іншому варіанті реалізації R^6 являє собою піразол-3-іл, піразол-4-іл, піразол-5-іл, імідазол-2-іл, імідазол-4-іл, імідазол-5-іл, тієн-2-іл, тієн-3-іл, тіазол-2-іл, тіазол-4-іл, тіазол-5-іл, оксазол-2-іл, оксазол-4-іл, оксазол-5-іл, ізоксазол-3-іл, ізоксазол-4-іл, ізоксазол-5-іл, 1,2,3-оксадіазол-4-іл, 1,2,3-оксадіазол-5-іл, 1,3,4-оксадіазол-2-іл, 1,2,4-оксадіазол-3-іл, 1,2,4-оксадіазол-5-іл, фуран-2-іл, фуран-3-іл, пірол-2-іл, пірол-3-іл, триазол-4-іл, триазол-5-іл або тетразол-5-іл; кожний з яких можливо заміщений групою R^9 , де група R^9 , при її наявності, являє собою метил, бензил, ціаногрупу, феніл або N-трет-бутоксикарбоніл.

Іншим прикладом (K1) варіанта реалізації (K) є сполука формули I, де R^2 являє собою водень.

Іншим прикладом (K2) варіанта реалізації (K) є сполука формули I, де R^2 являє собою метил або етил.

Інший варіант реалізації винаходу (L) стосується сполуки формули I, де R^1 являє собою алкіл або циклоалкіл; R^4 являє собою метил; і R^6 являє собою феніл, що можливо містить як замісник одну або дві групи R^9 . В іншому варіанті реалізації кожна група R^9 , при її наявності, являє собою незалежно галоген, алкоксигрупу або галогеналкіл.

Інший варіант реалізації винаходу (M) стосується сполуки формули I, де R^1 являє собою алкіл або циклоалкіл; R^4 являє собою метил; і R^2 являє собою водень.

Інший варіант реалізації винаходу (N) стосується сполуки формули I, де R^1 являє собою алкіл або циклоалкіл; R^4 являє собою метил; і R^2 являє собою можливо заміщений алкіл.

Приклади сполук

Нижче показані сполуки формули I й/або II, представлені як зразкові. Зазначені приклади носять пояснювальний характер і ніяким чином не обмежують обсяг винаходу. Назви сполук згідно із даним винаходом наведені відповідно до правил систематичної номенклатури, відповідно до правил Міжнародного Союзу Теоретичної й Прикладної Хімії (IUPAC), Міжнародного Союзу Біохімії й Молекулярної Біології (IUBMB) і Хімічної Реферативної Служби (CAS). Назви утворювали із застосуванням програми для найменувань ACD/Labs 8.00, версія 8.08.

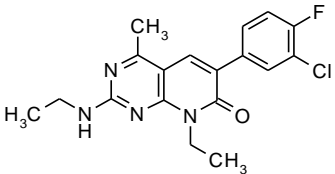
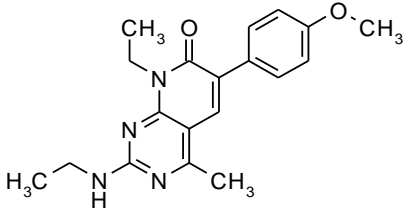
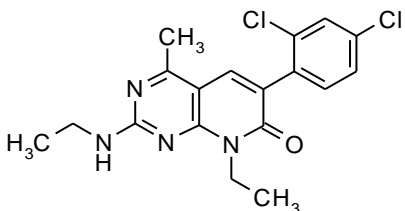
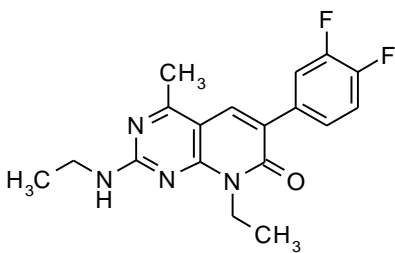
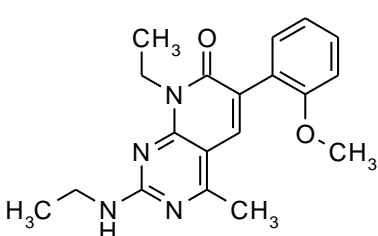
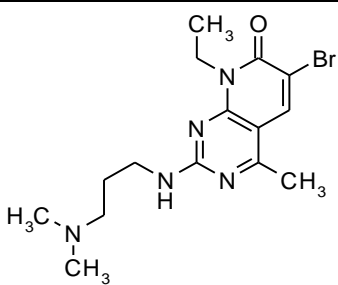
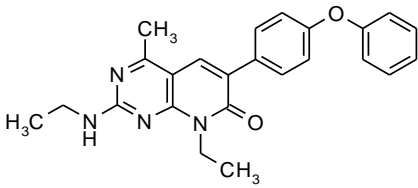
Таблиця 1

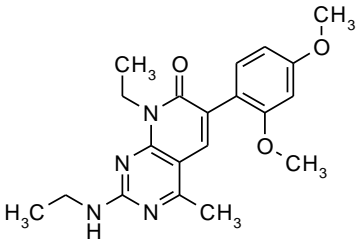
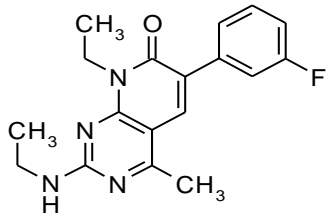
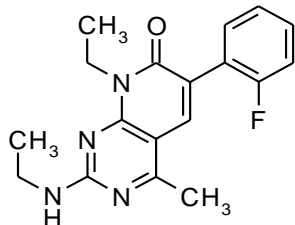
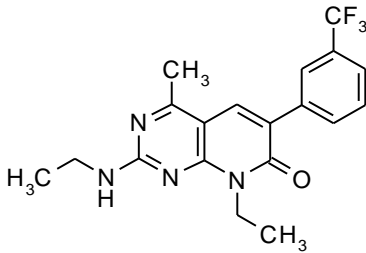
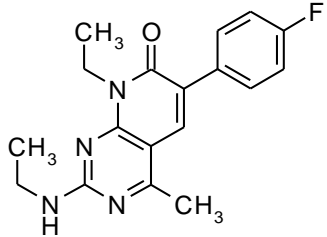
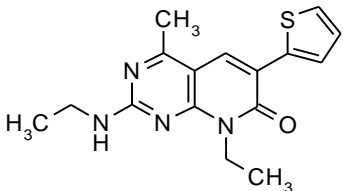
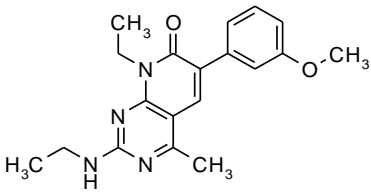
Сполуки, представлені в таблиці 1, можна приготувати у вигляді їх фармацевтично прийнятних солей, сольватів, гідратів й/або ізомерів. Будь-яка комбінація таких солей, сольватів, гідратів й ізомерів сполук, представлених у таблиці 1, може бути використана для практичного застосування винаходу. Зокрема, практичне застосування винаходу може бути реалізоване з використанням однієї або двох фармацевтично прийнятних солей сполук з таблиці 1, при цьому сіль (солі) утворена із застосуванням однієї або двох кислот, незалежно вибраних із хлористоводневої кислоти, бромистоводневої кислоти, сірчаної кислоти, азотної кислоти, фосфорної кислоти, оцтової кислоти, трифтороцтової кислоти, пропіонової кислоти,

гексанової кислоти, циклопентанпропіонової кислоти, гліколевої кислоти, піровиноградної кислоти, молочної кислоти, щавлевої кислоти, малеїнової кислоти, маленової кислоти, бурштинової кислоти, фумарової кислоти, винної кислоти, лимонної кислоти, бензойної кислоти, коричної кислоти, 3-(4-гідроксибензоїл)бензойної кислоти, мигдальної кислоти, метансульфонової кислоти, етансульфонової кислоти, 1,2-етандисульфонової кислоти, 2-гідроксіетансульфонової кислоти, бензолсульфокислоти, 4-хлорбензолсульфонової кислоти, 2-нафталінсульфонової кислоти, 4-толуолсульфонової кислоти, камфорсульфонової кислоти, глюкогептонової кислоти, 4,4'-метиленбіс-(3-гідроксі-2-єн-1-карбонової кислоти), 3-фенілпропіонової кислоти, триметилоцтової кислоти, трет-бутилоцтової кислоти, лаурилсірчаної кислоти, глюконової кислоти, глютамінової кислоти, гідроксинафтоїної кислоти, саліцилової кислоти, стеаринової кислоти, муконової кислоти, паратолуолсульфокислоти й саліцилової кислоти. Будь-яка індивідуальна сполука (і її будь-яка можлива сіль, можливий сольват і можливий гідрат) у таблиці 1 може застосовуватися в комбінації з кожним з вищевказаних варіантів реалізації.

Таблиця 1

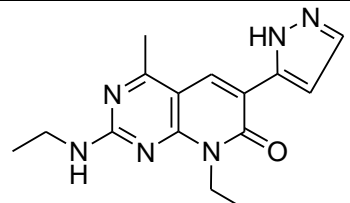
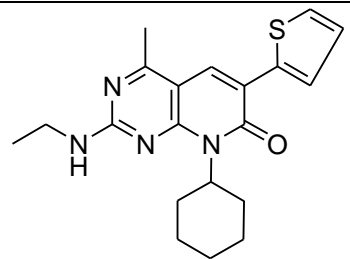
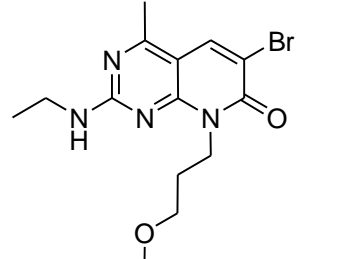
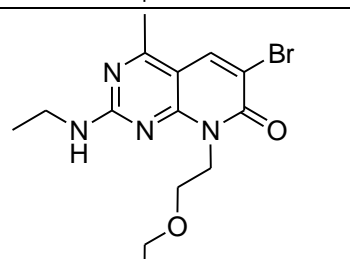
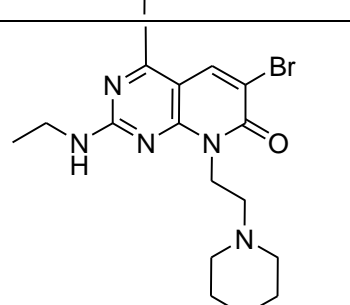
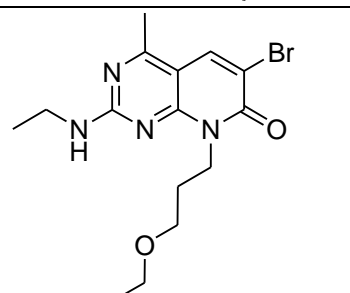
Приклад	Структура	Назва
1		8-етил-2-(етиламіно)-4-метил-6-фенілпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
2		6-бром-8-етил-4-метил-2-[(1-метилетил)аміно]піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
3		6-бром-2-[(1,1-диметилетил)аміно]-8-етил-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
4		6-біфеніл-4-іл-8-етил-2-(етиламіно)-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
5		6-(2,4-дифторфеніл)-8-етил-2-(етиламіно)-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он

6		6-(3-хлор-4-фторфеніл)-8-етил-2-(етиламіно)-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
7		8-етил-2-(етиламіно)-4-метил-6-[4-(метилокси)феніл]піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
8		6-(2,4-дихлорфеніл)-8-етил-2-(етиламіно)-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
9		6-(3,4-дифторфеніл)-8-етил-2-(етиламіно)-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
10		8-етил-2-(етиламіно)-4-метил-6-[2-(метилокси)феніл]піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
11		6-бром-2-[[3-(диметиламіно)пропіл]-аміно]-8-етил-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
12		8-етил-2-(етиламіно)-4-метил-6-[4-(фенілокси)феніл]піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он

13		6-[2,4-біс(метилокси)феніл]-8-етил-2-(етиламіно)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
14		8-етил-2-(етиламіно)-6-(3-фторфеніл)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
15		8-етил-2-(етиламіно)-6-(2-фторфеніл)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
16		8-етил-2-(етиламіно)-4-метил-6-[3-(трифторметил)феніл]піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
17		8-етил-2-(етиламіно)-6-(4-фторфеніл)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
18		8-етил-2-(етиламіно)-4-метил-6-(2-тієніл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
19		8-етил-2-(етиламіно)-4-метил-6-[3-(метилокси)феніл]піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он

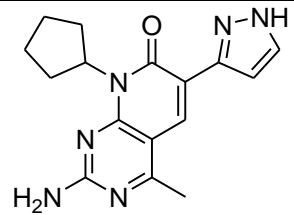
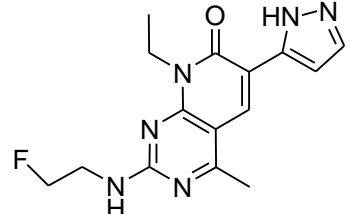
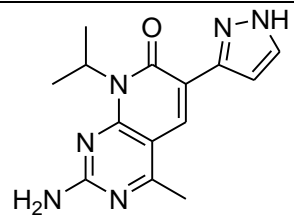
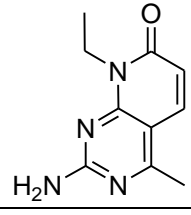
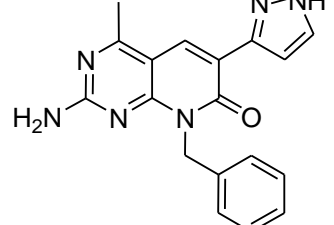
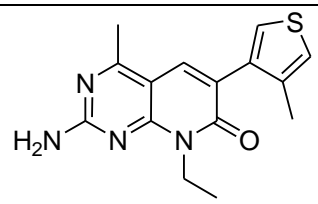
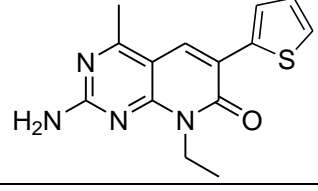
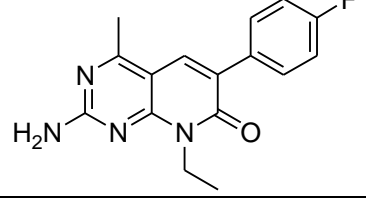
20		6-(3-хлорфеніл)-8-етил-2-(етиламіно)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
21		6-(4-хлорфеніл)-8-етил-2-(етиламіно)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
22		8-етил-2-(етиламіно)-4-метил-6-(3-тієніл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
23		8-етил-2-(етиламіно)-4-метил-6-(4-метил-2-тієніл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
24		8-етил-2-(етиламіно)-4-метил-6-(4-метил-3-тієніл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
25		1,1-диметилетил 2-[8-етил-2-(етиламіно)-4-метил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-6-іл]-1H-пірол-1-карбоксилат
26		8-етил-2-(етиламіно)-4-метил-6-(1H-пірол-2-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
27		6-(5-хлор-2-тієніл)-8-етил-2-(етиламіно)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он

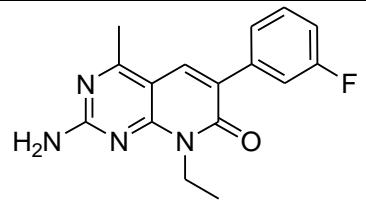
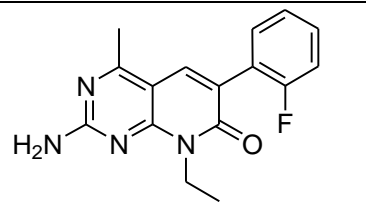
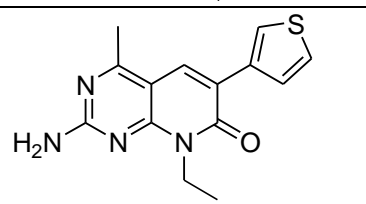
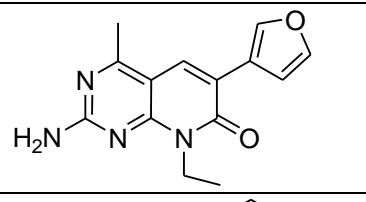
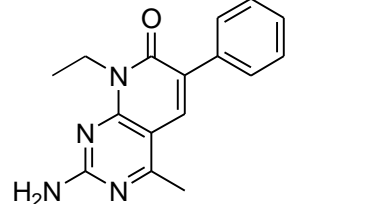
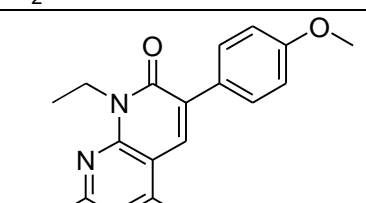
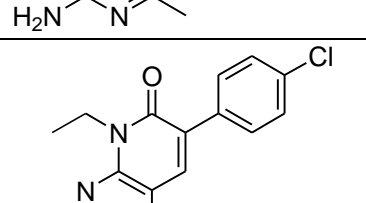
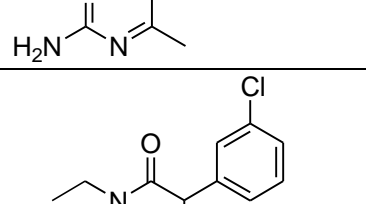
28		8-етил-2-(етиламіно)-4-метил-6-піримідин-5-ілпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
29		8-етил-2-(етиламіно)-6-(3-фторпіридин-4-іл)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
30		8-етил-2-(етиламіно)-6-фуран-3-іл-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
31		8-етил-2-(етиламіно)-4-метил-6-[1-(фенілметил)-1H-піразол-4-іл]піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
32		6-бром-2-(етиламіно)-4-метил-8-(1-метилетил)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
33		2-(етиламіно)-4-метил-8-(1-метилетил)-6-(2-тієніл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
34		8-етил-2-(етиламіно)-6-(1H-індол-6-іл)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
35		8-етил-2-(етиламіно)-4-метил-6-(5-феніл-2-тієніл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
36		2-(етиламіно)-6-фуран-3-іл-4-метил-8-(1-метилетил)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
37		8-етил-2-(етиламіно)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он

38		8-етил-2-(етиламіно)-4-метил-6-(1H-піразол-5-іл)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
39		8-циклогексил-2-(етиламіно)-4-метил-6-(2-тієніл)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
40		6-бром-2-(етиламіно)-4-метил-8-[3-(метилокси)пропіл]піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
41		6-бром-2-(етиламіно)-8-[2-(етилокси)етил]-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
42		6-бром-2-(етиламіно)-4-метил-8-(2-піперидин-1-ілетил)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
43		6-бром-2-(етиламіно)-8-[3-(етилокси)пропіл]-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он

44		6-бром-2-(етиламіно)-4-метил-8-{3-[(1-метилетил)окси]пропіл}-піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
45		6-бром-2-(етиламіно)-8-(3-гідроксипропіл)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
46		6-бром-2-(етиламіно)-8-(2-гідроксіетил)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
47		6-бром-8-циклопропіл-2-(етиламіно)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
48		8-етил-2-(етиламіно)-4-метил-6-(1,3-тіазол-2-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
49		6-бром-8-циклопентил-2-(етиламіно)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
50		8-циклопентил-2-(етиламіно)-4-метил-6-(1H-піразол-3-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он

51		2-(етиламіно)-4-метил-8-(1-метилетил)-6-(1H-піразол-5-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
52		8-етил-2-(етиламіно)-4-метил-6-(1H-піразол-1-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
53		2-(етиламіно)-4-метил-8-(1-метилетил)-6-(1H-піразол-1-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
54		8-циклопентил-2-(етиламіно)-4-метил-6-(1H-піразол-1-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
55		8-етил-4-метил-6-(1H-піразол-5-іл)-2-[(2,2,2-трифторетил)аміно]піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
56		2-аміно-8-етил-4-метил-6-(1H-піразол-5-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
57		2-(етиламіно)-4-метил-6-(1H-піразол-3-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
58		8-етил-4-метил-2-(метиламіно)-6-(1H-піразол-5-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он

59		2-аміно-8-циклопентил-4-метил-6-(1H-піразол-3-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
60		8-етил-2-[(2-фторетил)аміно]-4-метил-6-(1H-піразол-5-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
61		2-аміно-4-метил-8-(1-метилетил)-6-(1H-піразол-3-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
62		2-аміно-8-етил-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
63		2-аміно-4-метил-8-(бенілметил)-6-(1H-піразол-3-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
64		2-аміно-8-етил-4-метил-6-(4-метил-3-тієніл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
65		2-аміно-8-етил-4-метил-6-(2-тієніл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
66		2-аміно-8-етил-6-(4-фторфеніл)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он

67		2-аміно-8-етил-6-(3-фторфеніл)-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
68		2-аміно-8-етил-6-(2-фторфеніл)-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
69		2-аміно-8-етил-4-метил-6-(3-тієніл)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
70		2-аміно-8-етил-6-фуран-3-іл-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
71		2-аміно-8-етил-4-метил-6-фенілпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
72		2-аміно-8-етил-4-метил-6-[4-(метилокси)феніл]піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
73		2-аміно-6-(4-хлорфеніл)-8-етил-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
74		2-аміно-6-(3-хлорфеніл)-8-етил-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он

75		2-аміно-8-етил-6-ізоксазол-4-іл-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
76		2-аміно-8-етил-6-фуран-2-іл-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
77		2-аміно-6-(2,4-дихлорфеніл)-8-етил-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
78		5-(2-аміно-8-етил-4-метил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-6-іл)тіофен-2-карбонітрил
79		2-аміно-8-етил-4-метил-6-піримідин-5-ілпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
80		2-аміно-8-етил-6-(1H-імідазол-5-іл)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
81		2-аміно-8-етил-4-метил-6-(1H-1,2,3-триазол-5-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
82		2-аміно-8-етил-4-метил-6-(1H-піразол-4-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он

83		2-аміно-8-етил-4-метил-6-(1,3-тіазол-2-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
84		2-аміно-8-етил-4-метил-6-(1H-тетразол-5-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
85		2-аміно-8-етил-4-метил-6-(1-метил-1H-пірол-2-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
86		2-аміно-6-бром-8-циклопентил-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
87		2-аміно-4,8-діетил-6-(1H-піразол-5-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он
88		2-аміно-8-циклопентил-4-метил-6-(1,3-тіазол-5-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он

Таблиця 2а

Типові інгібітори АКТ

- 5 Сполуки, представлені в таблиці 2а, можуть бути виготовлені у вигляді їх фармацевтично прийнятних солей, сольватів, гідратів й/або ізомерів. Будь-яка комбінація таких солей, сольватів, гідратів, ізомерів, представлених в таблиці 2а сполук, може бути використана для практичного застосування винаходу.

Таблиця 2а

Сполука №	Назва
1	3-(азетидин-3-іліденметил)-4-[4-(5-хлор-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]-1H-піразоло[3,4-d]піримідин
2	4-[4-(5-хлор-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]-3-(3-фторпіридин-4-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин
3	4-[4-(5-хлор-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]-3-(3-хлорпіридин-4-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин

4	2-({5-хлор-3-[4-(3-етил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-2-метилфеніл}окси)-N,N-диметилетанамін
5	2-({5-хлор-3-[4-(3-етил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-2-метилфеніл}окси)-N,N-діетилетанамін
6	4-(4-{5-хлор-2-метил-3-[(2-піролідин-1-ілетил)окси]феніл}піперазин-1-іл)-3-етил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
7	4-[4-(5-хлор-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]-3-піперазин-1-іл-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
8	N-(3-{4-[4-(5-хлор-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-3-іл]проп-2-ін-1-іл)ацетамід
9	N,N-діетил-2-({3-[4-(3-етил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]феніл}окси)етанамін
10	3-{3-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-5-хлор-2-метилфеніл}-N,N-діетилпропан-1-амін
11	3-бром-4-{4-[5-хлор-2-метил-3-(3-піролідин-1-ілпропіл)феніл]піперазин-1-іл}-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
12	3-бром-4-(4-{5-хлор-2-метил-3-[(2-піролідин-1-ілетил)окси]феніл}піперазин-1-іл)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
13	2-({3-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-5-хлор-2-метилфеніл}окси)-N,N-діетилетанамін
14	4-[4-(5-хлор-2-метил-3-[(2-(1-метилпіперидин-4-іл)етил)окси]феніл]піперазин-1-іл]-3-етил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
15	5-хлор-3-[4-(3-етил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-2-метил-N-(2-піролідин-1-ілетил)анілін
16	4-(4-{5-хлор-2-метил-3-[(2-морфолін-4-ілетил)окси]феніл}піперазин-1-іл)-3-етил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
17	4-(4-{5-хлор-2-метил-3-[(2-піперидин-1-ілетил)окси]феніл}піперазин-1-іл)-3-етил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
18	3-бром-4-{4-[5-хлор-2-метил-3-(3-морфолін-4-ілпропіл)феніл]піперазин-1-іл}-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
19	3-бром-4-(4-{5-хлор-2-метил-3-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл]феніл}піперазин-1-іл)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
20	3-бром-4-(4-{5-хлор-2-метил-3-[(2-піперидин-1-ілетил)окси]феніл}піперазин-1-іл)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
21	3-бром-4-(4-{5-хлор-2-метил-3-[(2-морфолін-4-ілетил)окси]феніл}піперазин-1-іл)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
22	4-{4-[5-хлор-2-метил-3-(3-морфолін-4-ілпропіл)феніл]піперазин-1-іл}-3-етил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
23	N'-(5-хлор-3-[4-(3-етил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-2-метилфеніл)-N,N-діетилетан-1,2-діамін
24	4-{4-[5-хлор-2-метил-3-(3-піперидин-1-ілпропіл)феніл]піперазин-1-іл}-3-етил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
25	4-[4-(5-хлор-3-[(2-(4-етилпіперазин-1-іл)етил)окси]-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]-3-етил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
26	4-(4-{5-хлор-2-метил-3-[(3-морфолін-4-ілпропіл)окси]феніл}піперазин-1-іл)-3-етил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
27	3-бром-4-{4-[5-хлор-2-метил-3-(3-піперидин-1-ілпропіл)феніл]піперазин-1-іл}-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
28	N'-(3-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-5-хлор-2-метилфеніл)-N,N-діетилетан-1,2-діамін
29	3-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-5-хлор-2-метил-N-(2-піролідин-1-ілетил)анілін
30	4-[4-(5-хлор-2-метил-3-[(2-(4-метилпіперазин-1-іл)етил)окси]феніл]піперазин-1-іл]-3-етил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
31	4-[4-(5-хлор-2-метил-3-[(1-метилпіперидин-4-іл)метил]окси]феніл]піперазин-1-іл]-3-етил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
32	N,N-діетил-2-({3-[4-(3-етил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-2-метилфеніл}окси)етанамін

33	2-[(5-хлор-3-{4-[1-(1,1-диметилетил)-3-(трифторметил)-1Н-піразоло[3,4- <i>d</i>]піримідин-4-іл]піперазин-1-іл}-2-метилфеніл)окси]-N,N-діетилетанамін
34	2-[(5-хлор-2-метил-3-{4-[3-(трифторметил)-1Н-піразоло[3,4- <i>d</i>]піримідин-4-іл]піперазин-1-іл}феніл)окси]-N,N-діетилетанамін
35	4-(4-{5-хлор-2-метил-3-[(3-піролідин-1-ілпропіл)окси]феніл}піперазин-1-іл)-3-етил-1Н-піразоло[3,4- <i>d</i>]піримідин
36	4-[4-(5-хлор-2-метил-3-[(3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл)окси]феніл)піперазин-1-іл]-3-етил-1Н-піразоло[3,4- <i>d</i>]піримідин
37	3-бром-4-(4-{5-хлор-2-метил-3-[(3-піперидин-1-ілпропіл)окси]феніл}піперазин-1-іл)-1Н-піразоло[3,4- <i>d</i>]піримідин
38	3-бром-4-(4-{5-хлор-2-метил-3-[(3-морфолін-4-ілпропіл)окси]феніл}піперазин-1-іл)-1Н-піразоло[3,4- <i>d</i>]піримідин
39	4-(4-{5-хлор-2-метил-3-[(2-піролідин-1-ілетил)окси]феніл}піперазин-1-іл)-3-(трифторметил)-1Н-піразоло[3,4- <i>d</i>]піримідин
40	4-(4-{5-хлор-2-метил-3-[(3-морфолін-4-ілпропіл)окси]феніл}піперазин-1-іл)-3-(трифторметил)-1Н-піразоло[3,4- <i>d</i>]піримідин
41	4-(4-{5-хлор-2-метил-3-[(2-морфолін-4-ілетил)окси]феніл}піперазин-1-іл)-3-(трифторметил)-1Н-піразоло[3,4- <i>d</i>]піримідин
42	4-(4-{5-хлор-2-метил-3-[(3-піперидин-1-ілпропіл)окси]феніл}піперазин-1-іл)-3-етил-1Н-піразоло[3,4- <i>d</i>]піримідин
43	4-[4-(5-хлор-3-[(3-(4-етилпіперазин-1-іл)пропіл)окси]-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]-3-етил-1Н-піразоло[3,4- <i>d</i>]піримідин
44	5-хлор-2-метил-3-[4-(1Н-піразоло[3,4- <i>d</i>]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-N-(2-піролідин-1-ілетил)анілін
45	5-хлор-2-метил-3-[4-(3-метил-1Н-піразоло[3,4- <i>d</i>]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-N-(2-піролідин-1-ілетил)анілін
46	N'-(5-хлор-2-метил-3-{4-[3-(трифторметил)-1Н-піразоло[3,4- <i>d</i>]піримідин-4-іл]піперазин-1-іл}феніл)-N,N-диметилетан-1,2-діамін
47	3-[(5-хлор-3-[4-(3-етил-1Н-піразоло[3,4- <i>d</i>]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-2-метилфеніл)окси]-N,N-діетилпропан-1-амін
48	N'-(5-хлор-2-метил-3-{4-[3-(трифторметил)-1Н-піразоло[3,4- <i>d</i>]піримідин-4-іл]піперазин-1-іл}феніл)-N,N-діетилетан-1,2-діамін
49	5-хлор-2-метил-N-(2-піролідин-1-ілетил)-3-{4-[3-(трифторметил)-1Н-піразоло[3,4- <i>d</i>]піримідин-4-іл]піперазин-1-іл}анілін
50	3-бром-4-(4-{4-метил-3-[(2-піролідин-1-ілетил)окси]феніл}піперазин-1-іл)-1Н-піразоло[3,4- <i>d</i>]піримідин
51	4-(4-{4-метил-3-[(2-піролідин-1-ілетил)окси]феніл}піперазин-1-іл)-1Н-піразоло[3,4- <i>d</i>]піримідин
52	3-метил-4-(4-{4-метил-3-[(2-піролідин-1-ілетил)окси]феніл}піперазин-1-іл)-1Н-піразоло[3,4- <i>d</i>]піримідин
53	4-(4-{5-хлор-2-метил-3-[(2-піролідин-1-ілетил)окси]феніл}піперазин-1-іл)-1Н-піразоло[3,4- <i>d</i>]піримідин
54	4-(4-{5-хлор-2-метил-3-[(2-піролідин-1-ілетил)окси]феніл}піперазин-1-іл)-3-метил-1Н-піразоло[3,4- <i>d</i>]піримідин
55	4-(4-{5-хлор-2-метил-3-[(2-піперидин-1-ілетил)окси]феніл}піперазин-1-іл)-3-(трифторметил)-1Н-піразоло[3,4- <i>d</i>]піримідин
56	3-[(5-хлор-2-метил-3-{4-[3-(трифторметил)-1Н-піразоло[3,4- <i>d</i>]піримідин-4-іл]піперазин-1-іл}феніл)окси]-N,N-діетилпропан-1-амін
57	5-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4- <i>d</i>]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-2-метил-N-(2-піролідин-1-ілетил)анілін
58	3-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4- <i>d</i>]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-5-фтор-2-метил-N-(2-піролідин-1-ілетил)анілін
59	4-{4-[5-хлор-2-метил-3-(3-піролідин-1-ілпропіл)феніл]піперазин-1-іл}-1Н-піразоло[3,4- <i>d</i>]піримідин
60	3-бром-4-{4-[5-фтор-2-метил-3-(3-піролідин-1-ілпропіл)феніл]піперазин-1-іл}-1Н-піразоло[3,4- <i>d</i>]піримідин
61	4-[4-[5-хлор-2-метил-3-(3-піролідин-1-ілпропіл)феніл]піперазин-1-іл]-3-(трифторметил)-1Н-піразоло[3,4- <i>d</i>]піримідин

62	4-(4-{5-хлор-2-метил-3-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл]феніл}піперазин-1-іл)-3-етил-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин
63	3-бром-4-(4-піридин-2-ілпіперазин-1-іл)-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин
64	3-бром-4-[4-(2,4-диметилфеніл)піперазин-1-іл]-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин
65	3-бром-4-{4-[3-(метилокси)феніл]піперазин-1-іл}-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин
66	3-бром-4-{4-[2-(метилокси)феніл]піперазин-1-іл}-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин
67	3-бром-4-{4-[4-метил-3-(3-піролідин-1-ілпропіл)феніл]піперазин-1-іл}-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин
68	4-(4-{5-хлор-2-метил-3-[(3-піролідин-1-ілпропіл)окси]феніл}піперазин-1-іл)-3-(трифторметил)-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин
69	4-(4-{5-хлор-2-метил-3-[(3-піперидин-1-ілпропіл)окси]феніл}піперазин-1-іл)-3-(трифторметил)-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин
70	4-[4-(5-хлор-2-метил-3-[[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл]окси]феніл)піперазин-1-іл]-3-(трифторметил)-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин
71	4-[4-(5-хлор-3-[[3-(4-етилпіперазин-1-іл)пропіл]окси]-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]-3-(трифторметил)-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин
72	3-бром-4-[4-(5-хлор-2-метил-3-[[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етил]окси]феніл)піперазин-1-іл]-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин
73	4-[4-(5-хлор-2-метил-3-[[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етил]окси]феніл)піперазин-1-іл]-3-(трифторметил)-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин
74	3-бром-4-[4-(5-хлор-3-[[2-(4-етилпіперазин-1-іл)етил]окси]-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин
75	3-бром-4-[4-(3,4-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин
76	3-бром-4-[4-(3,4-дифторфеніл)піперазин-1-іл]-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин
77	3-бром-4-[4-(2,4-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин
78	3-[4-(3-етил-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-5-фтор-2-метил-N-(2-піролідин-1-ілетил)анілін
79	5-фтор-2-метил-N-(2-піролідин-1-ілетил)-3-{4-[3-(трифторметил)-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-4-іл]піперазин-1-іл}анілін
80	4-{4-[3,5-біс(метилокси)феніл]піперазин-1-іл}-3-бром-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин
81	4-[4-(5-хлор-3-[[2-(4-етилпіперазин-1-іл)етил]окси]-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]-3-(трифторметил)-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин
82	N-{5-хлор-3-[4-(3-етил-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-2-метилфеніл}-N,N',N'-триметилетан-1,2-діамін
83	3-{[3-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-5-хлор-2-метилфеніл]окси}-N,N-діетилпропан-1-амін
84	3-бром-4-(4-{5-хлор-2-метил-3-[(3-піролідин-1-ілпропіл)окси]феніл}піперазин-1-іл)-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин
85	3-бром-4-[4-(5-хлор-2-метил-3-[[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл]окси]феніл)піперазин-1-іл]-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин
86	3-бром-4-[4-(5-хлор-3-[[3-(4-етилпіперазин-1-іл)пропіл]окси]-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин
87	3-(5-хлор-2-метил-3-{4-[3-(трифторметил)-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-4-іл]піперазин-1-іл}феніл)-N, N-діетилпропан-1-амін
88	3-бром-4-[4-(5-хлор-2-метил-3-[[1-(метилпіперидин-4-іл)метил]окси]феніл)піперазин-1-іл]-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин
89	3-бром-4-[4-(5-хлор-2-метил-3-[[2-(1-метилпіперидин-4-іл)етил]окси]феніл)піперазин-1-іл]-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин
90	4-[4-(5-хлор-2-метил-3-[[1-(метилпіперидин-4-іл)метил]окси]феніл)піперазин-1-іл]-3-(трифторметил)-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин
91	4-[4-(5-хлор-2-метил-3-[[2-(1-метилпіперидин-4-іл)етил]окси]феніл)піперазин-1-іл]-3-(трифторметил)-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин
92	4-(4-{5-хлор-2-метил-3-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл]феніл}піперазин-1-іл)-3-(трифторметил)-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин
93	3-бром-4-[4-(3-хлор-4-фторфеніл)піперазин-1-іл]-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин
94	1-{4-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]феніл}етанон
95	3-бром-4-[4-(2,5-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин
96	3-бром-4-[4-(3,4-диметилфеніл)піперазин-1-іл]-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин
97	3-бром-4-[4-(4-нітрофеніл)піперазин-1-іл]-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин

98	3-етил-4-(4-фенілпіперазин-1-іл)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
99	3-етил-4-{4-[3-(метилокси)феніл]піперазин-1-іл}-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
100	4-{4-[5-хлор-2-метил-3-(3-піперидин-1-ілпропіл)феніл]піперазин-1-іл}-3-(трифторметил)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
101	4-[4-(3,6-диметилпіразин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-етил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
102	1-[4-(3-етил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]ізохінолін
103	3-бром-4-[4-(2,6-диметилфеніл)піперазин-1-іл]-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
104	3-бром-4-{4-[4-(етилокси)феніл]піперазин-1-іл}-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
105	3-бром-4-[4-(2-етилфеніл)піперазин-1-іл]-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
106	4-{4-[2,4-біс(метилокси)феніл]піперазин-1-іл}-3-бром-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
107	3-бром-4-(4-піразин-2-ілпіперазин-1-іл)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
108	3-бром-4-(4-піримідин-2-ілпіперазин-1-іл)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
109	4-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-2-(трифторметил)хінолін
110	3-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]піразин-2-карбонітрил
111	4-[4-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-3-етил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
112	етил 4-[4-(3-етил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-2-(трифторметил)піримідин-5-карбоксилат
113	4-{4-[3-хлор-5-(метилокси)феніл]піперазин-1-іл}-3-етил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
114	4-[4-(3-бром-2-хлор-5-фторфеніл)піперазин-1-іл]-3-етил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
115	2-[4-(3-етил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбоксамід
116	3-етил-4-{4-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-іл}-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
117	3-бром-4-{4-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-іл}-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
118	3-бром-4-{4-[4-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл}-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
119	2-({3-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]піразин-2-іл}окси)-N,N-диметилетанамін
120	4-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-2-метилхінолін
121	3-бром-4-[4-(2-нітрофеніл)піперазин-1-іл]-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
122	2-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]бензонітрил
123	4-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]бензонітрил
124	3-бром-4-{4-[4-(трифторметил)феніл]піперазин-1-іл}-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
125	3-бром-4-(4-{4-[(фенілметил)окси]феніл}піперазин-1-іл)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
126	4-{4-[5-хлор-2-метил-3-(метилокси)феніл]піперазин-1-іл}-3-етил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
127	2-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонітрил
128	3-бром-4-[4-(3,5-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
129	3-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-2-хлор-5-фтор-N-(2-піролідин-1-ілетил)анілін
130	2-хлор-3-[4-(3-етил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-5-фтор-N-(2-піролідин-1-ілетил)анілін
131	3-бром-4-[4-(2,5-дифторфеніл)піперазин-1-іл]-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
132	4-[4-(2,5-дифторфеніл)піперазин-1-іл]-3-етил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
133	3-бром-4-{4-[3-(метилокси)піразин-2-іл]піперазин-1-іл}-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
134	3-бром-4-[4-(3-хлорфеніл)піперазин-1-іл]-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
135	3-бром-4-{4-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-іл}-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
136	3-бром-4-{4-[3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-іл}-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
137	4-(4-{5-хлор-2-метил-3-[(2-піролідин-1-ілетил)окси]феніл}піперазин-1-іл)-3-(1-метилетил)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
138	5-хлор-2-метил-3-{4-[3-(1-метилетил)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл]піперазин-1-іл}-N-(2-піролідин-1-ілетил)анілін
139	2-({3-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]феніл}окси)-N-етилацетамід
140	2-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-N,N-діетилпіримідин-4-амін
141	3-бром-4-[4-(3-{[(3-метилфеніл)метил]окси}феніл)піперазин-1-іл]-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин

142	3-бром-4-(4-{3-[(2-піперидин-1-ілетил)окси]феніл}піперазин-1-іл)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
143	3-бром-4-[4-(4-фуран-2-ілпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
144	6-{2-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]піримідин-4-іл}-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он
145	3-етил-4-[4-[2-метил-3-(метилокси)феніл]піперазин-1-іл]-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
146	N'-(5-хлор-3-[4-(3-етил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-2-метилфеніл)-N-метил-N-(1-метилетил)етан-1,2-діамін
147	N'-(5-хлор-3-[4-(3-етил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-2-метилфеніл)-N-етил-N-метилетан-1,2-діамін
148	N'-(3-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-5-хлор-2-метилфеніл)-N,N-диметилетан-1,2-діамін
149	3-({6-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-2-хлор-5-метилпіримідин-4-іл}окси)-N,N-діетилпропан-1-амін
150	3-бром-4-[4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл]-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
151	3-бром-4-{4-[2-(трифторметил)феніл]піперазин-1-іл}-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
152	3-бром-4-(4-фенілпіперазин-1-іл)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
153	3-бром-4-[4-(4-фторфеніл)піперазин-1-іл]-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
154	3-бром-4-[4-(4-хлорфеніл)піперазин-1-іл]-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
155	3-бром-4-{4-[3-(трифторметил)феніл]піперазин-1-іл}-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
156	4-[4-(5-хлор-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-6-амін
157	3-бром-4-[4-(4-бромфеніл)піперазин-1-іл]-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
158	3-бром-4-[3-метил-4-(3-метилфеніл)піперазин-1-іл]-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
159	4-[4-(3-бром-5-хлор-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-6-амін
160	4-(4-{5-хлор-2-метил-3-[(2-піролідин-1-ілетил)окси]феніл}піперазин-1-іл)-3-циклопропіл-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
161	5-хлор-3-[4-(3-циклопропіл-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-2-метил-N-(2-піролідин-1-ілетил)анілін
162	5-хлор-2-метил-3-[4-[3-(2-метилпропіл)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл]піперазин-1-іл]-N-(2-піролідин-1-ілетил)анілін
163	4-(4-{5-хлор-2-метил-3-[(2-піролідин-1-ілетил)окси]феніл}піперазин-1-іл)-3-(2-метилпропіл)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
164	3-бром-4-[(3S)-4-(5-хлор-2-метилфеніл)-3-метилпіперазин-1-іл]-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
165	5-бром-3-[4-(3-етил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-2-метиланілін
166	2-({3-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]феніл}окси)-N-циклопропілацетамід
167	3-бром-4-(4-{3-[(2-піперидин-1-ілетил)окси]піразин-2-іл}піперазин-1-іл)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
168	4-[4-(3-етил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-6,7-біс(метилокси)хіназолін
169	2-({3-хлор-5-[4-(3-етил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]феніл}окси)-N,N-діетилетанамін
170	4-[4-[2-хлор-5-(трифторметил)феніл]піперазин-1-іл]-3-етил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
171	3-[4-(3-етил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-2-метил-5-[(2-метилпропіл)окси]-N-(2-піролідин-1-ілетил)анілін
172	3-({4-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-6-хлор-5-метилпіримідин-2-іл}окси)-N,N-діетилпропан-1-амін
173	3-[4-(3-етил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-2-метил-5-[(фенілметил)окси]-N-(2-піролідин-1-ілетил)анілін
174	3-бром-4-[(3R)-4-(5-хлор-2-метилфеніл)-3-метилпіперазин-1-іл]-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
175	3-[(2S)-4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)-2-метилпіперазин-1-іл]-4-метил-N-фенілбензамід
176	3-[(2S)-4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)-2-метилпіперазин-1-іл]-4-метил-N-(фенілметил)бензамід
177	метил 3-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-4-метилбензоат
178	3-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-4-метилбензойна кислота

179	(2E)-3-(4-{4-[5-хлор-2-метил-3-(3-піролідин-1-ілпропіл)феніл]піперазин-1-іл}-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-3-іл)проп-2-еноєва кислота
180	3-(4-{4-[5-хлор-2-метил-3-(3-піролідин-1-ілпропіл)феніл]піперазин-1-іл}-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-3-іл)проп-2-ін-1-ол
181	4-(3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)-1-(5-хлор-2-метилфеніл)піперазин-2-он
182	3-[4-(3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-2-метил-5-[(2-метилпропіл)окси]-N-(2-піролідин-1-ілетил)анілін
183	N'-{3-[4-(3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-2-метил-5-[(2-метилпропіл)окси]феніл}-N,N-діетилетан-1,2-діамін
184	метил 3-бром-5-[4-(3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-4-метилбензоат
185	3-[4-(3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-4-метил-N-фенілбензамід
186	3-[4-(3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-N,4-диметилбензамід
187	2-[(3-[4-(3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]феніл)окси]-N,N-діетилетанамін
188	метил 3-[4-(3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-4-метил-5-[(2-піролідин-1-ілетил)аміно]бензоат
189	3-бром-5-[4-(3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-4-метил-N-фенілбензамід
190	3-бром-5-[4-(3-етил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-4-метил-N-фенілбензамід
191	N'-{3-[4-(3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-5-хлор-2-метилфеніл}-N-метил-N-(1-метилетил)етан-1,2-діамін
192	3-[4-(3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-4-метил-N-феніл-5-[(2-піролідин-1-ілетил)аміно]бензамід
193	N'-{3-[4-(3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-2-метил-5-[(2-метилпропіл)окси]феніл}-N,N-диметилетан-1,2-діамін
194	3-[4-(3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-N,N,4-триметилбензамід
195	3-[4-(3-хлор-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-4-метил-N-(2-метилпропіл)бензамід
196	3-[4-(3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-N,N,4-триметил-5-[(2-піролідин-1-ілетил)аміно]бензамід
197	3-[4-(3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)-2-оксопіперазин-1-іл]-4-метил-N-фенілбензамід
198	3-[(2R)-4-(3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)-2-(гідроксиметил)піперазин-1-іл]-4-метил-N-фенілбензамід
199	3-[4-(3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-2-метил-5-(піролідин-1-ілкарбоніл)-N-(2-піролідин-1-ілетил)анілін
200	3-[4-(3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-N,4-диметил-5-[(2-піролідин-1-ілетил)аміно]бензамід
201	3-[4-(3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-N-(4-хлорфеніл)-4-метил-5-[(2-піролідин-1-ілетил)аміно]бензамід
202	3-[4-(3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-N-(2-хлорфеніл)-4-метил-5-[(2-піролідин-1-ілетил)аміно]бензамід
203	3-[4-(3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-5-[(циклопропілметил)окси]-2-метил-N-(2-піролідин-1-ілетил)анілін
204	3-[4-(3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-2-метил-5-[(3-метилбутил)окси]-N-(2-піролідин-1-ілетил)анілін
205	3-[4-(3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-5-[(2-етилбутил)окси]-2-метил-N-(2-піролідин-1-ілетил)анілін
206	3-[4-(3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-5-(бутилокси)-2-метил-N-(2-піролідин-1-ілетил)анілін
207	3-[4-(3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)-5-[(2-піролідин-1-ілетил)аміно]бензамід
208	3-[4-(3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-N,4-диметил-N-(1-метилетил)-5-[(2-піролідин-1-ілетил)аміно]бензамід
209	3-[4-(3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-5-[(циклобутилметил)окси]-2-метил-N-(2-піролідин-1-ілетил)анілін

210	3-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-5-(етилокси)-2-метил-N-(2-піролідин-1-ілетил)анілін
211	3-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-N-[2-(диметиламіно)етил]-4-метилбензамід
212	3-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-N-(1,1-диметилетил)-4-метил-5-[(2-піролідин-1-ілетил)аміно]бензамід
213	3-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-4-метил-N-піридин-3-іл-5-[(2-піролідин-1-ілетил)аміно]бензамід
214	3-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-5-[(2-фтор-2-метилпропіл)окси]-2-метил-N-(2-піролідин-1-ілетил)анілін
215	3-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-5-[(циклогексилметил)окси]-2-метил-N-(2-піролідин-1-ілетил)анілін
216	3-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-5-[(циклопентилметил)окси]-2-метил-N-(2-піролідин-1-ілетил)анілін
217	3-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-N-етил-4-метил-5-[(2-піролідин-1-ілетил)аміно]бензамід
218	3-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-2-метил-5-[(1-метилетил)окси]-N-(2-піролідин-1-ілетил)анілін
219	3-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-5-[(2,2-диметилпропіл)окси]-2-метил-N-(2-піролідин-1-ілетил)анілін
220	3-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-2-метил-N-(2-піролідин-1-ілетил)-5-[(тетрагідрофуран-2-ілметил)окси]анілін
221	3-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-2-метил-5-[(2-(метилокси)етил)окси]-N-(2-піролідин-1-ілетил)анілін
222	3-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-2-метил-5-(пропілокси)-N-(2-піролідин-1-ілетил)анілін
223	3-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-5-[(2-(диметиламіно)етил)аміно]-4-метил-N-фенілбензамід
224	N'-(3-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-5-[(2-фтор-2-метилпропіл)окси]-2-метилфеніл)-N,N-диметилетан-1,2-діамін
225	3-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-5-[(2-(диметиламіно)етил)аміно]-4-метил-N-(1-метилетил)бензамід
226	1-{3-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-4-метил-5-[(2-піролідин-1-ілетил)аміно]феніл}пентан-1-он
227	N'-(3-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-5-[(2,3-дифтор-2-(фторметил)пропіл)окси]-2-метилфеніл)-N,N-диметилетан-1,2-діамін
228	3-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-5-[(2,3-дифтор-2-(фторметил)пропіл)окси]-2-метил-N-(2-піролідин-1-ілетил)анілін
229	5-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-4-метил-N-(2-піролідин-1-ілетил)біфеніл-3-амін
230	1-(3-{5-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-4-метилбіфеніл-3-іл}пропіл)піридиніум
231	3-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-2-метил-N-(2-піролідин-1-ілетил)-5-(1,3-тіазол-2-іл)анілін
232	3-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-4-метил-5-[(2-піролідин-1-ілетил)аміно]бензойна кислота
233	3-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-2-метил-5-(фенілетиніл)-N-(2-піролідин-1-ілетил)анілін
234	{3-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-4-метил-5-[(2-піролідин-1-ілетил)аміно]феніл}(феніл)метанон
235	3-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-5-етиніл-2-метил-N-(2-піролідин-1-ілетил)анілін
236	3-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-5-(3,3-диметилбут-1-ин-1-іл)-2-метил-N-(2-піролідин-1-ілетил)анілін
237	3-бром-4-{4-[5-{[2,3-дифтор-2-(фторметил)пропіл)окси]-2-метил-3-(3-піролідин-1-ілпропіл)феніл}піперазин-1-іл]-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
238	3-бром-4-{4-[2-метил-5-[(2-метилпропіл)окси]-3-(3-піролідин-1-ілпропіл)феніл}піперазин-1-іл]-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин

239	3-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-2-метил-5-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-N-(2-піролідин-1-ілетил)анілін
240	3-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-2-метил-5-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-N-(2-піролідин-1-ілетил)анілін
241	1-{3-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-4-метил-5-[(2-піролідин-1-ілетил)аміно]феніл}пропан-1-он
242	3-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-5-(3,3-диметилбутил)-2-метил-N-(2-піролідин-1-ілетил)анілін
243	3-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-5-етил-2-метил-N-(2-піролідин-1-ілетил)анілін
244	3-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-2-метил-N-(2-піролідин-1-ілетил)-5-[2-(триметилсиліл)етил]анілін
245	3-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-2-метил-5-(2-фенілетил)-N-(2-піролідин-1-ілетил)анілін
246	1-{3-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-4-метил-5-[(2-піролідин-1-ілетил)аміно]феніл}бутан-1-он
247	3-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-N, 4-диметил-N-(метилокси)-5-[(2-піролідин-1-ілетил)аміно]бензамід
248	3-бром-4-[4-(3-бром-5-{[2,3-дифтор-2-(фторметил)пропіл]окси}-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
249	4-[4-(3-бром-5-{[2,3-дифтор-2-(фторметил)пропіл]окси}-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]-3-етил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
250	1-{3-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-4-метил-5-[(2-піролідин-1-ілетил)аміно]феніл}етанон
251	3-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-5-[(дифторметил)окси]-2-метил-N-(2-піролідин-1-ілетил)анілін
252	3-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-5-[(дифторметил)окси]метил-2-метил-N-(2-піролідин-1-ілетил)анілін
253	3-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-2-метил-5-(метилокси)-N-(2-піролідин-1-ілетил)анілін
254	5-{[2,3-дифтор-2-(фторметил)пропіл]окси}-3-[4-(3-етил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-2-метил-N-(2-піролідин-1-ілетил)анілін
255	2-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-3,5,6-трифтор-N-(3-метилбутил)піридин-4-амін
256	3-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-N-[(циклопропілметил)окси]-4-метил-5-[(2-піролідин-1-ілетил)аміно]бензамід
257	3-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-2-метил-5-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-N-(2-піролідин-1-ілетил)анілін
258	3-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-5-(етилсульфоніл)-2-метил-N-(2-піролідин-1-ілетил)анілін
259	3-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-2-метил-5-(метилсульфоніл)-N-(2-піролідин-1-ілетил)анілін
260	1-{3-[4-(3-етил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-4-метил-5-[(2-піролідин-1-ілетил)аміно]феніл}пентан-1-он
261	3-бром-4-[4-(5-{[2,3-дифтор-2-(фторметил)пропіл]окси}-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
262	6-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-3,5-дифтор-N ⁴ -(3-метилбутил)-N ² -(2-піролідин-1-ілетил)піридин-2,4-діамін
263	3-бром-5-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-N-(2-піролідин-1-ілетил)анілін
264	3-бром-4-[4-(3',4',6-трифтор-4-метилбіфеніл-3-іл)піперазин-1-іл]-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
265	3-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-5-хлор-N-(2-піролідин-1-ілетил)анілін
266	{3-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-4-метил-5-[(2-піролідин-1-ілетил)аміно]феніл}метанол
267	3-бром-4-(4-{4-метил-2'-[(2-піролідин-1-ілетил)окси]біфеніл-3-іл}піперазин-1-іл)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин

268	3-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-5-[[2,2-дифторциклопропіл)метил]окси]-2-метил-N-(2-піролідин-1-ілетил)анілін
269	5-бром-3-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-2-метил-N-(2-піролідин-1-ілетил)анілін
270	3-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-5-[(етилокси)метил]-2-метил-N-(2-піролідин-1-ілетил)анілін
271	3-[4-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-1-метил-6-(трифторметил)-1Н-бензімідазол-2-іл]пропан-1-ол
272	1-{3-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-4-метил-5-[(2-піролідин-1-ілетил)аміно]феніл}-4,4,4-трифторбутан-1-он
273	{3-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-4-метил-5-[(2-піролідин-1-ілетил)аміно]феніл}(циклопропіл)метанон
274	3-({3'-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-4'-метилбіфеніл-2-іл}окси)-N, N-диметилпропан-1-амін
275	3-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-5-(1,1-дифторбутил)-2-метил-N-(2-піролідин-1-ілетил)анілін
276	3-бром-4-(4-{4-метил-2'-[(3-морфолін-4-ілпропіл)окси]біфеніл-3-іл}піперазин-1-іл)-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин
277	3-бром-4-(4-{4-метил-2'-[(2-морфолін-4-ілетил)окси]біфеніл-3-іл}піперазин-1-іл)-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин
278	3-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-2-метил-N-(2-піролідин-1-ілетил)-5-[[2,2,2-трифторетил)окси]метил]анілін
279	1-[2-({3'-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-4'-метилбіфеніл-2-іл}окси)етил]піролідин-2,5-діон
280	3-бром-4-(4-{3'-фтор-4-метил-2'-[(2-піролідин-1-ілетил)окси]біфеніл-3-іл}піперазин-1-іл)-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин
281	1-{3-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-5-[(2-піролідин-1-ілетил)аміно]феніл}бутан-1-он
282	3-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-2-метил-N-(2-піролідин-1-ілетил)-5-[(3,3,3-трифторпропіл)окси]анілін
283	3-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-2-метил-N-(2-піролідин-1-ілетил)-5-[(2,2,2-трифторетил)окси]анілін
284	1-{3-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-4-метил-5-[(2-піролідин-1-ілетил)аміно]феніл}бутан-1-ол
285	3-бром-4-(4-{4-хлор-2'-[(2-піролідин-1-ілетил)окси]біфеніл-3-іл}піперазин-1-іл)-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин
286	3-[4-(4-{5-[[2,3-дифтор-2-(фторметил)пропіл]окси]-2-метил-3-[(2-піролідин-1-ілетил)аміно]феніл}піперазин-1-іл)-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-3-іл]проп-2-ін-1-ол
287	3-бром-4-(4-{4-хлор-4'-фтор-2'-[(2-піролідин-1-ілетил)окси]біфеніл-3-іл}піперазин-1-іл)-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин
288	3-бром-4-(4-{4-метил-3'-[(2-піролідин-1-ілетил)окси]біфеніл-3-іл}піперазин-1-іл)-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин
289	(2Е)-3-[4-(4-{5-[[2,3-дифтор-2-(фторметил)пропіл]окси]-2-метил-3-[(2-піролідин-1-ілетил)аміно]феніл}піперазин-1-іл)-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-3-іл]проп-2-єнова кислота
290	3-[4-(3-бром-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-2-метил-N-(2-піролідин-1-ілетил)-5-[4,4,4-трифтор-1,1-біс(метилокси)бутил]анілін
291	6-(4-фенілпіперазин-1-іл)-9Н-пурин
292	6-[4-(3-хлорфеніл)піперазин-1-іл]-9Н-пурин
293	4-(4-фенілпіперазин-1-іл)-7Н-піроло[2,3-д]піримідин
294	4-[4-(3-хлорфеніл)піперазин-1-іл]-7Н-піроло[2,3-д]піримідин
295	4-(4-фенілпіперазин-1-іл)-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин
296	4-[4-(3-хлорфеніл)піперазин-1-іл]-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин
297	6-[4-(2-хлорфеніл)піперазин-1-іл]-9Н-пурин
298	6-[4-(2-фторфеніл)піперазин-1-іл]-9Н-пурин
299	4-[4-(2-метилфеніл)піперазин-1-іл]-7Н-піроло[2,3-д]піримідин
300	4-{4-[2-(метилокси)феніл]піперазин-1-іл}-7Н-піроло[2,3-д]піримідин
301	4-{4-[3-(метилокси)феніл]піперазин-1-іл}-7Н-піроло[2,3-д]піримідин
302	4-{4-[4-(метилокси)феніл]піперазин-1-іл}-7Н-піроло[2,3-д]піримідин

303	4-{4-[3-(трифторметил)феніл]піперазин-1-іл]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин
304	6-{4-[4-(метилокси)феніл]піперазин-1-іл]-9Н-пурин
305	6-{4-[2-(метилокси)феніл]піперазин-1-іл]-9Н-пурин
306	6-[4-(4-хлорфеніл)піперазин-1-іл]-9Н-пурин
307	6-[4-(4-фторфеніл)піперазин-1-іл]-9Н-пурин
308	4-[4-(4-хлорфеніл)піперазин-1-іл]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин
309	4-[4-(2-хлорфеніл)піперазин-1-іл]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин
310	4-[4-(4-фторфеніл)піперазин-1-іл]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин
311	4-[4-(2-фторфеніл)піперазин-1-іл]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин
312	6-{4-[3-(трифторметил)феніл]піперазин-1-іл]-9Н-пурин
313	6-[4-(2-метилфеніл)піперазин-1-іл]-9Н-пурин
314	4-{4-[3-(трифторметил)феніл]піперазин-1-іл]-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
315	4-[4-(2-метилфеніл)піперазин-1-іл]-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
316	4-[4-(3-хлорфеніл)піперазин-1-іл]-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
317	3-метил-4-[4-(2-метилфеніл)піперазин-1-іл]-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
318	4-[4-(5-хлор-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
319	4-[4-(5-хлор-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
320	4-[4-(5-хлор-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]-3-метил-6-феніл-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
321	4-[4-(5-хлор-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]-3-етил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
322	4-[4-(5-хлор-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]-6-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
323	4-[4-(5-хлор-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]-6-етил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
324	4-[4-(5-хлор-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]-6-(1-метилетил)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
325	4-[4-(5-хлор-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]-3-феніл-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
326	4-[4-(5-хлор-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]-3-([2-(метилокси)етил]окси)метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
327	3-бром-4-[4-(5-хлор-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
328	4-[4-(5-хлор-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]-3пропіл-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
329	4-{4-[4-(5-хлор-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-3-іл}фенол
330	4-[4-(5-хлор-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]-N-феніл-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-3-амін
331	4-[4-(3-хлорфеніл)піперазин-1-іл]-3-етил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
332	4-{4-[5-хлор-2-(метилокси)феніл]піперазин-1-іл]-3-етил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
333	3-{4-[4-(5-хлор-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-3-іл}фенол
334	4-[4-(5-хлор-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]-3-{3-[(фенілметил)окси]феніл}-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
335	3-(1,3-бензодіоксол-5-іл)-4-[4-(5-хлор-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
336	4-[4-(5-хлор-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]-3-(2-тієніл)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
337	3-{4-[4-(5-хлор-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-3-іл}анілін
338	3-{4-[4-(5-хлор-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-3-іл}бензойна кислота
339	4-[4-(5-хлор-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]-3-(4-метилфеніл)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
340	N-(4-{4-[4-(5-хлор-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-3-іл}феніл)ацетамід
341	4-[4-(3-хлорфеніл)-1,4-діазепан-1-іл]-3-етил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
342	4-[5-(3-хлорфеніл)-2,5-діазабіцикло[2.2. 1]гепт-2-ил]-3-етил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
343	4-(4-{3-хлор-4-[(2-морфолін-4-ілетил)окси]феніл]піперазин-1-іл)-3-етил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
344	метил 1-(3-хлорфеніл)-4-(3-етил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-2-карбоксилат
345	4-[4-(5-хлор-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]-3-(3-метилбут-2-ен-1-іл)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
346	4-[4-(5-хлор-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]-3-(трифторметил)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин
347	метил 4-(3-хлорфеніл)-1-(3-етил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-2-карбоксилат

348	4-(4-{3-хлор-4-[(2-піперидин-1-ілетил)окси]феніл}піперазин-1-іл)-3-етил-1Н-піразоло[3,4- <i>d</i>]піримідин
349	4-[4-(5-хлор-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]-3-(1-метилетил)-1Н-піразоло[3,4- <i>d</i>]піримідин
350	1-(3-хлорфеніл)-4-(3-етил-1Н-піразоло[3,4- <i>d</i>]піримідин-4-іл)піперазин-2-карбонова кислота
351	1-(3-хлорфеніл)-4-(3-етил-1Н-піразоло[3,4- <i>d</i>]піримідин-4-іл)-N-метилпіперазин-2-карбоксамід
352	4-[4-(5-хлор-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]-3-(фенілметил)-1Н-піразоло[3,4- <i>d</i>]піримідин
353	4-[4-(5-хлор-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]-3-(2-метилпропіл)-1Н-піразоло[3,4- <i>d</i>]піримідин
354	4-[4-(5-хлор-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]-3-[4-(метилокси)феніл]-1Н-піразоло[3,4- <i>d</i>]піримідин
355	4-[4-(5-хлор-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]-3-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4- <i>d</i>]піримідин
356	4-[4-(5-хлор-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]-3-[4-(фенілокси)феніл]-1Н-піразоло[3,4- <i>d</i>]піримідин
357	4-[4-(5-хлор-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]-3-{4-[(піперидин-4-ілметил)окси]феніл}-1Н-піразоло[3,4- <i>d</i>]піримідин
358	1-(3-хлорфеніл)-N-[2-(диметиламіно)етил]-4-(3-етил-1Н-піразоло[3,4- <i>d</i>]піримідин-4-іл)піперазин-2-карбоксамід
359	4-[4-(5-хлор-2-метил-3-морфолін-4-ілфеніл)піперазин-1-іл]-3-етил-1Н-піразоло[3,4- <i>d</i>]піримідин
360	4-(3-хлорфеніл)-1-(3-етил-1Н-піразоло[3,4- <i>d</i>]піримідин-4-іл)-N-метилпіперазин-2-карбоксамід
361	4-[4-(5-хлор-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]-3-[2-(метилокси)феніл]-1Н-піразоло[3,4- <i>d</i>]піримідин
362	4-[4-(5-хлор-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]-3-піридин-4-іл-1Н-піразоло[3,4- <i>d</i>]піримідин
363	4-[4-(5-хлор-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]-3-[3-(метилокси)феніл]-1Н-піразоло[3,4- <i>d</i>]піримідин
364	4-{4-[4-(5-хлор-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]-1Н-піразоло[3,4- <i>d</i>]піримідин-3-іл}бензонітрил
365	[5-хлор-3-[4-(3-етил-1Н-піразоло[3,4- <i>d</i>]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-2-(метилокси)феніл]метанол
366	метил 5-хлор-3-[4-(3-етил-1Н-піразоло[3,4- <i>d</i>]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-2-(метилокси)бензоат
367	(2E)-3-{4-[4-(5-хлор-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]-1Н-піразоло[3,4- <i>d</i>]піримідин-3-іл}проп-2-енова кислота
368	3-{4-[4-(5-хлор-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]-1Н-піразоло[3,4- <i>d</i>]піримідин-3-іл}пропанова кислота
369	3-{4-[4-(5-хлор-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]-1Н-піразоло[3,4- <i>d</i>]піримідин-3-іл}пропан-1-ол
370	метил (2E)-3-{4-[4-(5-хлор-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]-1Н-піразоло[3,4- <i>d</i>]піримідин-3-іл}проп-2-еноат
371	4-[4-(5-хлор-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]-3-{4-[(2-морфолін-4-ілетил)окси]феніл}-1Н-піразоло[3,4- <i>d</i>]піримідин
372	5-хлор-N-[2-(диметиламіно)етил]-3-[4-(3-етил-1Н-піразоло[3,4- <i>d</i>]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-2-(метилокси)бензамід
373	4-(4-{5-хлор-2-(метилокси)-3-[(4-метилпіперазин-1-іл)карбоніл]феніл}піперазин-1-іл)-3-етил-1Н-піразоло[3,4- <i>d</i>]піримідин
374	2-(диметиламіно)етил 5-хлор-3-[4-(3-етил-1Н-піразоло[3,4- <i>d</i>]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-2-(метилокси)бензоат
375	1-[5-хлор-3-[4-(3-етил-1Н-піразоло[3,4- <i>d</i>]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-2-(метилокси)феніл]-N,N-диметилметанамін
376	N'-[[5-хлор-3-[4-(3-етил-1Н-піразоло[3,4- <i>d</i>]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-2-(метилокси)феніл]метил]-N,N-диметилетан-1,2-діамін
377	[1-(3-хлорфеніл)-4-(3-етил-1Н-піразоло[3,4- <i>d</i>]піримідин-4-іл)піперазин-2-іл]метанол

378	3-[(4-{4-[4-(5-хлор-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-3-іл}феніл)окси]-N,N-диметилпропан-1-амін
379	2-хлор-4-[4-(3-етил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-5-метилфенол
380	1-(3-хлорфеніл)-4-(3-етил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)-N-(1-метилпіперидин-4-іл)піперазин-2-карбоксамід
381	1-(3-хлорфеніл)-4-(3-етил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)-N-(2-морфолін-4-ілетил)піперазин-2-карбоксамід
382	2-[(5-хлор-3-[4-(3-етил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-2-(метилокси)феніл)окси]-N,N-диметилетанамін
383	3-{5-хлор-3-[4-(3-етил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-2-метилфеніл}-N,N-диметилпроп-2-ін-1-амін
384	N'-(5-хлор-3-[4-(3-етил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-2-метилфеніл)-N,N-диметилетан-1,2-діамін
385	1,1-диметилетил (2E)-3-{4-[4-(5-хлор-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-3-іл}проп-2-еноат
386	3-[(2-хлор-4-[4-(3-етил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-5-метилфеніл)окси]-N,N-диметилпропан-1-амін
387	2-[(2-хлор-4-[4-(3-етил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-5-метилфеніл)окси]-N,N-диметилетанамін
388	4-{4-[5-хлор-2-метил-4-(метилокси)феніл]піперазин-1-іл}-3-етил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин
389	4-[4-(5-хлор-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]-3-(4-метилпіперазин-1-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин
390	3-{4-[4-(5-хлор-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-3-іл}-N,N-діетилпроп-2-ін-1-амін
391	3-{4-[4-(5-хлор-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-3-іл}проп-2-ін-1-ол
392	4-[4-(5-хлор-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]-3-(піперидин-4-ілметил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин
393	фенілметил (3a,6a)-5-[(4-[4-(5-хлор-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-3-іл)метиліден]гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилат
394	4-[4-(5-хлор-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]-3-[(E)-(3a,6a)-гексагідроциклопента[с]пірол-5(1H)-іліденметил]-1H-піразоло[3,4-d]піримідин
395	4-[4-(5-хлор-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]-3-(3-піролідин-1-ілпроп-1-ін-1-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин
396	4-[4-(5-хлор-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]-3-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)проп-1-ін-1-іл]-1H-піразоло[3,4-d]піримідин
397	3-{4-[4-(5-хлор-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-3-іл}-N,N-діетилпропан-1-амін
398	4-[4-(5-хлор-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]-3-(3-піролідин-1-ілпропіл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин
399	4-[4-(5-хлор-2-метилфеніл)піперазин-1-іл]-3-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин
400	3-{5-хлор-3-[4-(3-етил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-2-метилфеніл}-N,N-діетилпропан-1-амін
401	4-{4-[5-хлор-2-метил-3-(3-піролідин-1-ілпропіл)феніл]піперазин-1-іл}-3-етил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин

Таблиця 2b

Додаткові типові інгібітори АКТ

5 Сполуки, представлені в таблиці 2b, можуть бути виготовлені у вигляді їх фармацевтично прийнятних солей, сольватів, гідратів й/або ізомерів. Будь-яка комбінація таких солей, сольватів, гідратів, ізомерів, представлених у таблиці 2b сполук, може бути використана для практичного застосування винаходу.

Таблиця 2b

Номер пп.	Назва
1	[1-(3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперидин-4-іл](4-хлорфеніл)метанол
2	2-[[[1-(3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперидин-4-іл](4-хлорфеніл)метил]окси]-N,N-диметилетанамін
3	3-[[[1-(3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперидин-4-іл](4-хлорфеніл)метил]окси]-N,N-диметилпропан-1-амін
4	3-бром-4-{4-[(4-бромфеніл)метил]піперазин-1-іл}-1H-піразоло[3,4-d]піримідин
5	{4-(3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)-1-[(4-хлорфеніл)метил]піперазин-2-іл}метанол
6	N'-[[1-(3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперидин-4-іл](4-хлорфеніл)метил]-N,N-діетилетан-1,2-діамін
7	3-бром-4-{4-[(1,1-диметилетил)феніл]метил}піперазин-1-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин
8	4-(3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)-1-[(4-хлорфеніл)метил]піперазин-2-он
9	2-[4-(3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-2-(4-хлорфеніл)-N-[2-(диметиламіно)етил]ацетамід
10	N-[1-(3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперидин-4-іл]-N-(4-хлорфеніл)-N',N'-діетилпропан-1,3-діамін
11	3-бром-4-{4-[(4-(трифторметил)феніл)метил]піперазин-1-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин
12	N-[1-(3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперидин-4-іл]-N-(4-хлорфеніл)-N'-[2-(диметиламіно)етил]сечовина
13	N-[[1-(3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперидин-4-іл](4-хлорфеніл)метил]-N'-[2-(диметиламіно)етил]сечовина
14	2-[4-(3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)-2-оксопіперазин-1-іл]-2-(4-хлорфеніл)-N-[2-(диметиламіно)етил]ацетамід
15	2-(диметиламіно)етил[1-(3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперидин-4-іл](4-хлорфеніл)карбамат
16	3-бром-4-{4-[(4-хлор-3-фторфеніл)метил]піперазин-1-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин
17	3-бром-4-{4-[(4-хлор-2-фторфеніл)метил]піперазин-1-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин
18	N-[1-(3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперидин-4-іл]-N-(4-хлорфеніл)-N',N'-діетилетан-1,2-діамін
19	3-бром-4-{4-[(4-хлорфеніл)метил]піперазин-1-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин
20	[1-(3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперидин-4-іл](4-фторфеніл)метанол
21	N-[[1-(3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперидин-4-іл](4-хлорфеніл)метил]-N',N'-діетил-N-метилетан-1,2-діамін
22	[1-(3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперидин-4-іл](4-фторфеніл)метанол
23	3-бром-4-{4-[(2-фтор-4-(трифторметил)феніл)метил]піперазин-1-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин
24	N-[1-(3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперидин-4-іл]-N-(4-хлорфеніл)-N ³ ,N ³ -діетил-бета-аланінамід
25	2-[[[1-(3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперидин-4-іл](4-фторфеніл)метил]окси]-N,N-диметилетанамін
26	N-[[1-(3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперидин-4-іл](4-хлорфеніл)метил]-N ³ ,N ³ -діетил-бета-аланінамід
27	3-бром-4-{4-[(3,4-дихлорфеніл)метил]піперазин-1-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин
28	N-[1-(3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперидин-4-іл]-N-(4-хлорфеніл)-N'-[2-(диметиламіно)етил]етандіамід
29	N-[1-(3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперидин-4-іл]-N-(4-хлорфеніл)-2-(діетиламіно)етансульфонамід
30	4-[4-(біфеніл-4-ілметил)піперазин-1-іл]-3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин
31	3-бром-4-{(3S)-4-[(4-хлорфеніл)метил]-3-метилпіперазин-1-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин
32	3-бром-4-{4-[(4-(метилокси)феніл)метил]піперазин-1-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин
33	4-(3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)-N-[3-(трифторметил)феніл]піперазин-1-карбоксамід

34	3-бром-4-{4-[(4-фторфеніл)метил]піперазин-1-іл}-1H-піразоло[3,4-d]піримідин
35	N-[1-(3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперидин-4-іл]-N-(4-хлорфеніл)пент-4-енамід
36	3-бром-4-[4-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-ілметил)піперазин-1-іл]-1H-піразоло[3,4-d]піримідин
37	4-[4-(1,3-бензодіоксол-5-ілметил)піперазин-1-іл]-3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин
38	[1-(3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперидин-4-іл](4-хлорфеніл)метанон
39	3-бром-4-{4-[(4-(фенілокси)феніл)метил]піперазин-1-іл}-1H-піразоло[3,4-d]піримідин
40	3-бром-4-{4-[(3,4-дихлорфеніл)метил]піперидин-1-іл}-1H-піразоло[3,4-d]піримідин
41	4-{[4-(3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]метил}-N,N-диметиланілін
42	метил 4-{[4-(3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]метил}бензоат
43	3-бром-4-{4-[(2E)-3-фенілпроп-2-еноїл]піперазин-1-іл}-1H-піразоло[3,4-d]піримідин
44	1-(3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)-4-{(4-хлорфеніл)метил}-N-[3-(діетиламіно)пропіл]піперидин-4-карбоксамід
45	3-бром-4-{4-[(2-бромфеніл)метил]піперазин-1-іл}-1H-піразоло[3,4-d]піримідин
46	3-бром-4-{4-[(2-хлорфеніл)метил]піперазин-1-іл}-1H-піразоло[3,4-d]піримідин
47	3-бром-4-{4-[(2,4-дихлорфеніл)метил]піперазин-1-іл}-1H-піразоло[3,4-d]піримідин
48	3-бром-4-{4-[(2-хлор-4-фторфеніл)метил]піперазин-1-іл}-1H-піразоло[3,4-d]піримідин
49	1-(3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)-4-(4-хлорфеніл)-N-[3-(діетиламіно)пропіл]піперидин-4-карбоксамід
50	3-бром-4-[4-(фенілметил)піперазин-1-іл]-1H-піразоло[3,4-d]піримідин
51	2-[4-(3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-N-піридин-2-ілацетамід
52	3-бром-4-[4-(1H-імідазол-2-ілметил)піперазин-1-іл]-1H-піразоло[3,4-d]піримідин
53	3-бром-4-{4-[(3-(фенілокси)феніл)метил]піперазин-1-іл}-1H-піразоло[3,4-d]піримідин
54	3-бром-4-{4-[(3-метилфеніл)метил]піперазин-1-іл}-1H-піразоло[3,4-d]піримідин
55	3-{[4-(3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]метил}бензонітрил
56	3-бром-4-{4-[(2-хлор-6-фторфеніл)метил]піперазин-1-іл}-1H-піразоло[3,4-d]піримідин
57	3-бром-4-[4-(1-фенілетил)піперазин-1-іл]-1H-піразоло[3,4-d]піримідин
58	3-бром-4-[4-(піридин-4-ілметил)піперазин-1-іл]-1H-піразоло[3,4-d]піримідин
59	1-(3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)-N-(4-хлорфеніл)піперидин-4-амін
60	3-бром-4-[4-(піридин-3-ілметил)піперазин-1-іл]-1H-піразоло[3,4-d]піримідин
61	3-бром-4-{4-[(2,3,4-трис(метилокси)феніл)метил]піперазин-1-іл}-1H-піразоло[3,4-d]піримідин
62	3-бром-4-[4-({3-[(фенілметил)окси]феніл}метил)піперазин-1-іл]-1H-піразоло[3,4-d]піримідин
63	3-бром-4-[4-(нафталін-1-ілметил)піперазин-1-іл]-1H-піразоло[3,4-d]піримідин
64	3-бром-4-{4-[(5-(4-хлорфеніл)фуран-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-1H-піразоло[3,4-d]піримідин
65	3-бром-4-[4-({4-[(4-фторфеніл)окси]-3-нітрофеніл}метил)піперазин-1-іл]-1H-піразоло[3,4-d]піримідин
66	3-бром-4-[4-(фуран-2-ілкарбоніл)піперазин-1-іл]-1H-піразоло[3,4-d]піримідин
67	3-бром-4-[4-(1H-індол-6-ілкарбоніл)піперазин-1-іл]-1H-піразоло[3,4-d]піримідин
68	3-бром-4-{4-[2-(2-тієніл)етил]піперазин-1-іл}-1H-піразоло[3,4-d]піримідин
69	3-бром-4-[4-(3-піролідин-1-ілпропіл)піперазин-1-іл]-1H-піразоло[3,4-d]піримідин
70	3-бром-4-[4-(циклогексилметил)піперазин-1-іл]-1H-піразоло[3,4-d]піримідин
71	3-бром-4-{4-[(10-хлорантрацен-9-іл)метил]піперазин-1-іл}-1H-піразоло[3,4-d]піримідин
72	3-бром-4-[4-(1-метилпропіл)піперазин-1-іл]-1H-піразоло[3,4-d]піримідин
73	4-{4-[(4,6-біс(метилокси)піримідин-2-іл)метил]піперазин-1-іл}-3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин
74	3-бром-4-{4-[2-(метилокси)етил]піперазин-1-іл}-1H-піразоло[3,4-d]піримідин
75	3-бром-4-[4-(2-морфолін-4-іл-2-оксоетил)піперазин-1-іл]-1H-піразоло[3,4-d]піримідин
76	3-бром-4-{4-[3-(метилокси)пропіл]піперазин-1-іл}-1H-піразоло[3,4-d]піримідин
77	4-{4-[(4,6-біс(метилокси)піримідин-2-іл)(феніл)метил]піперазин-1-іл}-3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин
78	3-бром-4-[4-(6,7,8,9-тетрагідро-5H-бензоциклопентен-5-іл)піперазин-1-іл]-1H-піразоло[3,4-d]піримідин
79	3-бром-4-[4-({4-[(фенілметил)окси]феніл}метил)піперазин-1-іл]-1H-піразоло[3,4-d]піримідин

80	3-бром-4-[4-((3-хлор-4-((фенілметил)окси)феніл)метил)піперазин-1-іл]-1H-піразоло[3,4-d]піримідин
81	4-[[4-(3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]метил]-N-(3-морфолін-4-ілпропіл)бензамід
82	4-[[4-(3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]метил]-N-[3-(метилокси)пропіл]бензамід
83	2-[[[4-(3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)-1-[(4-хлорфеніл)метил]піперазин-2-іл]метил]окси]-N,N-диметилетанамін
84	3-бром-4-[4-((4-хлорфеніл)окси)-3-нітрофеніл]метил)піперазин-1-іл]-1H-піразоло[3,4-d]піримідин
85	2-[4-(3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-N,N-диметилацетамід
86	2-[[[4-(3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]метил]окси]-N,N-диметилетанамін
87	N-(4-бром-3-фторфеніл)-N-[1-(3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-N'-[2-(диметиламіно)етил]сечовина
88	2-[[[4-(3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]метил]окси]-N,N-диметилетанамін
89	2-[[[4-(3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]метил]окси]-N,N-диметилетанамін
90	3-бром-4-[4-((R)-(4-хлорфеніл)[(2-піролідин-1-ілетил)окси]метил)піперазин-1-іл]-1H-піразоло[3,4-d]піримідин
91	1-[1-(3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-1-(4-хлорфеніл)-4-(диметиламіно)бутан-1-ол
92	2-[[[4-(3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]метил]окси]-N,N-диметилетанамін
93	3-бром-4-[4-((R)-(4-хлорфеніл)[(2-піролідин-1-ілетил)окси]метил)піперазин-1-іл]-1H-піразоло[3,4-d]піримідин
94	4-[1-(3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-4-(4-хлорфеніл)-N,N-диметилбутан-1-амін
95	3-бром-4-[4-((R)-(4-хлорфеніл)[(2-морфолін-4-ілетил)окси]метил)піперазин-1-іл]-1H-піразоло[3,4-d]піримідин
96	1-[1-(3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-1-(4-фторфеніл)-N-(фуран-2-ілметил)-N-метилметанамін
97	1-[1-(3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]-1-(4-фторфеніл)-N-метил-N-(піридин-2-ілметил)метанамін
98	4-[[[4-(3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]метил]окси]-N,N-диметиланілін
99	[4-(3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл](1H-індол-6-іл)метанол
100	3-бром-4-[4-((R)-(4-хлор-3-фторфеніл)[(2-піролідин-1-ілетил)окси]метил)піперазин-1-іл]-1H-піразоло[3,4-d]піримідин
101	3-бром-4-[4-((4-хлорфеніл)окси)піперазин-1-іл]-1H-піразоло[3,4-d]піримідин
102	2-[[[4-(3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]метил]окси]-N,N-діетилетанамін
103	2-[[[4-(3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл]метил]окси]-5-хлор-N-(2-піролідин-1-ілетил)анілін

Таблиця 3а

Репрезентативні інгібітори с-MET й/або Flt-3

- 5 Сполуки, представлені в таблиці 3а, можуть бути виготовлені у вигляді їх фармацевтично прийнятних солей, сольватів, гідратів й/або ізомерів. Будь-яка комбінація таких солей, сольватів, гідратів, ізомерів, представлених у таблиці 3а сполук, може бути використана для практичного застосування винаходу.

Таблиця 3а

Сполука №	Назва
1	N-(4-фторфеніл)-N'-[3-фтор-4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-ілокси)феніл]пропандіамід
2	N-(4-фторфеніл)-N'-[3-фтор-4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-ілокси)феніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід
3	N-([3-фтор-4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-ілокси)феніл]аміно)карбонотіол)-2-фенілацетамід
4	N-(4-фторфеніл)-N'-[4-([1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл]окси)феніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід
5	2-феніл-N-([4-([1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл]окси)феніл]аміно)карбонотіол)ацетамід
6	N-(4-фторфеніл)-N'-[4-(1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-ілокси)феніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід
7	2-феніл-N-([4-(1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-ілокси)феніл]аміно)карбонотіол)ацетамід
8	N-(4-фторфеніл)-N'-[4-([9-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-9H-пурин-6-іл]окси)феніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід
9	2-феніл-N-([4-([9-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-9H-пурин-6-іл]окси)феніл]аміно)карбонотіол)ацетамід
10	N-(4-фторфеніл)-N'-[4-(9H-пурин-6-ілокси)феніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід
11	2-феніл-N-([4-(9H-пурин-6-ілокси)феніл]аміно)карбонотіол)ацетамід
12	N-[3-фтор-4-([6-([2-морфолін-4-ілетил]аміно)карбоніл]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]окси)феніл]-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід

Таблиця 3б

Додаткові репрезентативні інгібітори с-MET, с-KIT й/або Flt-3

- 5 Сполуки, представлені в таблиці 3б, можуть бути виготовлені у вигляді їх фармацевтично прийнятних солей, сольватів, гідратів й/або ізомерів. Будь-яка комбінація таких солей, сольватів, гідратів, ізомерів, представлених у таблиці 3б сполук, може бути використана для практичного застосування винаходу.

Таблиця 3б

№ пп.	Назва
1	N-([3-фтор-4-([6-(метилокси)-7-([3а,6а)-октагідроциклопента[с]пірол-5-ілметил]окси)хіназолін-4-іл]окси)феніл]аміно)карбонотіол)-2-фенілацетамід
2	N-([3-фтор-4-([7-([3а,6а)-2-метилоктагідроциклопента[с]пірол-5-іл]метил]окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-іл]окси)феніл]аміно)карбонотіол)-2-фенілацетамід
3	N-([4-([6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси)-3-фторфеніл](метил)аміно)карбонотіол)-2-фенілацетамід
4	1-(4-([6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси)-3-фторфеніл)імідазолідин-2-он
5	1-(4-([6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси)-3-фторфеніл)-3-(фенілметил)імідазолідин-2-он
6	1-(4-([6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси)-3-фторфеніл)-3-(фенілацетил)імідазолідин-2-он
7	етил [4-([6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси)-3-фторфеніл]аміно(оксо)ацетат
8	N-([4-([6,7-біс(метилокси)хіназолін-4-іл]аміно)-3-фторфеніл]аміно)карбонотіол)-2-фенілацетамід
9	N'-(4-([6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси)-3-фторфеніл)-N-метил-N-(2-фенілетил)сульфамід
10	
11	N-(4-([6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси)-3-фторфеніл)-3-(фенілметил)-1,2,4-оксадіазол-5-амін
12	N-(4-([6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси)-3-фторфеніл)-N'-(фенілметил)етандіамід
13	N-(4-([6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси)-3-фторфеніл)-4-феніл-1,3-тіазол-2-амін
14	N-(4-([6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси)-3-фторфеніл)-N'-(2-фенілетил)етандіамід
15	N-(4-([6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси)-3-фторфеніл)-1-фенілметансульфонамід

16	N-(4-([6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси)-3-фторфеніл)-2-фенілетансульфонамід
17	4-([6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси)-3-фтор-N-(фенілметил)бензолсульфонамід
18	4-([6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси)-3-фтор-N-метил-N-(фенілметил)бензолсульфонамід
19	4-([6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси)-3-фтор-N-(2-фенілетил)бензолсульфонамід
20	4-([6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси)-3-фтор-N-метил-N-(2-фенілетил)бензолсульфонамід
21	4-([6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси)-3-фтор-N-(3-фенілпропіл)бензолсульфонамід
22	1-(4-([6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси)-3-фторфеніл)піролідін-2-он
23	4-([6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси)феніл(фенілметил)карбамат
24	4-([6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси)феніл(2-фенілетил)карбамат
25	4-([6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси)-3-фтор-N-метил-N-(3-фенілпропіл)бензолсульфонамід
26	N-(4-([6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси)-3-фторфеніл)-N'-фенілетандіамід
27	N-([3-фтор-4-([7-([2-метилоктагідроциклопента[с]пірол-5-іл)метил]окси)-6-(метилокси)хінолін-4-іл]окси)феніл)аміно]карбонотіол)-2-фенілацетамід
28	N-[(Z)-([4-([6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси)-3-фторфеніл)аміно](іміно)метил]-2-фенілацетамід
29	4-([6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси)-3-фтор-N-[2-(фенілокси)етил]бензолсульфонамід
30	N,N-(4-([6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси)-3-фторфеніл)-біс-(3-фенілпропан-1-сульфонамід)
31	N-(4-([6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси)-3-фторфеніл)-3-фенілпропан-1-сульфонамід
32	N2-([4-([6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси)-3-фторфеніл)сульфоніл]-N1-фенілгліцинамід
33	N-(6-([6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси)піридин-3-іл)-2-фенілацетамід
34	N-([3-([6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси)піридин-3-іл)аміно]карбонотіол)-2-фенілацетамід
35	6-([6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси)-1,3-бензотіазол-2-амін
36	6-([6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси)-5-фтор-1,3-бензотіазол-2-амін
37	N-(6-([6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси)-5-фтор-1,3-бензотіазол-2-іл)-2-фенілацетамід
38	N-(4-([6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси)-3-фторфеніл)-N'-(2-морфолін-4-ілетил)етандіамід
39	трет-бутиловий ефір бензил-([4-(6,7-диметоксихінолін-4-ілокси)-3-фторфенілкарбамоїл]метил)карбамінової кислоти
40	N1-(4-([6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси)-3-фторфеніл)-N2-(фенілметил)гліцинамід
41	N2-ацетил-N1-(4-([6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси)-3-фторфеніл)-N2-(фенілметил)гліцинамід
42	N-(6-([6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси)-1,3-бензотіазол-2-іл)-2-фенілацетамід
43	трет-бутиловий ефір бензил-([6-(6,7-диметоксихінолін-4-ілокси)-піридин-3-ілкарбамоїл]метил)карбамінової кислоти
44	N1-(6-([6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси)піридин-3-іл)-N2-(фенілметил)гліцинамід
45	N2-ацетил-N1-(6-([6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси)піридин-3-іл)-N2-(фенілметил)гліцинамід
46	N-(6-([6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси)піридин-3-іл)-3-фенілпропанамід
47	N-(6-([6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси)піридин-3-іл)-4-фенілбутанамід
48	N1-(6-([6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси)піридин-3-іл)-N2-метил-N2-(фенілметил)гліцинамід
49	N-(4-([6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси)-3-фторфеніл)-N'-{2-[4-(метилокси)феніл]етил}етандіамід
50	N1-(4-([6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси)-3-фторфеніл)-N2-метил-N2-(фенілметил)гліцинамід
51	4-[(2-аміно-1,3-бензотіазол-6-іл)окси]-6,7-біс(метилокси)-1-(2-оксо-2-фенілетил)хіноліній
52	N-([4-([6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]аміно)феніл)аміно]карбонотіол)-2-фенілацетамід
53	N-(6-([6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси)-5-фтор-1,3-бензотіазол-2-іл)-3-фенілпропанамід
54	N-([3-([6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси)-5-хлорпіридин-3-іл)аміно]карбонотіол)-2-фенілацетамід
55	N-(4-([6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси)-3-фторфеніл)-N'-(2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)етандіамід

56	N-(4-([6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси)-3-фторфеніл)-N'-(2,3-дигідро-1H-інден-2-іл)етандіамід
57	N-(4-([6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси)-3-фторфеніл)-N'-(1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл)етандіамід
58	N'-(4-([6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси)-3-фторфеніл)-N-(2-фенілетил)-N-(фенілметил)сульфамід
59	N1-(4-([6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси)-3-фторфеніл)-N2-(трифторацетил)гліцинамід
60	N-([4-(6,7-диметоксихінолін-4-ілокси)-3-фторфенілкарбамоїл]метил)бензамід
61	N-(6-([6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси)піридин-3-іл)-N'-(4-фторфеніл)пропандіамід
62	N-(4-([6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси)-3-фторфеніл)-N'-[(2S)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-2-іл]етандіамід
63	N-(4-([6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси)-3-фторфеніл)-N'-[2-(4-метилфеніл)етил]етандіамід
64	N-(4-([6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси)-3-фторфеніл)-N'-(2-фенілпропіл)етандіамід
65	N-(4-([6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси)-3-фторфеніл)-N'-[2-(4-хлорфеніл)етил]етандіамід
66	N-(4-([6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси)-3-фторфеніл)-N, N'-біс(фенілметил)сульфамід
67	N-(4-([6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси)-3-фторфеніл)-N, N'-біс(2-фенілетил)сульфамід
68	етил[(6-([6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси)-5-хлорпіридин-3-іл)аміно](оксо)ацетат
69	N-(6-([6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси)-5-хлорпіридин-3-іл)-N'-(2-фенілетил)етандіамід
70	N-(6-([6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси)-5-хлорпіридин-3-іл)-N'-(4-фторфеніл)пропандіамід
71	N-(4-([6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси)-3-фторфеніл)-N'-(1,2,3,4-тетрагідронафталін-2-іл)етандіамід
72	N-(4-([6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси)-3-фторфеніл)-N'-[2-(1-метилпіролідін-2-іл)етил]етандіамід
73	N-(4-([6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси)-3-фторфеніл)-N'-[2-(фенілоксі)етил]етандіамід
74	N-(4-([6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси)-3-фторфеніл)-N'-[2-гідрокси-1-(фенілметил)етил]сечовина
75	1-(4-([6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси)-3-фторфеніл)-3-[(4-метилфеніл)сульфоніл]-4-(фенілметил)імідазолідін-2-он
76	N'-(4-([6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси)-3-фторфеніл)-N-метил-N-(2-фенілетил)етандіамід
77	N-(4-([6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси)-3-фторфеніл)-N'-[3-(трифторметил)феніл]метил]етандіамід
78	N-(4-([6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси)-3-фторфеніл)-N'-[2-[3-(трифторметил)феніл]етил]етандіамід
79	N-(6-([6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси)-5-хлорпіридин-3-іл)-3-оксо-4-фенілбутанамід
80	N-(6-([6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси)-5-хлорпіридин-3-іл)-2-[3-(трифторметил)феніл]ацетамід
81	6-([6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси)-5-фтор-N-[2-(фенілоксі)етил]-1,3-бензотіазол-2-амін
82	6-([6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси)-5-фтор-N-(2-піперидин-1-ілетил)-1,3-бензотіазол-2-амін
83	6-([6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси)-5-фтор-N-метил-N-(2-фенілетил)-1,3-бензотіазол-2-амін
84	6-([6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси)-5-фтор-N-(2-піролідін-1-ілетил)-1,3-бензотіазол-2-амін
85	6-([6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси)-5-фтор-N-[3-(трифторметил)феніл]метил]-1,3-бензотіазол-2-амін
86	6-([6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси)-5-фтор-N-[2-[3-(трифторметил)феніл]етил]-1,3-бензотіазол-2-амін
87	N-(6-([6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси)-5-хлорпіридин-3-іл)-N'-[3-(трифторметил)феніл]пропандіамід

88	N-(6-{[6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси}-5-фтор-1,3-бензотіазол-2-іл)-2-[3-(трифторметил)феніл]ацетамід
89	N1-(4-{[6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси}-3-фторфеніл)-N2-{[3-(трифторметил)феніл]метил}гліцинамід
90	N1-(4-{[6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси}-3-фторфеніл)-N2-(2-фенілетил)гліцинамід
91	N1-(4-{[6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси}-3-фторфеніл)-N2-{2-[3-(трифторметил)феніл]етил}гліцинамід
92	трет-бутиловий ефір бензил-[[5-хлор-6-(6,7-диметоксихінолін-4-ілокси)-піридин-3-ілкарбамоіл]метил]карбамінової кислоти
93	N1-(6-{[6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси}-5-хлорпіридин-3-іл)-N2-(фенілметил)гліцинамід
94	N-(6-{[6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси}-5-фтор-1,3-бензотіазол-2-іл)-2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]ацетамід
95	N-(6-{[6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси}-5-фтор-1,3-бензотіазол-2-іл)-2-[2-хлор-5-(трифторметил)феніл]ацетамід
96	N-{3-фтор-4-[(6-(метилокси)-7-[(1-метилпіперидин-4-іл)метил]окси)хінолін-4-іл]окси}феніл-N'-(2-фенілетил)етандіамід
97	N-(4-{[6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси}-3-фторфеніл)-N'-(1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-1-ілметил)етандіамід
98	N-(4-{[6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси}-3-фторфеніл)-N'-[(2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-1-іл)метил]етандіамід
99	N1-(4-{[6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси}-3-фторфеніл)-N2-метил-N2-{[3-(трифторметил)феніл]метил}гліцинамід
100	N1-(4-{[6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси}-3-фторфеніл)-N2-метил-N2-{2-[3-(трифторметил)феніл]етил}гліцинамід
101	N1-(4-{[6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси}-3-фторфеніл)-N2-метил-N2-(2-фенілетил)гліцинамід
102	1-(4-{[6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси}-3-фторфеніл)-4-(фенілметил)імідазолідин-2-он
103	N-(6-{[6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси}піридазин-3-іл)-N'-(4-фторфеніл)пропандіамід
104	N-(6-{[6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси}-5-хлорпіридин-3-іл)-N'-(2-хлорфеніл)пропандіамід
105	N-(6-{[6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси}-5-хлорпіридин-3-іл)-N'-(3-хлорфеніл)пропандіамід
106	N1-(6-{[6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси}-5-хлорпіридин-3-іл)-N2-метил-N2-(фенілметил)гліцинамід
107	N-(6-{[6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси}-5-хлорпіридин-3-іл)-N'-(4-хлорфеніл)пропандіамід
108	(2E)-N-(4-{[6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси}феніл)-2-[(метилоксі)іміно]пропанамід
109	(2E)-N-(4-{[6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси}феніл)-2-[(етилоксі)іміно]пропанамід
110	(2E)-N-(4-{[6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси}феніл)-2-[[фенілметил]окси]іміно}пропанамід
111	N-(4-{[6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси}феніл)-1-(фенілметил)пролінамід
112	1-(4-{[6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси}феніл)-3-[(4-метилфеніл)сульфоніл]-4-(фенілметил)імідазолідин-2-он
113	1-(4-{[6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси}феніл)-4-(фенілметил)імідазолідин-2-он
114	N-(4-{[6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси}феніл)-4-(фенілметил)-4,5-дигідро-1,3-оксазол-2-амін
115	6,7-біс(метилокси)-4-({4-[4-(фенілметил)піперазин-1-іл]феніл]окси)хінолін
116	1-(4-{[6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси}феніл)-4-(фенілметил)піперазин-2-он
117	N1-(4-{[6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси}феніл)-N2-(фенілметил)аланінамід
118	N1-(4-{[6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси}феніл)-N2-метил-N2-(фенілметил)аланінамід
119	N1-(4-{[6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси}феніл)-N2-(фенілметил)лейцинамід
120	N1-(4-{[6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси}феніл)-N2-метил-N2-(фенілметил)лейцинамід
121	N1-(4-{[6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси}феніл)-N2-(фенілметил)валінамід
122	4-(6,7-диметоксихінолін-4-іламіно)-N-(3-фенілпропіл)бензамід
123	4-бензил-1-[4-(6,7-диметоксихінолін-4-ілокси)феніл]тетрагідропіримідин-2-он

124	N-{3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)хінолін-4-ілокси]-феніл}-N'-фенетилоксаламід
125	2-(бензилметиламіно)-N-[4-(6,7-диметоксихінолін-4-ілокси)феніл]-3-метилбутирамід (зауваження: при виборі головного ланцюга алфавітний порядок приставок не брався до уваги)
126	N-[4-(6,7-диметоксихінолін-4-ілокси)феніл]-2-феноксіімінопропіонамід
127	2-бензилоксііміно-N-[4-(6,7-диметоксихінолін-4-ілокси)феніл]-2-фенілацетамід
128	4-[4-(4-бензилпіперидин-1-іл)феноксі]-6,7-диметоксихінолін
129	N-[4-(6,7-диметоксихінолін-4-ілокси)-3-фторфеніл]-N'-(2-ізопропіл-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-1-ілметил)оксаламід
130	N-[4-(6,7-диметоксихінолін-4-ілокси)-3-фторфеніл]-N'-(2-етил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-1-ілметил)оксаламід
131	трет-бутиловий ефір 4-(4-{3-хлор-5-[2-(4-фторфенілкарбамоїл)-ацетиламіно]піридин-2-ілокси}-6-метоксихінолін-7-ілоксиметил)-піперидин-1-карбонової кислоти
132	N-(5-хлор-6-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]-піридин-3-іл)-N'-(4-фторфеніл)малонамід
133	N-(5-хлор-6-[6-метокси-7-(1-метилпіперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]-піридин-3-іл)-N'-(4-фторфеніл)малонамід
134	N-[4-[7-(3-діетиламінопропокси)-6-метоксихінолін-4-ілокси]-3-фторфеніл]-N'-фенетилоксаламід
135	N-{3-фтор-4-[6-метокси-7-(3-морфолін-4-ілпропокси)-хінолін-4-ілокси]-феніл}-N'-фенетилоксаламід
136	N-{3-фтор-4-[6-метокси-7-(3-піперидин-1-ілпропокси)-хінолін-4-ілокси]феніл}-N'-фенетилоксаламід
137	N-{4-[7-(2-діетиламіноетокси)-6-метоксихінолін-4-ілокси]-3-фторфеніл}-N'-фенетилоксаламід
138	N-{3-фтор-4-[6-метокси-7-(1-метилпіперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]феніл}-N'-метил-N'-фенетилоксаламід
139	N-{3-фтор-4-[6-метокси-7-(2-метилоктагідроциклопента[с]пірол-5-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]феніл}-N'-фенетилоксаламід
140	N-{3-фтор-4-[6-метокси-7-(2-метилоктагідроциклопента[с]пірол-5-ілметокси)-хіназолін-4-ілокси]феніл}-N'-фенетилоксаламід
141	2-(3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-N-{3-фтор-4-[6-метокси-7-(1-метилпіперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]феніл}-2-оксоацетамід
142	N-{3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)хінолін-4-ілокси]-феніл}-2-оксо-2-(3-фенілпіролідін-1-іл)ацетамід
143	N-{3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]-феніл}-2-оксо-2-(2-фенілморфолін-4-іл)ацетамід
144	N-(2-диметиламіно-2-фенілетил)-N'-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]феніл)оксаламід
145	N-{3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]-феніл}-N'-(2-оксо-2-фенілетил)оксаламід
146	N-[5-хлор-6-(6,7-диметокси-хінолін-4-ілокси)піридин-3-іл]-2,2-дифтор-N'-(4-фторфеніл)малонамід
147	N-бензил-N'-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(1-метилпіперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]феніл)оксаламід
148	N-{3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]-феніл}-N'-[2-(2-фторфеніл)етил]оксаламід
149	N-[2-(3-хлорфеніл)-етил]-N'-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]феніл)оксаламід
150	N-{3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)хінолін-4-ілокси]-феніл}-N'-[2-(2-метоксифеніл)етил]оксаламід
151	N-{3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)хінолін-4-ілокси]-феніл}-N'-(2-піридин-3-ілетил)оксаламід
152	N-бензил-N'-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]феніл)оксаламід
153	N-[2-(2,5-диметоксифеніл)етил]-N'-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]феніл)оксаламід

154	N-{3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)хінолін-4-ілокси]-феніл}-N'-[2-(2-трифторметилфеніл)етил]оксаламід
155	N-[2-(2-етоксифеніл)етил]-N'-{3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)хінолін-4-ілокси]феніл}оксаламід
156	N-[2-(2,4-диметилфеніл)етил]-N'-{3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)хінолін-4-ілокси]феніл}оксаламід
157	N-{3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)хінолін-4-ілокси]-феніл}-N'-((1S)-феніл-2-пара-толїлетил)оксаламід
158	N-[2-(4-хлорфеніл)етил]-N'-{3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)хінолін-4-ілокси]феніл}оксаламід
159	N-{3-фтор-4-[6-метокси-7-(1-метилпіперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]феніл}оксоламова кислота
160	N-{3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]-феніл}-N'-[2-(3-фторфеніл)етил]оксаламід
161	N-[2-(2-хлорфеніл)етил]-N'-{3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]-феніл}-оксаламід
162	N-{3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]-феніл}-N'-[2-(3-метоксифеніл)етил]оксаламід
163	N-(1,2-дифенїлетил)-N'-{3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)хінолін-4-ілокси]феніл}оксаламід
164	N-[2-(2,4-дихлорфеніл)етил]-N'-{3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)хінолін-4-ілокси]феніл}оксаламід
165	N-[2-(3,4-диметоксифеніл)етил]-N'-{3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)хінолін-4-ілокси]феніл}оксаламід
166	N-[2-(4-етилфеніл)етил]-N'-{3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)хінолін-4-ілокси]феніл}оксаламід
167	N-[2-(4-етоксифеніл)етил]-N'-{3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)хінолін-4-ілокси]феніл}оксаламід
168	N-[2-(4-етокси-3-метоксифеніл)етил]-N'-{3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)хінолін-4-ілокси]феніл}оксаламід
169	N-{3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)хінолін-4-ілокси]-феніл}-N'-[2-(4-феноксифеніл)етил]оксаламід
170	N-[2-(3-етокси-4-метоксифеніл)етил]-N'-{3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)хінолін-4-ілокси]феніл}оксаламід
171	N-{3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]-феніл}-N'-(2-піридин-2-їлетил)оксаламід
172	N-{3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]-феніл}-N'-(2-піридин-4-їлетил)оксаламід
173	N-{3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]-феніл}-N'-[2-(4-фторфеніл)етил]оксаламід
174	N-[2-(2-бромфеніл)етил]-N'-{3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]феніл}оксаламід
175	N-[2-(2-хлор-6-фторфеніл)етил]-N'-{3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]феніл}оксаламід
176	N-{3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)хінолін-4-ілокси]-феніл}-N'-(2R-фенїлпропїл)оксаламід
177	N-{3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)хінолін-4-ілокси]-феніл}-N'-їндан-1-їлоксаламід
178	N-{3-фтор-4-[6-метокси-7-(1-метилпіперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]феніл}-N'-їзобуїлоксаламід
179	N-{3-фтор-4-[6-метокси-7-(1-метилпіперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]феніл}-N'-(3-метилбуїл)оксаламід
180	N-{3-фтор-4-[6-метокси-7-(1-метилпіперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]феніл}-N'-(2R-фенїлпропїл)оксаламід
181	N-{3-фтор-4-[6-метокси-7-(1-метилпіперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]феніл}-N'-(2-фенїлпропїл)оксаламід
182	N-{3-фтор-4-[6-метокси-7-(1-метилпіперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]феніл}-N'-їндан-2-їлоксаламід

183	N-{3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]-феніл}-N'-(1R-фенілетил)оксаламід
184	N-{3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]-феніл}-N'-(1S-фенілетил)оксаламід
185	N-[2-(3-бромфеніл)-етил]-N'-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)хінолін-4-ілокси]феніл)оксаламід
186	N-[2-(2,6-дихлорфеніл)етил]-N'-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)хінолін-4-ілокси]феніл)оксаламід
187	N-[2-(2,4-дихлорфеніл)етил]-N'-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)хінолін-4-ілокси]феніл)оксаламід
188	N-(2-бензо[1,3]діоксол-5-ілетил)-N'-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]феніл)оксаламід
189	N-[2-(3-бром-4-метоксифеніл)етил]-N'-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)хінолін-4-ілокси]феніл)оксаламід
190	N-[2-(3,5-диметоксифеніл)етил]-N'-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)хінолін-4-ілокси]феніл)оксаламід
191	N-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]-феніл)-N'-(2-орто-толїлетил)оксаламід
192	N-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]-феніл)-N'-(2-мета-толїлетил)оксаламід
193	N-[2-(3-етоксифеніл)етил]-N'-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]феніл)оксаламід
194	N-[2-(3,4-диметилфеніл)етил]-N'-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)хінолін-4-ілокси]феніл)оксаламід
195	N-[2-(2,5-диметилфеніл)етил]-N'-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)хінолін-4-ілокси]феніл)оксаламід
196	N-[2-(3-хлор-4-пропоксифеніл)етил]-N'-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)хінолін-4-ілокси]феніл)оксаламід
197	N-[2-(4-бутоксифеніл)етил]-N'-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)хінолін-4-ілокси]феніл)оксаламід
198	N-[2-(4-трет-бутилфеніл)етил]-N'-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)хінолін-4-ілокси]феніл)оксаламід
199	N-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)хінолін-4-ілокси]-феніл)-N'-(2-(4-сульфамойлфеніл)етил)оксаламід
200	N-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]-феніл)-N'-(2-(4-гідрокси-3-метоксифеніл)етил)оксаламід
201	N-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)хінолін-4-ілокси]-феніл)-N'-(2-(3-гідрокси-4-метоксифеніл)етил)оксаламід
202	N-(2,4-дихлорбензил)-N'-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)хінолін-4-ілокси]феніл)оксаламід
203	N-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]-феніл)-N'-(4-фтор-2-трифторметилбензил)оксаламід
204	N-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)хінолін-4-ілокси]-феніл)-N'-(1-пара-толїлетил)оксаламід
205	N-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]-феніл)-N'-(3-фтор-4-трифторметилбензил)оксаламід
206	N-(3-хлор-4-фторбензил)-N'-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]феніл)оксаламід
207	N-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)хінолін-4-ілокси]-феніл)-N'-(1-(3-метоксифеніл)етил)оксаламід
208	N-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)хінолін-4-ілокси]-феніл)-N'-(1-нафталін-2-ілетил)оксаламід
209	N-(4-хлор-3-трифторметилбензил)-N'-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)хінолін-4-ілокси]феніл)оксаламід
210	N-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)хінолін-4-ілокси]-феніл)-N'-(1-пара-толїлетил)оксаламід
211	N-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)хінолін-4-ілокси]-феніл)-N'-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)оксаламід

212	N-{3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)хінолін-4-ілокси]-феніл}-N'-(2-метилбензил)оксаламід
213	N-{3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)хінолін-4-ілокси]-феніл}-N'-(3-метилбензил)оксаламід
214	N-{3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]-феніл}-N'-(4-фтор-3-трифторметилбензил)оксаламід
215	N-(3,5-дихлорбензил)-N'-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]феніл)оксаламід
216	N-{3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]-феніл}-N'-(1R, 2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл)оксаламід
217	N-{3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]-феніл}-N'-(1S, 2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл)оксаламід
218	N-циклопентил-N'-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]феніл)оксаламід
219	N-[1-(4-бромфеніл)етил]-N'-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)хінолін-4-ілокси]феніл)оксаламід
220	N-(2-фтор-бензил)-N'-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]феніл)оксаламід
221	N-[2-(3,4-дихлорфеніл)етил]-N'-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)хінолін-4-ілокси]феніл)оксаламід
222	N-(4-фторбензил)-N'-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]феніл)оксаламід
223	N-(2,3-дифторбензил)-N'-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]феніл)оксаламід
224	N-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]-феніл)-N'-(2-феноксіетил)оксаламід
225	N-(2,2-дифенілетил)-N'-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]феніл)оксаламід
226	N-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)хінолін-4-ілокси]-феніл)-N'-[2-(4-метоксифеніл)етил]оксаламід
227	N-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]-феніл)-N'-(2-фенілпропіл)оксаламід
228	N-[2-(4-бромфеніл)етил]-N'-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)хінолін-4-ілокси]феніл)оксаламід
229	N-[4-[7-(1-етилпіперидин-4-ілметокси)-6-метоксихінолін-4-ілокси]-3-фторфеніл]-2-оксо-2-(2-фенілморфолін-4-іл)ацетамід
230	N-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)хінолін-4-ілокси]-феніл)-N'-(3-фтор-5-трифторметилбензил)оксаламід
231	N-(3,5-дифторбензил)-N'-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)хінолін-4-ілокси]феніл)оксаламід
232	N-(2-хлор-5-трифторметилбензил)-N'-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)хінолін-4-ілокси]феніл)оксаламід
233	N-[4-(6,7-диметоксихінолін-4-ілокси)-3-фторфеніл]-N'-(2-диметиламіно-2-фенілетил)оксаламід
234	N-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)хінолін-4-ілокси]-феніл)-N'-(4-метоксибензил)оксаламід
235	N-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)хінолін-4-ілокси]-феніл)-N'-(4-трифторметилбензил)оксаламід
236	N-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]-феніл)-N'-(3-метоксибензил)оксаламід
237	N-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]-феніл)-N'-(3-трифторметилбензил)оксаламід
238	N-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]-феніл)-N'-(3-трифторметоксибензил)оксаламід
239	N-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]-феніл)-N'-(2-метоксибензил)оксаламід
240	N-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]-феніл)-N'-(2-трифторметилбензил)оксаламід

241	N-(3-хлорбензил)-N'-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]феніл)оксаламід
242	N-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]-феніл)-N'-(2-трифторметоксибензил)оксаламід
243	N-(2-хлорбензил)-N'-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]феніл)оксаламід
244	N-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]-феніл)-N'-(4-трифторметоксибензил)оксаламід
245	N-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(1-метилпіперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]феніл)-N'-(4-метоксибензил)оксаламід
246	N-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(1-метилпіперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]феніл)-N'-(4-трифторметилбензил)оксаламід
247	N-(4-[7-(азетидин-3-ілметокси)-6-метоксихінолін-4-ілокси]-3-фторфеніл)-N'-фенетилоксаламід
248	N-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(1-метилазетидин-3-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]феніл)-N'-фенетилоксаламід
249	N-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]-феніл)-N'-(2-гідрокси-2-фенілетил)оксаламід
250	N-[5-хлор-6-(6,7-диметоксихінолін-4-ілокси)-піридин-3-іл]-N'-(2,4-дифторфеніл)малонамід
251	N-[5-хлор-6-(6,7-диметоксихінолін-4-ілокси)-піридин-3-іл]-N'-(4-фторфеніл)-N'-метилмалонамід
252	N-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]-феніл)-N'-(1R-фенілпропіл)оксаламід
253	N-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]-феніл)-N'-((1R)-фенілпропіл)оксаламід
254	N-(3,4-дифторбензил)-N'-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)хінолін-4-ілокси]феніл)оксаламід
255	N-(2,6-дифторбензил)-N'-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)хінолін-4-ілокси]феніл)оксаламід
256	N-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(1-метилпіперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]феніл)-N'-(2-(4-фторфеніл)етил)оксаламід
257	N-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(1-метилпіперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]феніл)-N'-фенілоксаламід
258	N-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]-феніл)-N'-(3-фторфеніл)оксаламід
259	N-(4-хлор-3-фторфеніл)-N'-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]феніл)оксаламід
260	N-(3,4-диметоксифеніл)-N'-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]феніл)оксаламід
261	N-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]-феніл)-N'-(3-метилбутил)оксаламід
262	N-(3,3-диметилбутил)-N'-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)хінолін-4-ілокси]феніл)оксаламід
263	N-(5-хлор-6-[6-метокси-7-(3-піперидин-1-ілпропокси)-хінолін-4-ілокси]піридин-3-іл)-N'-(4-фторфеніл)малонамід
264	N-(5-хлор-6-[6-метокси-7-(3-морфолін-4-ілпропокси)-хінолін-4-ілокси]-піридин-3-іл)-N'-(4-фторфеніл)малонамід
265	N-(5-хлор-6-[7-(3-діетиламінопропокси)-6-метоксихінолін-4-ілокси]-піридин-3-іл)-N'-(4-фторфеніл)малонамід
266	N-(4-хлорбензил)-N'-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]феніл)оксаламід
267	N-(3,5-диметоксибензил)-N'-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]феніл)оксаламід
268	N-(4-бутилбензил)-N'-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]феніл)оксаламід
269	N-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)хінолін-4-ілокси]-феніл)-N'-(2-пара-толїлетил)оксаламід

270	N-(3,5-біс(трифторметил)бензил)-N'-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]феніл)оксаламід
271	N-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]феніл)-N'-піразин-2-ілметилоксаламід
272	N-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]феніл)-N'-піридин-2-ілметилоксаламід
273	N-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)хіназолін-4-ілокси]феніл)-N'-фенетилоксаламід
274	N-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(1-метилпіперидин-4-ілметокси)хіназолін-4-ілокси]феніл)-N'-фенетилоксаламід
275	N-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)хінолін-4-ілокси]феніл)-N'-(2-фтор-3-трифторметилбензил)оксаламід
276	N-[2-(2-бром-6-метоксифеніл)етил]-N'-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]феніл)оксаламід
277	N-[2-(3,4-диметоксифеніл)етил]-N'-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]феніл)-N-метилоксаламід
278	N-[2-(5-бром-2-метоксифеніл)етил]-N'-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]феніл)оксаламід
279	N-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]феніл)-N'-(2-фтор-5-трифторметилбензил)оксаламід
280	N-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]феніл)-N'-[1-(фенілфеніл-4-фторфеніл)етил]оксаламід
281	N-((1S)-бензил-2-оксо-2-піролідин-1-ілетил)-N'-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]феніл)оксаламід
282	N-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(октагідроциклопента[с]пірол-5-ілметокси)-хіназолін-4-ілокси]феніл)-N'-фенетилоксаламід
283	N-[2-(4-амінофеніл)етил]-N'-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]феніл)оксаламід
284	2-(4-бензилпіперидин-1-іл)-N-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]феніл)-2-оксоацетамід
285	N-[4-(6,7-диметоксихінолін-4-ілокси)феніл]-N'-(4-фторфеніл)малонамід
286	N-[5-хлор-6-(6,7-диметоксихінолін-4-ілокси)-піридин-3-іл]-N'-(3-фторфеніл)малонамід
287	N-[5-хлор-6-(6,7-диметоксихінолін-4-ілокси)-піридин-3-іл]-N'-фенілмалонамід
288	N-[5-хлор-6-(6,7-диметоксихінолін-4-ілокси)-піридин-3-іл]-N'-(4-фторфеніл)-2,2-диметилмалонамід
289	N-етил-N'-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]феніл)оксаламід
290	N-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]феніл)-N'-ізопропілоксаламід
291	N-бутил-N'-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]феніл)оксаламід
292	N-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]феніл)-N'-(2-метоксіетил)оксаламід
293	N-циклопропілметил-N'-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]феніл)оксаламід
294	N-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]феніл)-N'-(2-морфолін-4-ілетил)оксаламід
295	N-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]феніл)-2-оксо-2-піролідин-1-ілацетамід
296	N-етил-N'-(3-фтор-4-[6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)-хінолін-4-ілокси]феніл)-N-метилоксаламід

Таблиця 3с

Додаткові репрезентативні інгібітори с-MET, с-KIT й/або Flt-3

5 Сполуки, представлені в таблиці 3с, можуть бути виготовлені у вигляді їх фармацевтично прийнятних солей, сольватів, гідратів й/або ізомерів. Будь-яка комбінація таких солей, сольватів, гідратів, ізомерів, представлених у таблиці 3с сполук, може бути використана для практичного застосування винаходу.

Таблиця 3с

№ пп.	Назва
1	N-(6-{[6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси}-5-хлорпіридин-3-іл)-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
2	N-(6-{[6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси}-5-хлорпіридин-3-іл)-N'-(4-фторфеніл)циклобутан-1,1-дикарбоксамід
3	N-(6-{[6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси}-5-хлорпіридин-3-іл)-N'-(фенілметил)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
4	N-(6-{[6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси}-5-хлорпіридин-3-іл)-N'-фенілциклопропан-1,1-дикарбоксамід
5	N-[3-фтор-4-({6-(метилокси)-7-[(3-морфолін-4-ілпропіл)окси]хінолін-4-іл}окси)феніл]-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
6	N-[3-фтор-4-({6-(метилокси)-7-[(3-піперидин-1-ілпропіл)окси]хінолін-4-іл}окси)феніл]-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
7	N-[3-фтор-4-({6-(метилокси)-7-[(3-піперидин-1-ілпропіл)окси]хінолін-4-іл}окси)феніл]-N'-(4-фторфеніл)циклобутан-1,1-дикарбоксамід
8	N-(6-{[6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси}-5-хлорпіридин-3-іл)-N'-(2-фенілетил)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
9	N-(6-{[6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси}-2-метилпіридин-3-іл)-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
10	N-{4-[(7-хлорхінолін-4-іл)окси]-3-фторфеніл}-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
11	N-{4-[(7-хлорхінолін-4-іл)окси]феніл}-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
12	N-(4-{[6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси}феніл)-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
13	N-(4-{[6,7-біс(метилокси)хіназолін-4-іл]окси}феніл)-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
14	N-(4-{[6,7-біс(метилокси)хіназолін-4-іл]окси}-3-фторфеніл)-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
15	N-[3-фтор-4-({6-(метилокси)-7-[(3-морфолін-4-ілпропіл)окси]хіназолін-4-іл}окси)феніл]-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
16	N-{5-хлор-6-[(6-(метилокси)-7-[(1-метилпіперидин-4-іл)метил]окси]хінолін-4-іл}окси]піридин-3-іл)-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
17	N-[5-хлор-6-({6-(метилокси)-7-[(піперидин-4-ілметил)окси]хінолін-4-іл}окси)піридин-3-іл]-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
18	N-[5-хлор-6-({6-(метилокси)-7-[(фенілметил)окси]хінолін-4-іл}окси)піридин-3-іл]-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
19	N-(4-{[7-[(2-(діетиламіно)етил]окси]-6-(метилокси)хінолін-4-іл]окси}-3-фторфеніл)-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
20	N-(4-{[7-[(2-(діетиламіно)етил]окси]-6-(метилокси)хінолін-4-іл]окси}-3-фторфеніл)-N'-(4-фторфеніл)циклобутан-1,1-дикарбоксамід
21	N-{3-фтор-4-[(6-(метилокси)-7-[(1-метилпіперидин-4-іл)метил]окси]хіназолін-4-іл}окси]феніл}-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
22	N-(4-{[6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси}-2-метилфеніл)-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
23	N-(4-фторфеніл)-N'-[2-метил-6-({6-(метилокси)-7-[(3-морфолін-4-ілпропіл)окси]хінолін-4-іл}окси)піридин-3-іл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід
24	N-(4-{[6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси}-3-фторфеніл)-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
25	N-(6-{[6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси}-5-хлор-2-метилпіридин-3-іл)-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
26	N-[3-фтор-4-({7-(метилокси)-6-[(3-морфолін-4-ілпропіл)окси]хіназолін-4-іл}окси)феніл]-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
27	N-(4-{[6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси}-3,5-дифторфеніл)-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
28	N-(4-{[6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси}-2,5-дифторфеніл)-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід

29	N-[3-фтор-4-((7-(метилокси)-6-[(3-морфолін-4-ілпропіл)окси]хінолін-4-іл)окси)феніл]-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
30	N-{3-фтор-4-[(6-(метилокси)-7-(2-метилоктагідроциклопента[с]пірол-5-ілметокси)хіназолін-4-іл)окси]феніл}-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
31	N-{3-фтор-4-[(7-(метилокси)-6-[(1-метилпіперидин-4-іл)метил]окси]хіназолін-4-іл)окси]феніл}-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
32	N-[5-фтор-2-метил-4-((6-(метилокси)-7-[(3-морфолін-4-ілпропіл)окси]хінолін-4-іл)окси)феніл]-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
33	N-(4-{[6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси}-2,3,5-трифторфеніл)-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
34	N-(4-{[6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси}-5-фтор-2-метилфеніл)-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
35	N-(4-{[6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси}-2-хлор-5-метилфеніл)-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
36	N-(3-фтор-4-{[6-гідрокси-7-(метилокси)хінолін-4-іл]окси}феніл)-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
37	N-(4-фторфеніл)-N'-[2-метил-4-((6-(метилокси)-7-[(3-морфолін-4-ілпропіл)окси]хінолін-4-іл)окси)феніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід
38	N-[3-фтор-4-((6-(метилокси)-7-[(3-піперазин-1-ілпропіл)окси]хінолін-4-іл)окси)феніл]-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
39	N-{3-фтор-4-[(6-(метилокси)-7-[(3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл)окси]хінолін-4-іл)окси]феніл}-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
40	N-{3-фтор-4-[(6-(метилокси)-7-[(1-метилпіперидин-4-іл)метил]окси]хінолін-4-іл)окси]феніл}-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
41	N-(4-фторфеніл)-N'-[4-((6-(метилокси)-7-[(3-морфолін-4-ілпропіл)окси]хінолін-4-іл)окси)феніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід
42	N-(4-{[7-[(3-(діетиламіно)пропіл)окси]-6-(метилокси)хінолін-4-іл]окси}-3-фторфеніл)-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
43	N-(4-{[6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси}-2-хлор-5-фторфеніл)-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
44	N-(4-{[6,7-біс(метилокси)-2-(метилтіо)хінолін-4-іл]окси}-3-фторфеніл)-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
45	N-(4-фторфеніл)-N'-(4-{[2-метил-6,7-біс(метилокси)хіназолін-4-іл]окси}феніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
46	N-(4-{[2-аміно-6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси}-3-фторфеніл)-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
47	N-(3-фтор-4-{[2-(метиламіно)-6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси}феніл)-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
48	(1S, 2R)-N-[3-фтор-4-((6-(метилокси)-7-[(3-морфолін-4-ілпропіл)окси]хінолін-4-іл)окси)феніл]-N'-(4-фторфеніл)-2-метилциклопропан-1,1-дикарбоксамід
49	(1R, 2R)-N-[3-фтор-4-((6-(метилокси)-7-[(3-морфолін-4-ілпропіл)окси]хінолін-4-іл)окси)феніл]-N'-(4-фторфеніл)-2-метилциклопропан-1,1-дикарбоксамід
50	N-(4-{[6-[(3-(діетиламіно)пропіл)окси]-7-(метилокси)хінолін-4-іл]окси}-3-фторфеніл)-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
51	N-(4-{[6-[(2-(діетиламіно)етил)окси]-7-(метилокси)хінолін-4-іл]окси}-3-фторфеніл)-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
52	1,1-диметилетил 4-(3-{[4-[(2-фтор-4-[(1-{[4-фторфеніл]аміно}карбоніл]циклопропіл)карбоніл]аміно}феніл)окси]-6-(метилокси)хінолін-7-іл]окси}пропіл)піперазин-1-карбоксилат
53	(1R, 2R)-N-[3-фтор-4-((6-(метилокси)-7-[(3-морфолін-4-ілпропіл)окси]хіназолін-4-іл)окси)феніл]-N'-(4-фторфеніл)-2-метилциклопропан-1,1-дикарбоксамід
54	(1R, 2R)-N-(4-{[7-[(2-(діетиламіно)етил]окси]-6-(метилокси)хіназолін-4-іл]окси}-3-фторфеніл)-N'-(4-фторфеніл)-2-метилциклопропан-1,1-дикарбоксамід
55	N-(4-{[7-[(3-(діетиламіно)пропіл)окси]-6-(метилокси)хіназолін-4-іл]окси}-3-фторфеніл)-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
56	N-(4-{[7-[(3-(4-ацетилпіперазин-1-іл)пропіл)окси]-6-(метилокси)хінолін-4-іл]окси}-3-фторфеніл)-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід

[illegible]

85	N-(4-{[7-{[3-(діетиламіно)пропіл]окси}-6-(метилокси)хіназолін-4-іл]окси}-3-фторфеніл)-N'-(4-фторфеніл)-2,2-диметилциклопропан-1,1-дикарбоксамід
86	N-(4-{[7-{[3-(діетиламіно)пропіл]окси}-6-(метилокси)хіназолін-4-іл]окси}-3-фторфеніл)-N'-(4-фторфеніл)циклобутан-1,1-дикарбоксамід
87	N-{3-фтор-4-[(6-(метилокси)-7-{[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл]окси}хіназолін-4-іл)окси]феніл}-N'-(4-фторфеніл)циклобутан-1,1-дикарбоксамід
88	N-[3-фтор-4-[(6-(метилокси)-7-{[3-піперазин-1-ілпропіл]окси}хіназолін-4-іл)окси]феніл]-N'-(4-фторфеніл)циклобутан-1,1-дикарбоксамід
89	(2R,3R)-N-[3-фтор-4-[(6-(метилокси)-7-{[3-морфолін-4-ілпропіл]окси}хіназолін-4-іл)окси]феніл]-N'-(4-фторфеніл)-2,3-диметилциклопропан-1,1-дикарбоксамід
90	N-(4-{[7-{[3-(діетиламіно)пропіл]окси}-6-(метилокси)хінолін-4-іл]окси}-3-фторфеніл)-N'-(4-фторфеніл)циклобутан-1,1-дикарбоксамід
91	N-{3-фтор-4-[(6-(метилокси)-7-{[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл]окси}хінолін-4-іл)окси]феніл}-N'-(4-фторфеніл)циклобутан-1,1-дикарбоксамід
92	(1R,2R)-N-(4-{[7-{[3-(діетиламіно)пропіл]окси}-6-(метилокси)хіназолін-4-іл]окси}-3-фторфеніл)-N'-(4-фторфеніл)-2-метилциклопропан-1,1-дикарбоксамід
93	(1R,2R)-N-[3-фтор-4-[(6-(метилокси)-7-{[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл]окси}хіназолін-4-іл)окси]феніл]-N'-(4-фторфеніл)-2-метилциклопропан-1,1-дикарбоксамід
94	(2R,3R)-N-(4-{[7-{[2-(діетиламіно)етил]окси}-6-(метилокси)хіназолін-4-іл]окси}-3-фторфеніл)-N'-(4-фторфеніл)-2,3-диметилциклопропан-1,1-дикарбоксамід
95	(2R,3R)-N-(4-{[7-{[3-(діетиламіно)пропіл]окси}-6-(метилокси)хіназолін-4-іл]окси}-3-фторфеніл)-N'-(4-фторфеніл)-2,3-диметилциклопропан-1,1-дикарбоксамід
96	(1R,2R)-N-[3-фтор-4-[(6-(метилокси)-7-{[3-піперазин-1-ілпропіл]окси}хіназолін-4-іл)окси]феніл]-N'-(4-фторфеніл)-2-метилциклопропан-1,1-дикарбоксамід
97	(2R,3R)-N-(4-{[7-{[2-(діетиламіно)етил]окси}-6-(метилокси)хінолін-4-іл]окси}-3-фторфеніл)-N'-(4-фторфеніл)-2,3-диметилциклопропан-1,1-дикарбоксамід
98	N-(4-{[6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси}феніл)-N'-[(4-фторфеніл)метил]циклопропан-1,1-дикарбоксамід
99	N-(4-{[6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси}феніл)-N'-(2-морфолін-4-ілетил)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
100	N-(4-{[6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси}феніл)-N'-[2-(піперидин-1-ілметил)феніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід
101	N-(4-{[6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси}феніл)-N'-[2-(піролідин-1-ілметил)феніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід
102	N-(4-{[6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси}феніл)-N'-[3-(морфолін-4-ілметил)феніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід
103	N-(4-{[6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси}феніл)-N'-[2-(морфолін-4-ілметил)феніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід
104	N-(4-{[6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси}феніл)-N'-фенілциклопропан-1,1-дикарбоксамід
105	N-[3-(амінометил)феніл]-N'-(4-{[6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси}феніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
106	N-(4-{[6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси}феніл)-N'-[3-(піперидин-1-ілметил)феніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід
107	N-(4-{[6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси}феніл)-N'-[3-(піролідин-1-ілметил)феніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід

Таблиця 4

Типові інгібітори EGFR, ErbB2 й/або VEGFR

- 5 Сполуки, представлені в таблиці 4, можуть бути виготовлені у вигляді їх фармацевтично прийнятних солей, сольватів, гідратів й/або ізомерів. Будь-яка комбінація таких солей, сольватів, гідратів, ізомерів сполук, представлених у таблиці 4, може бути використана для практичного застосування винаходу. Зокрема, практичне застосування винаходу може бути реалізоване з використанням однієї або двох фармацевтично прийнятних солей сполук з
- 10 таблиці 4, при цьому сіль (солі) утворена із застосуванням однієї або двох кислот, незалежно вибраних із хлористоводневої кислоти, бромистоводневої кислоти, сірчаної кислоти, азотної кислоти, фосфорної кислоти, оцтової кислоти, трифтороцтової кислоти, пропіонової кислоти, гексанової кислоти, циклопентанпропіонової кислоти, гліколевої кислоти, піровиноградної

- кислоти, молочної кислоти, щавлевої кислоти, малеїнової кислоти, маленової кислоти, бурштинової кислоти, фумарової кислоти, винної кислоти, лимонної кислоти, бензойної кислоти, коричної кислоти, 3-(4-гідроксибензоїл)бензойної кислоти, мигдальної кислоти, метансульфонової кислоти, етансульфонової кислоти, 1,2-етандисульфонової кислоти, 2-гідроксіетансульфонової кислоти, бензолсульфокислоти, 4-хлорбензолсульфонової кислоти, 2-нафталінсульфонової кислоти, 4-толуолсульфонової кислоти, камфорсульфонової кислоти, глюкогептонової кислоти, 4,4'-метиленбіс-(3-гідроксі-2-єн-1-карбонової кислоти), 3-фенілпропіонової кислоти, триметилоцтової кислоти, трет-бутилоцтової кислоти, лаурилсірчаної кислоти, глюконової кислоти, глютамінової кислоти, гідроксинафтоїної кислоти, саліцилової кислоти, стеаринової кислоти, муконової кислоти, пара-толуолсульфокислоти й саліцилової кислоти.

Таблиця 4

№ пп.	Назва
1	N-(3,4-дихлор-2-фторфеніл)-7-(((3а,5г,6а)-2-(1-метилетил)октагідроциклопента[с]пірол-5-іл]метил)окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
2	N-(4-бром-3-хлор-2-фторфеніл)-7-(((3а,5г,6а)-2-(1-метилетил)октагідроциклопента[с]пірол-5-іл]метил)окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
3	7-(((3а,5г,6а)-2-ацетилоктагідроциклопента[с]пірол-5-іл]метил)окси)-N-(4-бром-3-хлор-2-фторфеніл)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
4	N-(4-бром-3-хлор-2-фторфеніл)-6-(метилокси)-7-(((3а,5г,6а)-октагідроциклопента[с]пірол-5-ілметил)окси)хіназолін-4-амін
5	етил (3а,6а)-5-(((4-[(4-бром-3-хлор-2-фторфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]окси)метил)гексагідроциклопента[с]пірол-2(1Н)-карбоксилат
6	N-(4-бром-3-хлор-2-фторфеніл)-6-(метилокси)-7-(((3а,5г,6а)-2-(метилсульфоніл)октагідроциклопента[с]пірол-5-іл]метил)окси)хіназолін-4-амін
7	N-(3,4-дихлор-2-фторфеніл)-7-(((3а,5г,6а)-2-етилоктагідроциклопента[с]пірол-5-іл]метил)окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
8	N-(3,4-дихлор-2-фторфеніл)-6-(метилокси)-7-(((3а,5г,6а)-2-(2-метилпропіл)октагідроциклопента[с]пірол-5-іл]метил)окси)хіназолін-4-амін
9	N-(3,4-дихлор-2-фторфеніл)-7-(((3а,5с,6а)-2-метилоктагідроциклопента[с]пірол-5-іл]метил)окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
10	N-(4-бром-3-хлор-2-фторфеніл)-7-(((3а,5с,6а)-2-метилоктагідроциклопента[с]пірол-5-іл]метил)окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
11	N-(3-хлор-2,4-дифторфеніл)-7-(((3а,5с,6а)-2-метилоктагідроциклопента[с]пірол-5-іл]метил)окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
12	N-(4,5-дихлор-2-фторфеніл)-7-(((3а,5с,6а)-2-метилоктагідроциклопента[с]пірол-5-іл]метил)окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
13	N-(4-бром-5-хлор-2-фторфеніл)-7-(((3а,5с,6а)-2-метилоктагідроциклопента[с]пірол-5-іл]метил)окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
14	N-(4-бром-2,3-дихлорфеніл)-7-(((3а,5с,6а)-2-метилоктагідроциклопента[с]пірол-5-іл]метил)окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
15	N-(3,4-дихлорфеніл)-7-(((3а,5с,6а)-2-метилоктагідроциклопента[с]пірол-5-іл]метил)окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
16	N-(4-бром-3-хлор-2-фторфеніл)-7-(((3а,5г,6а)-2-етилоктагідроциклопента[с]пірол-5-іл]метил)окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
17	N-(4-бром-3-хлор-2-фторфеніл)-6-(метилокси)-7-(((3а,5г,6а)-2-(2-метилпропіл)октагідроциклопента[с]пірол-5-іл]метил)окси)хіназолін-4-амін
18	N-(4-бром-2,3-дихлорфеніл)-7-(((3R,9а)-гексагідро-1Н-[1,4]оксазино[3,4-с][1,4]оксазин-3-ілметил)окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
19	N-(4,5-дихлор-2-фторфеніл)-7-(((3R, 9а)-гексагідро-1Н-[1,4]оксазино[3,4-с][1,4]оксазин-3-ілметил)окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
20	N-(4-бром-5-хлор-2-фторфеніл)-7-(((3R,9а)-гексагідро-1Н-[1,4]оксазино[3,4-с][1,4]оксазин-3-ілметил)окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
21	N-(3-хлор-2,4-дифторфеніл)-7-(((3R,9а)-гексагідро-1Н-[1,4]оксазино[3,4-с][1,4]оксазин-3-ілметил)окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
22	N-(3,4-дихлор-2-фторфеніл)-7-(((3S,9а)-гексагідро-1Н-[1,4]оксазино[3,4-с][1,4]оксазин-3-ілметил)окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін

[illegible]

52	(3S, 8a)-3-([4-[(3,4-дихлор-2-фторфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]окси)метилгексагідропіроло[1,2-а]піразин-1(2H)-он
53	(3S, 8a)-3-([4-[(4-бром-3-хлор-2-фторфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]окси)метилгексагідропіроло[1,2-а]піразин-1(2H)-он
54	(3S, 8a)-3-([4-[(3,4-дихлор-2-фторфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]окси)метил-2-метилгексагідропіроло[1,2-а]піразин-1(2H)-он
55	N-(3,4-дихлорфеніл)-7-([2-[(8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)аміно]етил]окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
56	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-([(8a)-тетрагідро-1H-[1,3]тіазоло[4,3-с][1,4]оксазин-6-ілметил]окси)хіназолін-4-амін
57	N-(3,4-дихлорфеніл)-7-([2-(8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)етил]окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
58	N-(3,4-дихлорфеніл)-7-([(8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)метил]окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
59	N-(3,4-дихлорфеніл)-7-([(3a, 6a)-2-метилоктагідроциклопента[с]пірол-5-іл]окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
60	N-(3,4-дихлорфеніл)-7-[(8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)окси]-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
61	1,4:3,6-діангідро-2-О-[4-[(4-бром-5-хлор-2-фторфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-5-О-метил-L-ідитол
62	1,4:3,6-діангідро-2-О-[4-[(3,4-дихлор-2-фторфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-5-О-метил-L-ідитол
63	1,4:3,6-діангідро-2-О-[4-[(4-бром-3-хлор-2-фторфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-5-О-метил-L-ідитол
64	1,4:3,6-діангідро-2-О-метил-5-О-{6-(метилокси)-4-[(2,3,4-трихлорфеніл)аміно]хіназолін-7-іл}-L-ідитол
65	1,4:3,6-діангідро-5-О-[4-[(3,4-дихлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-2-О-метил-D-ксилогекситол
66	1,4:3,6-діангідро-2-О-[4-[(4-бром-2,3-дихлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-5-О-метил-L-ідитол
67	1,4:3,6-діангідро-5-О-[4-[(4-бром-3-хлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-L-сорбозаєтиленглікольацеталь
68	1,4:3,6-діангідро-2-О-[4-[(3-хлор-2,4-дифторфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-5-О-метил-L-ідитол
69	1,4:3,6-діангідро-2-О-[4-[(4,5-дихлор-2-фторфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-5-О-метил-L-ідитол
70	1,4:3,6-діангідро-2-О-[4-[(4-бром-3-хлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-5-О-(дифторметил)-L-ідитол
71	1,4:3,6-діангідро-2-О-[4-[(3-хлор-2-фторфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-5-О-метил-L-ідитол
72	1,4:3,6-діангідро-2-О-[4-[(3,4-дихлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-5-О-метил-L-ідитол
73	1,4:3,6-діангідро-2-О-[4-[(4-бром-3-хлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-5-О-метил-L-ідитол
74	1,4:3,6-діангідро-2-О-[4-[(4-бром-3-хлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-5-О-етил-L-ідитол
75	1,4:3,6-діангідро-2-О-[4-[(3-бром-2-метилфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-5-О-метил-L-ідитол
76	1,4:3,6-діангідро-2-О-[4-[(3-хлор-2-метилфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-5-О-метил-L-ідитол
77	1,4:3,6-діангідро-2-О-[4-[(4-бром-3-хлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-5-дезоксид-D-ксилогекситол
78	1,4:3,6-діангідро-2-О-[4-[(4-бром-3-хлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-5-О-метил-D-глюцитол
79	метил 3,6-ангідро-5-О-[4-[(4-бром-3-хлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-2-О-метил-альфа-L-ідофуранозид
80	3,6-ангідро-5-О-[4-[(4-бром-3-хлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-1,2-О-(1-метилетиліден)-бета-L-ксилогексофураноза

81	1,4:3,6-діангідро-2-О-[4-[(4-бром-3-хлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-5-дезоксид-5-метиліден-D-ксилогекситол
82	метил 3,6-ангідро-5-О-[4-[(4-бром-3-хлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-2-О-метил-бета-L-ідофуранозид
83	N-(3,4-дихлор-2-фторфеніл)-6-(метилокси)-7-[(окстагідро-2H-хінолізин-3-ілметил)окси]хіназолін-4-амін
84	1,4:3,6-діангідро-2-дезоксид-2-фтор-5-О-{6-(метилокси)-4-[(2,3,4-трифторфеніл)аміно]хіназолін-7-іл}-D-ідитол
85	1,4:3,6-діангідро-5-О-[4-[(2-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-2-дезоксид-2-фтор-D-ідитол
86	1,4:3,6-діангідро-5-О-[4-[(2-бром-4-фторфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-2-дезоксид-2-фтор-D-ідитол
87	1,4:3,6-діангідро-2-дезоксид-5-О-[4-[(2,6-дифторфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-2-фтор-D-ідитол
88	1,4:3,6-діангідро-5-О-[4-[(3-хлор-2-фторфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-2-дезоксид-2-фтор-D-ідитол
89	1,4:3,6-діангідро-2-дезоксид-2-фтор-5-О-[4-[(4-фтор-3-(трифторметил)феніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-D-ідитол
90	1,4:3,6-діангідро-2-дезоксид-5-О-[4-[(2,4-дифторфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-2-фтор-D-ідитол
91	1,4:3,6-діангідро-2-дезоксид-5-О-[4-[(2,5-дифторфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-2-фтор-D-ідитол
92	1,4:3,6-діангідро-2-дезоксид-5-О-[4-[(2,3-дифторфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-2-фтор-D-ідитол
93	1,4:3,6-діангідро-5-О-[4-[(5-хлор-2-фторфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-2-дезоксид-2-фтор-D-ідитол
94	1,4:3,6-діангідро-2-дезоксид-5-О-[4-[(3,5-дифторфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-2-фтор-D-ідитол
95	1,4:3,6-діангідро-5-О-[4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-2-дезоксид-2-фтор-D-ідитол
96	1,4:3,6-діангідро-5-О-[4-[(4-бром-2-хлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-2-дезоксид-2-фтор-D-ідитол
97	1,4:3,6-діангідро-2-дезоксид-5-О-[4-[(3,4-дихлор-2-фторфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-2-фтор-D-ідитол
98	1,4:3,6-діангідро-5-О-[4-[(4-бром-5-хлор-2-фторфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-2-дезоксид-2-фтор-D-ідитол
99	1,4:3,6-діангідро-2-дезоксид-2-фтор-5-О-{6-(метилокси)-4-[(2,4,5-трифторфеніл)аміно]хіназолін-7-іл}-D-ідитол
100	1,4:3,6-діангідро-2-дезоксид-2-фтор-5-О-{6-(метилокси)-4-[(2,4,6-трифторфеніл)аміно]хіназолін-7-іл}-D-ідитол
101	1,4:3,6-діангідро-5-О-[4-[(4-хлорфеніл)окси]-3,5-дифторфеніл]аміно)-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-2-дезоксид-2-фтор-D-ідитол
102	1,4:3,6-діангідро-5-О-[4-[(4-бром-3-хлор-2-фторфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-2-дезоксид-2-фтор-D-ідитол
103	1,4:3,6-діангідро-5-О-[4-[(4-бром-2,3-дихлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-2-дезоксид-2-фтор-D-ідитол
104	1,4:3,6-діангідро-5-О-[4-[(4-бром-3-хлор-5-фторфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-2-дезоксид-2-фтор-D-ідитол
105	1,4:3,6-діангідро-2-дезоксид-5-О-[4-[(4,5-дихлор-2-фторфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-2-фтор-D-ідитол
106	1,4:3,6-діангідро-2-дезоксид-2-фтор-5-О-{6-(метилокси)-4-[(2,3,4-трихлорфеніл)аміно]хіназолін-7-іл}-D-ідитол
107	1,4:3,6-діангідро-2-дезоксид-2-фтор-5-О-{6-(метилокси)-4-[(3,4,5-трихлорфеніл)аміно]хіназолін-7-іл}-D-ідитол
108	1,4:3,6-діангідро-5-О-[4-[(4-бром-2-фторфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-2-дезоксид-2-фтор-D-ідитол
109	1,4:3,6-діангідро-5-О-[4-[(4-хлор-2-фторфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-2-дезоксид-2-фтор-D-ідитол

[illegible]

139	N-(3,4-дихлорфеніл)-7-[(3-[(диметиламіно)метил]-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил]окси]-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
140	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-[(3-[(4-метилпіперазин-1-іл)метил]-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил]окси]хіназолін-4-амін
141	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-[(5-піперидин-4-іл-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метил]окси]хіназолін-4-амін
142	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-[(5-(1-метилпіперидин-4-іл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метил]окси]хіназолін-4-амін
143	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-[(3-(морфолін-4-ілметил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил]окси]хіназолін-4-амін
144	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-[(морфолін-2-ілметил)окси]хіназолін-4-амін
145	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-[(5-піперидин-2-іл-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метил]окси]хіназолін-4-амін
146	N-(3,4-дихлорфеніл)-7-[(2-[(диметиламіно)метил]-1,3-тіазол-4-іл)метил]окси]-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
147	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-[(4-(фенілметил)морфолін-2-іл)метил]окси]хіназолін-4-амін
148	1,1-диметилетил 2-[(4-[(3,4-дихлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл)окси]метилморфолін-4-карбоксилат
149	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-[(2-(морфолін-4-ілметил)-1,3-тіазол-4-іл)метил]окси]хіназолін-4-амін
150	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-[(2-[(4-метилпіперазин-1-іл)метил]-1,3-тіазол-4-іл)метил]окси]хіназолін-4-амін
151	N-(3,4-дихлорфеніл)-7-[(4-метилморфолін-2-іл)метил]окси]-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
152	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-[(1,4-оксазепан-2-ілметил)окси]хіназолін-4-амін
153	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-[(5-піперидин-3-іл-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метил]окси]хіназолін-4-амін
154	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-[(5-(1-метилпіперидин-2-іл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метил]окси]хіназолін-4-амін
155	N-(3,4-дихлорфеніл)-7-[(4-метил-1,4-оксазепан-2-іл)метил]окси]-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
156	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-[(5-(1-метилпіперидин-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метил]окси]хіназолін-4-амін
157	N-(3,4-дихлорфеніл)-7-[(5-(1,1-диметилетил)-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метил]окси]-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
158	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-[(2-феніл-1,3-тіазол-4-іл)метил]окси]хіназолін-4-амін
159	7-[(2,1,3-бензотіадіазол-4-ілметил)окси]-N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
160	N-(3,4-дихлорфеніл)-7-[(5-метилізоксазол-3-іл)метил]окси]-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
161	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-[(5-метил-4-фенілізоксазол-3-іл)метил]окси]хіназолін-4-амін
162	7-[(1,3-бензотіазол-2-ілметил)окси]-N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
163	7-[(2,1,3-бензоксадіазол-5-ілметил)окси]-N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
164	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-[(2-(2-тієніл)-1,3-тіазол-4-іл)метил]окси]хіназолін-4-амін
165	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-[(1-феніл-1H-піразол-4-іл)метил]окси]хіназолін-4-амін
166	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-[(5-[3-(трифторметил)феніл]-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метил]окси]хіназолін-4-амін
167	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-[(5-[4-(трифторметил)феніл]-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метил]окси]хіназолін-4-амін
168	7-[(3-(4-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил]окси]-N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
169	7-[(6-бром-2-(метилокси)нафталін-1-іл)метил]окси]-N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін

170	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-[(1,3-тіазол-4-ілметил)окси]хіназолін-4-амін
171	7-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]окси}-N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
172	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-[(піридин-4-ілметил)окси]хіназолін-4-амін
173	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-[(2-метил-1,3-тіазол-4-іл)метил]окси}хіназолін-4-амін
174	7-[(6-хлор-4Н-1,3-бензодіоксин-8-іл)метил]окси}-N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
175	7-[(5-хлор-1-метил-3-феніл-1Н-піразол-4-іл)метил]окси}-N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
176	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-[(1-метил-3-(трифторметил)-1Н-тієно[2,3-с]піразол-5-іл)метил]окси}хіназолін-4-амін
177	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-[(3-фенілізоксазол-5-іл)метил]окси}хіназолін-4-амін
178	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-[(2,4,6-триметилфеніл)метил]окси}хіназолін-4-амін
179	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-[(піридин-3-ілметил)окси]хіназолін-4-амін
180	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-[(3-[4-(метилокси)феніл]ізоксазол-5-іл)метил]окси}хіназолін-4-амін
181	N-(3,4-дихлорфеніл)-7-[(5-[(2,4-дихлорфеніл)окси]-1-метил-3-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)метил]окси}-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
182	7-[(циклопропілметил)окси]-N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
183	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-[(тетрагідрофуран-2-ілметил)окси]хіназолін-4-амін
184	7-(циклопентилокси)-N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
185	7-[(2-циклогексилетил)окси]-N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
186	7-[(циклогексилметил)окси]-N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
187	7-[(циклобутилметил)окси]-N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
188	N-(3,4-дихлорфеніл)-7-[(2-(1,3-діоксалан-2-іл)етил)окси]-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
189	N-(3,4-дихлорфеніл)-7-[(2-(1,3-діоксан-2-іл)етил)окси]-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
190	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-[(2-морфолін-4-ілетил)окси]хіназолін-4-амін
191	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-[(2-піролідін-1-ілетил)окси]хіназолін-4-амін
192	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-[(2-піперидин-1-ілетил)окси]хіназолін-4-амін
193	2-(2-[[4-[(3,4-дихлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]окси]етил)-1Н-ізоіндол-1,3(2Н)-діон
194	метил 6-О-[4-[(3,4-дихлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-альфа-D-глюкопіранозид
195	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-[(2-морфолін-4-іл-2-оксоетил)окси]хіназолін-4-амін
196	1,1-диметилетил 2-[3-((4-[(3,4-дихлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]окси)метил]-1,2,4-оксадіазол-5-іл]піперидин-1-карбоксилат
197	1,1-диметилетил 4-[3-((4-[(3,4-дихлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]окси)метил]-1,2,4-оксадіазол-5-іл]піперидин-1-карбоксилат
198	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-[(4-(4-піролідін-1-ілфеніл)-1,3-тіазол-2-іл)метил]окси}хіназолін-4-амін
199	N-(3,4-дихлорфеніл)-7-[(4-[4-(діетиламіно)феніл]-1,3-тіазол-2-іл)метил]окси}-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
200	5-[2-((4-[(3,4-дихлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]окси)метил]-1,3-тіазол-4-іл]-2-гідроксибензамід
201	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-[(4-піридин-3-іл-1,3-тіазол-2-іл)метил]окси}хіназолін-4-амін
202	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-[(4-піридин-2-іл-1,3-тіазол-2-іл)метил]окси}хіназолін-4-амін
203	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-[(4-піридин-4-іл-1,3-тіазол-2-іл)метил]окси}хіназолін-4-амін
204	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-[(2-морфолін-4-іл-1,3-тіазол-4-іл)метил]окси}хіназолін-4-амін
205	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-[(3-морфолін-4-іл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил]окси}хіназолін-4-амін
206	N-(3,4-дихлорфеніл)-7-[(3-(диметиламіно)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил]окси}-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
207	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-[(4-[(4-метилпіперазин-1-іл)метил]-1,3-тіазол-2-іл)метил]окси}хіназолін-4-амін

208	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-[(4,5,6,7-тетрагідро[1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-ілметил)окси]хіназолін-4-амін
209	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-([4-(морфолін-4-ілметил)-1,3-тіазол-2-іл]метил)окси]хіназолін-4-амін
210	N-(3,4-дихлорфеніл)-7-([4-[(4-метил-1,4-діазепан-1-іл)метил]-1,3-тіазол-2-іл]метил)окси]-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
211	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-([5-[(фенілметил)окси]метил]-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метил]окси]хіназолін-4-амін
212	N-(3,4-дихлорфеніл)-7-([4-етилморфолін-2-іл)метил]окси]-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
213	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-([2-піперидин-4-іл-1,3-тіазол-4-іл]метил)окси]хіназолін-4-амін
214	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-([2-(1-метилпіперидин-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]метил)окси]хіназолін-4-амін
215	1,1-диметилетил 4-[5-([4-[(3,4-дихлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]окси]метил)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]піперазин-1-карбоксилат
217	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-([3-піперазин-1-іл-1,2,4-оксадіазол-5-іл]метил)окси]хіназолін-4-амін
218	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-([3-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]метил)окси]хіназолін-4-амін
219	N-(3,4-дихлорфеніл)-7-([5-(1-етилпіперидин-2-іл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]метил)окси]-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
220	N-(3,4-дихлорфеніл)-7-([3-(4-етилпіперазин-1-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]метил)окси]-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
221	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-([5-[4-(метилокси)феніл]-1,2,4-оксадіазол-3-іл]метил)окси]хіназолін-4-амін
222	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-([2-[4-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-4-іл]метил)окси]хіназолін-4-амін
223	7-([2-(4-хлорфеніл)-1,3-тіазол-4-іл]метил)окси]-N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
224	N-(3,4-дихлорфеніл)-7-([5-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]метил)окси]-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
225	7-([5-хлор-1-бензотієн-3-іл)метил]окси]-N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
226	N-(3,4-дихлорфеніл)-7-([3-[4-(1,1-диметилетил)феніл]-1,2,4-оксадіазол-5-іл]метил)окси]-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
227	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-([5-[2-(метилокси)феніл]-1,2,4-оксадіазол-3-іл]метил)окси]хіназолін-4-амін
228	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-([5-(4-метилфеніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]метил)окси]хіназолін-4-амін
229	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-([1-(фенілметил)-1H-імідазол-2-іл]метил)окси]хіназолін-4-амін
230	N-(3,4-дихлорфеніл)-7-([3-(2,6-дихлорфеніл)-5-метилізоксазол-4-іл]метил)окси]-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
231	N-(3,4-дихлорфеніл)-7-([6-фтор-4H-1,3-бензодіоксин-8-іл)метил]окси]-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
232	7-([3,5-дибромфеніл)метил]окси]-N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
233	N-(3,4-дихлорфеніл)-7-([2,6-дифторфеніл)метил]окси]-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
234	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-([3-[(піридин-2-ілсульфоніл)метил]-1,2,4-оксадіазол-5-іл]метил)окси]хіназолін-4-амін
235	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-([5-феніл-1,2,4-оксадіазол-3-іл]метил)окси]хіназолін-4-амін
236	7-([4-хлор-2-(трифторметил)хінолін-6-іл]метил)окси]-N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
237	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-([2-(1-метилпіролідін-2-іл)етил]окси]хіназолін-4-амін
238	N-(3,4-дихлорфеніл)-7-([5-(1-етилпіперидин-4-іл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]метил)окси]-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
239	N-(3,4-дихлорфеніл)-7-([5-(1-етилпіперидин-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]метил)окси]-6-(метилокси)хіназолін-4-амін

240	N-(3,4-дихлорфеніл)-7-([2-(диметиламіно)-1,3-тіазол-4-іл]метил)окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
241	N-(3,4-дихлорфеніл)-7-([4-етил-1,4-оксазепан-2-іл]метил)окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
242	N-(3,4-дихлорфеніл)-7-([2-(1-етилпіперидин-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]метил)окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
243	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-([3-[(2S)-піролідін-2-іл]-1,2,4-оксадіазол-5-іл]метил)окси)хіназолін-4-амін
244	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-([2-[(2S)-піролідін-2-іл]-1,3-тіазол-4-іл]метил)окси)хіназолін-4-амін
245	[4-([4-[(3,4-дихлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]окси)метил]-1,3-тіазол-2-іл]метилбензоат
246	[4-([4-[(3,4-дихлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]окси)метил]-1,3-тіазол-2-іл]метанол
247	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-([5-метил-4,5,6,7-тетрагідро[1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-іл]метил)окси)хіназолін-4-амін
248	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-([2-[(4S)-1,3-тіазолідін-4-іл]-1,3-тіазол-4-іл]метил)окси)хіназолін-4-амін
249	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-([2-піперидин-2-іл-1,3-тіазол-4-іл]метил)окси)хіназолін-4-амін
250	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-([2-(1-метилпіперидин-2-іл)-1,3-тіазол-4-іл]метил)окси)хіназолін-4-амін
251	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-([2-піперидин-3-іл-1,3-тіазол-4-іл]метил)окси)хіназолін-4-амін
252	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-([2-(1-метилпіперидин-3-іл)-1,3-тіазол-4-іл]метил)окси)хіназолін-4-амін
253	N-(3,4-дихлорфеніл)-7-([2-(1-етилпіперидин-2-іл)-1,3-тіазол-4-іл]метил)окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
254	N-(3,4-дихлорфеніл)-7-([2-(1-етилпіперидин-3-іл)-1,3-тіазол-4-іл]метил)окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
255	N-(3,4-дихлорфеніл)-7-([3-[(2S)-1-етилпіролідін-2-іл]-1,2,4-оксадіазол-5-іл]метил)окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
256	N-(3,4-дихлорфеніл)-7-([2-[(2S)-1-етилпіролідін-2-іл]-1,3-тіазол-4-іл]метил)окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
257	N-(3,4-дихлорфеніл)-7-([5-етил-4,5,6,7-тетрагідро[1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-2-іл]метил)окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
258	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-([4пропіл-1,4-оксазепан-2-іл]метил)окси)хіназолін-4-амін
259	7-([4-(циклопропілметил)-1,4-оксазепан-2-іл]метил)окси)-N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
260	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-([4-[2-(метилоксі)етил]-1,4-оксазепан-2-іл]метил)окси)хіназолін-4-амін
261	N-(3,4-дихлорфеніл)-7-([4-(1-метилетил)-1,4-оксазепан-2-іл]метил)окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
262	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-([2-піперазин-1-іл-1,3-тіазол-4-іл]метил)окси)хіназолін-4-амін
263	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-([5-піролідін-2-іл-1,2,4-оксадіазол-3-іл]метил)окси)хіназолін-4-амін
264	N-(3,4-дихлорфеніл)-7-([5-(1-етилпіролідін-2-іл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]метил)окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
265	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-([3-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]-1,2,4-оксадіазол-5-іл]метил)окси)хіназолін-4-амін
266	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-([2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]-1,3-тіазол-4-іл]метил)окси)хіназолін-4-амін
267	N-(3,4-дихлорфеніл)-7-([2-(4-етилпіперазин-1-іл)-1,3-тіазол-4-іл]метил)окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
268	N-(3,4-дихлорфеніл)-7-([1,4-диметилпіперазин-2-іл]метил)окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін

269	7-[[4-(циклопентилморфолін-2-іл)метил]окси]-N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
270	N-(3,4-дихлорфеніл)-7-([4-(1-метилетил)морфолін-2-іл]метил)окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
271	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-([4-(3-фенілпропіл)морфолін-2-іл]метил)окси)хіназолін-4-амін
272	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-([4-(2-(метилокси)етил)морфолін-2-іл]метил)окси)хіназолін-4-амін
273	етил 2-[2-([4-[(3,4-дихлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]окси}метил)морфолін-4-іл]пропаноат
274	N-(3,4-дихлорфеніл)-7-([4-гекс-5-ен-1-ілморфолін-2-іл)метил]окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
275	2-([2-([4-[(3,4-дихлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]окси}метил)морфолін-4-іл]етил)оксі)етанол
276	метил 3-[2-([4-[(3,4-дихлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]окси}метил)морфолін-4-іл]пропаноат
277	6-[2-([4-[(3,4-дихлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]окси}метил)морфолін-4-іл]гексанітрил
278	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-([4-(тетрагідро-2H-піран-2-ілметил)морфолін-2-іл]метил)окси)хіназолін-4-амін
279	4-[2-([4-[(3,4-дихлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]окси}метил)морфолін-4-іл]бутанітрил
280	N-(3,4-дихлорфеніл)-7-([4-[(4-фторфеніл)метил]морфолін-2-іл]метил)окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
281	метил 5-[2-([4-[(3,4-дихлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]окси}метил)морфолін-4-іл]пентаноат
282	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-([4-окт-7-ен-1-ілморфолін-2-іл]метил)окси)хіназолін-4-амін
283	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-([4-пропілморфолін-2-іл)метил]окси)хіназолін-4-амін
284	6-[2-([4-[(3,4-дихлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]окси}метил)морфолін-4-іл]гексан-1-ол
285	7-[[4-(ацетилморфолін-2-іл)метил]окси]-N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
286	7-([4-(циклопропілметил)морфолін-2-іл]метил)окси)-N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
287	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-([4-проп-2-ін-1-ілморфолін-2-іл]метил)окси)хіназолін-4-амін
288	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-([4-(піридин-4-ілморфолін-2-іл]метил)окси)хіназолін-4-амін
289	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-([4-(піридин-2-ілметил)морфолін-2-іл]метил)окси)хіназолін-4-амін
290	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-([4-пент-2-ин-1-ілморфолін-2-іл]метил)окси)хіназолін-4-амін
291	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-([2-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,3-тіазол-4-іл]метил)окси)хіназолін-4-амін
292	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-([5-(1-метилпіролідін-2-іл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]метил)окси)хіназолін-4-амін
293	N-(3-хлор-4-фторфеніл)-7-([4-(метилморфолін-2-іл)метил]окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
294	7-[[4-(бутил-1,4-оксазепан-2-іл)метил]окси]-N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
295	(3,4-дихлорфеніл)-7-(метилокси)-6-([4-(2-метилпропіл)-1,4-оксазепан-2-іл]метил)окси)хіназолін-4-амін
296	7-[[4-(ацетил-1-етилпіперазин-2-іл)метил]окси]-N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
297	(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-([4-пентил-1,4-оксазепан-2-іл)метил]окси)хіназолін-4-амін

298	(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-({[4-(тетрагідро-2Н-піран-2-ілметил)-1,4-оксазепан-2-іл]метил}окси)хіназолін-4-амін
299	(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-({[4-(3-тієнілметил)-1,4-оксазепан-2-іл]метил}окси)хіназолін-4-амін
300	N-[4-хлор-2,5-біс(метилокси)феніл]-7-({[4-(метилморфолін-2-іл)метил]окси}-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
301	N-(3-бром-2-метилфеніл)-7-({[4-(метилморфолін-2-іл)метил]окси}-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
302	7-({[4-(метилморфолін-2-іл)метил]окси}-6-(метилокси)-N-(3,4,5-трихлорфеніл)хіназолін-4-амін
303	N-(3-хлор-2-метилфеніл)-7-({[4-(метилморфолін-2-іл)метил]окси}-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
304	N-(3,4-дихлорфеніл)-7-({[4-(етанімідоіл-1,4-оксазепан-2-іл)метил]окси}-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
305	N-(4-бром-2-фторфеніл)-7-({[4-(метилморфолін-2-іл)метил]окси}-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
306	N-(5-хлор-2-фторфеніл)-7-({[4-(метилморфолін-2-іл)метил]окси}-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
307	N-(4-хлор-2-фторфеніл)-7-({[4-(метилморфолін-2-іл)метил]окси}-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
308	N-(2,4-дихлорфеніл)-7-({[4-(метилморфолін-2-іл)метил]окси}-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
309	N-(2,4-дибромфеніл)-7-({[4-(метилморфолін-2-іл)метил]окси}-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
310	7-({[4-(метилморфолін-2-іл)метил]окси}-6-(метилокси)-N-(2,3,4-трихлорфеніл)хіназолін-4-амін
311	N-(3,4-дихлорфеніл)-7-({[1-етил-4-метилпіперазин-2-іл)метил]окси}-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
312	N'-ціано-2-({[4-({[3,4-дихлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]окси}метил)морфолін-4-карбоксимідамід
313	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-({[2-(піролідін-1-ілметил)-1,3-тіазол-4-іл]метил}окси)хіназолін-4-амін
314	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-({[4-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)морфолін-2-іл]метил}окси)хіназолін-4-амін
315	N-(3,4-дихлорфеніл)-7-({[4-(2-етилбутил)морфолін-2-іл]метил}окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
316	7-({[4-(циклогексилметил)морфолін-2-іл]метил}окси)-N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
317	2-[2-({[4-({[3,4-дихлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]окси}метил)морфолін-4-іл]етанол
318	7-({[4-(бут-2-ин-1-ілморфолін-2-іл)метил]окси}-N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
319	7-({[4-(циклобутилморфолін-2-іл)метил]окси}-N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
320	N-(3,4-дихлорфеніл)-7-({[4-[2-(1,3-діоксолан-2-іл)етил]морфолін-2-іл]метил}окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
321	7-({[4-(2-циклогексилетил)морфолін-2-іл]метил}окси)-N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
322	N-(3,4-дихлорфеніл)-7-({[4-[2-(1,3-діоксан-2-іл)етил]морфолін-2-іл]метил}окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
323	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-({[4-(пент-4-ен-1-ілморфолін-2-іл)метил]окси}хіназолін-4-амін
324	N-(3,4-дихлорфеніл)-7-({[4-[(2R)-2-метилбутил]морфолін-2-іл]метил}окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
325	N-(3,4-дихлорфеніл)-7-({[4-(4-фторбутил)морфолін-2-іл]метил}окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
326	3-[2-({[4-({[3,4-дихлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]окси}метил)морфолін-4-іл]бутан-2-он

327	1-[2-({[4-[(3,4-дихлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]окси}метил)морфолін-4-іл]бутан-2-он
328	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-({[4-пентилморфолін-2-іл]метил]окси}хіназолін-4-амін
329	N-(3,4-дихлорфеніл)-7-({[4-гексилморфолін-2-іл]метил]окси}-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
330	N-(3,4-дихлорфеніл)-7-({[4-гептилморфолін-2-іл]метил]окси}-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
331	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-({[4-октилморфолін-2-іл]метил]окси}хіназолін-4-амін
332	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-({[4-(2-фенілетил)морфолін-2-іл]метил]окси}хіназолін-4-амін
333	7-({[4-бутилморфолін-2-іл]метил]окси}-N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
334	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-({[4-проп-2-ен-1-ілморфолін-2-іл]метил]окси}хіназолін-4-амін
335	2-[2-({[4-[(3,4-дихлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]окси}метил)морфолін-4-іл]-1-фенілетанон
336	N-(3,4-дихлорфеніл)-7-({[4-(2-фторетил)морфолін-2-іл]метил]окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
337	N-(3,4-дихлорфеніл)-7-({[4-(3-метилбут-2-ен-1-іл)морфолін-2-іл]метил]окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
338	7-({[4-[(2E)-3-бромпроп-2-ен-1-іл]морфолін-2-іл]метил]окси}-N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
339	2-[2-({[4-[(3,4-дихлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]окси}метил)морфолін-4-іл]ацетамід
340	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-({[4-[3-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)пропіл]-1,4-оксазепан-2-іл]метил]окси}хіназолін-4-амін
341	N-(3,4-дихлорфеніл)-7-({[4-(3-метилбутил)-1,4-оксазепан-2-іл]метил]окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
342	7-({[4-(циклогексилметил)-1,4-оксазепан-2-іл]метил]окси)-4-[(3,4-дихлорфеніл)метил]-6-(метилокси)хіназолін
343	7-({[4-(2-циклогексилетил)-1,4-оксазепан-2-іл]метил]окси)-4-[(3,4-дихлорфеніл)метил]-6-(метилокси)хіназолін
345	N-(3,4-дихлорфеніл)-7-({[4-(2-етилбутил)-1,4-оксазепан-2-іл]метил]окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
346	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-({[4-(метилсульфоніл)-1,4-оксазепан-2-іл]метил]окси}хіназолін-4-амін
347	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-({[4-(1-метилпіперидин-4-іл)морфолін-2-іл]метил]окси}хіназолін-4-амін
348	N-(3-хлор-2-фторфеніл)-7-({[4-(метилморфолін-2-іл)метил]окси}-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
349	N'-ціано-2-({[4-[(3,4-дихлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]окси}метил)-1,4-оксазепан-4-карбоксимідамід
350	N-(3-бром-4-метилфеніл)-7-({[4-(метилморфолін-2-іл)метил]окси}-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
351	N-(3,4-дихлорфеніл)-7-({[1,4-діетилпіперазин-2-іл]метил]окси}-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
352	4-({[4-[(4-бром-2-фторфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]окси}метил)-N'-ціанопіперидин-1-карбоксимідамід
353	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-({[4-(метилсульфоніл)морфолін-2-іл]метил]окси}хіназолін-4-амін
354	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-({[4-((фенілметил)сульфоніл)морфолін-2-іл]метил]окси}хіназолін-4-амін
355	N-(3,4-дихлорфеніл)-7-({[4-[(4-фторфеніл)сульфоніл]морфолін-2-іл]метил]окси}-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
356	N-(3,4-дихлорфеніл)-7-({[4-(етилсульфоніл)морфолін-2-іл]метил]окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін

357	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-({4-(фенілсульфоніл)морфолін-2-іл}метил)окси]хіназолін-4-амін
358	7-({4-[(3-хлорпропіл)сульфоніл]морфолін-2-іл}метил)окси]-N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
359	7-({4-(бутилсульфоніл)морфолін-2-іл}метил)окси]-N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
360	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-({4-[(4-метилфеніл)сульфоніл]морфолін-2-іл}метил)окси]хіназолін-4-амін
361	N-(3,4-дихлорфеніл)-7-({4-[(3,5-диметилізоксазол-4-іл)карбоніл]морфолін-2-іл}метил)окси]-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
362	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-({4-[(3-(метилокси)феніл]ацетил}морфолін-2-іл}метил)окси]хіназолін-4-амін
363	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-({4-(2-метилпентаноїл)морфолін-2-іл}метил)окси]хіназолін-4-амін
364	7-({4-[(4-бутилфеніл)карбоніл]морфолін-2-іл}метил)окси]-N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
365	7-({4-[(4-хлорфеніл)ацетил]морфолін-2-іл}метил)окси]-N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
366	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-({4-(2пропілпентаноїл)морфолін-2-іл}метил)окси]хіназолін-4-амін
367	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-({4-(4-метилпентаноїл)морфолін-2-іл}метил)окси]хіназолін-4-амін
368	N-(3,4-дихлорфеніл)-7-({4-[(2,5-дифторфеніл)карбоніл]морфолін-2-іл}метил)окси]-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
369	7-({4-(циклопентилкарбоніл)морфолін-2-іл}метил)окси]-N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
370	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-({4-(2-фенілбутаноїл)морфолін-2-іл}метил)окси]хіназолін-4-амін
371	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-({4-[(2,3,6-трифторфеніл)карбоніл]морфолін-2-іл}метил)окси]хіназолін-4-амін
372	N-(3,4-дихлорфеніл)-7-({4-(фуран-3-ілкарбоніл)морфолін-2-іл}метил)окси]-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
373	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-({4-пропаноїлморфолін-2-іл}метил)окси]хіназолін-4-амін
374	N-(3,4-дихлорфеніл)-7-({4-(гексаноїлморфолін-2-іл}метил)окси]-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
375	N-(3,4-дихлорфеніл)-7-({4-(2-етилгексаноїл)морфолін-2-іл}метил)окси]-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
376	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-({4-(3-фенілпропаноїл)морфолін-2-іл}метил)окси]хіназолін-4-амін
377	N-(3,4-дихлорфеніл)-7-({4-(2,2-диметилпропаноїл)морфолін-2-іл}метил)окси]-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
378	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-({4-(нафталін-1-ілкарбоніл)морфолін-2-іл}метил)окси]хіназолін-4-амін
379	7-({4-[(2-хлорпіридин-3-іл)карбоніл]морфолін-2-іл}метил)окси]-N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
380	7-({4-[(6-хлорпіридин-3-іл)карбоніл]морфолін-2-іл}метил)окси]-N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
381	7-({4-(1,3-бензодіоксол-5-ілкарбоніл)морфолін-2-іл}метил)окси]-N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
382	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-[(1-метилетил)окси]-7-[(морфолін-2-ілметил)окси]хіназолін-4-амін
383	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-[[2-(метилоксі)етил]окси]-7-[(морфолін-2-ілметил)окси]хіназолін-4-амін
384	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(етилокси)-7-[(морфолін-2-ілметил)окси]хіназолін-4-амін
385	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(етилокси)-7-({4-метилморфолін-2-іл}метил)окси]хіназолін-4-амін
386	N-(4-бром-2-метилфеніл)-7-({4-метилморфолін-2-іл}метил)окси]-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
387	N-(4-хлор-3-метилфеніл)-7-({4-метилморфолін-2-іл}метил)окси]-6-(метилокси)хіназолін-4-амін

388	N'-ціано-2-([4-[(3,4-дихлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]окси)метил)-N-метилморфолін-4-карбоксимідамід
389	N-(4-бром-3-хлорфеніл)-7-[[4-(метилморфолін-2-іл)метил]окси]-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
390	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-[(1-метилетил)окси]-7-[[4-(метилморфолін-2-іл)метил]окси]хіназолін-4-амін
391	N-(3,4-дихлорфеніл)-7-[[4-(метилморфолін-2-іл)метил]окси]-6-[[2-(метилокси)етил]окси]хіназолін-4-амін
392	N-(4-бром-2-хлорфеніл)-7-[[4-(метилморфолін-2-іл)метил]окси]-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
393	7-[[4-ацетил-1,4-оксазепан-2-іл)метил]окси]-N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
394	4-[(3,4-дихлорфеніл)аміно]-7-[[4-(метилморфолін-2-іл)метил]окси]хіназолін-6-ол
395	N-(3-бром-4-хлорфеніл)-7-[[4-(метилморфолін-2-іл)метил]окси]-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
396	3-[2-([4-[(3,4-дихлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]окси)метил]морфолін-4-іл]-3-оксопропанова кислота
397	метил 4-[2-([4-[(3,4-дихлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]окси)метил]морфолін-4-іл]-4-оксобутаноат
398	N-(3,4-дихлорфеніл)-7-[[4-(метилморфолін-3-іл)метил]окси]-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
399	N-(3-бром-2-хлорфеніл)-7-[[4-(метилморфолін-2-іл)метил]окси]-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
400	N'-ціано-2-([4-[(3,4-дихлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]окси)метил)-N-[2-(метилокси)етил]морфолін-4-карбоксимідамід
401	N'-ціано-2-([4-[(3,4-дихлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]окси)метил)-N-етилморфолін-4-карбоксимідамід
402	[(1E)-[2-([4-[(3,4-дихлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]окси)метил]морфолін-4-іл](піперидин-1-іл)метиліден]ціанамід
403	[(1E)-[2-([4-[(3,4-дихлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]окси)метил]морфолін-4-іл](піролідин-1-іл)метиліден]ціанамід
404	[(1E)-[2-([4-[(3,4-дихлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]окси)метил]морфолін-4-іл](4-метилпіперазин-1-іл)метиліден]ціанамід
405	N-(3,4-дихлорфеніл)-7-[[6-етил-4,6-диметилморфолін-2-іл)метил]окси]-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
406	N-(4-бром-3-метилфеніл)-7-[[4-(метилморфолін-2-іл)метил]окси]-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
407	N-(3,4-дихлорфеніл)-7-[[6,6-диметилморфолін-2-іл)метил]окси]-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
408	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-[[4,6,6-триметилморфолін-2-іл)метил]окси]хіназолін-4-амін
409	N-(3,4-дихлорфеніл)-7-[[2-(5,5-диметилморфолін-2-іл)етил]окси]-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
410	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-[[2-(4,5,5-триметилморфолін-2-іл)етил]окси]хіназолін-4-амін
411	1,1-диметилетил 2-(2-([4-[(3,4-дихлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]окси)етил)-5,5-диметилморфолін-4-карбоксилат
412	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-[[4,5,5-триметилморфолін-2-іл)метил]окси]хіназолін-4-амін
413	N-(4-бром-2,3-дихлорфеніл)-7-[[4-(метилморфолін-2-іл)метил]окси]-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
414	N-(4,5-дихлор-2-фторфеніл)-7-[[4-(метилморфолін-2-іл)метил]окси]-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
415	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-[[2-(4,6,6-триметилморфолін-2-іл)етил]окси]хіназолін-4-амін
416	N-(4-бром-2,3-дифторфеніл)-7-[[4-(метилморфолін-2-іл)метил]окси]-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
417	N-(4-бром-2,5-дифторфеніл)-7-[[4-(метилморфолін-2-іл)метил]окси]-6-(метилокси)хіназолін-4-амін

418	N-(4-бром-3,5-дифторфеніл)-7-[[4-(метилморфолін-2-іл)метил]окси]-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
419	N-(3,4-дихлор-2-метилфеніл)-7-[[4-(метилморфолін-2-іл)метил]окси]-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
420	N-(3,4-дихлорфеніл)-7-([[(2R,5S,6S)-5,6-диметилморфолін-2-іл]метил]окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
421	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-([[(2R,5S,6S)-4,5,6-триметилморфолін-2-іл]метил]окси)хіназолін-4-амін
422	N-(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-([[(2S,5S,6S)-4,5,6-триметилморфолін-2-іл]метил]окси)хіназолін-4-амін
423	N-(4-бром-3-хлор-2-метилфеніл)-7-[[4-(метилморфолін-2-іл)метил]окси]-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
424	N-(4-бром-5-хлор-2-фторфеніл)-7-[[4-(метилморфолін-2-іл)метил]окси]-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
425	N-(4-бром-3-хлор-2-фторфеніл)-7-[[4-(метилморфолін-2-іл)метил]окси]-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
426	N-(3,4-дихлор-2-фторфеніл)-7-[[4-(метилморфолін-2-іл)метил]окси]-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
427	N-(3-хлор-2,4-дифторфеніл)-7-[[4-(метилморфолін-2-іл)метил]окси]-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
428	N-(2,3-дихлор-4-метилфеніл)-7-[[4-(метилморфолін-2-іл)метил]окси]-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
429	6-([4-[(3,4-дихлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]окси)метил]-3,3,4-триметилморфолін-2-он
430	N-(4-бром-2,3-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-[[4,5,5-триметилморфолін-2-іл]метил]окси]хіназолін-4-амін
431	N-(4-бром-5-хлор-2-фторфеніл)-6-(метилокси)-7-[[4,5,5-триметилморфолін-2-іл]метил]окси]хіназолін-4-амін
432	N-(4,5-дихлор-2-фторфеніл)-6-(метилокси)-7-[[4,5,5-триметилморфолін-2-іл]метил]окси]хіназолін-4-амін
433	N-(3,4-дихлор-2-фторфеніл)-6-(метилокси)-7-[[4,5,5-триметилморфолін-2-іл]метил]окси]хіназолін-4-амін
434	N-(4-бром-3-хлор-2-фторфеніл)-6-(метилокси)-7-[[4,5,5-триметилморфолін-2-іл]метил]окси]хіназолін-4-амін
435	N-(3-хлор-2,4-дифторфеніл)-6-(метилокси)-7-[[4,5,5-триметилморфолін-2-іл]метил]окси]хіназолін-4-амін
436	(6S)-6-([4-[(4-бром-3-хлор-2-фторфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]окси)метил]-4-метилпіперазин-2-он
437	(6S)-6-([4-[(3,4-дихлор-2-фторфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]окси)метил]-4-метилпіперазин-2-он
438	(6S)-6-([4-[(4-бром-3-хлор-2-фторфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]окси)метил]-1,4-диметилпіперазин-2-он
439	(6S)-6-([4-[(3,4-дихлор-2-фторфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]окси)метил]-1,4-диметилпіперазин-2-он
440	N-(4-бром-3-хлорфеніл)-7-[[3a',4R,6'S,6a')-2,2-диметилтетрагідропіро[1,3-діоксалан-4,3'-фура[3,2-b]фуран]-6'-іл]окси]-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
441	1,4:3,6-діангідро-2-O-[4-[(4-бром-3-хлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-5-O-метил-5-C-[(метилокси)метил]-L-глюцитол
442	1,4:3,6-діангідро-2-O-[4-[(4-бром-3-хлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-5-O-(метилсульфоніл)-L-глюцитол
443	1,4:3,6-діангідро-2-O-[4-[(4-бром-3-хлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-L-глюцитол
444	1,4:3,6-діангідро-2-O-[4-[(4-бром-3-хлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-5-S-метил-5-тіо-D-ідитол
445	1,4:3,6-діангідро-5-O-[4-[(4-бром-3-хлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-2-дезоксид-2-морфолін-4-іл-D-ідитол
446	1,4:3,6-діангідро-5-O-[4-[(4-бром-3-хлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-2-дезоксид-2-(4-метилпіперазин-1-іл)-D-ідитол

447	1,4:3,6-діангідро-5-О-[4-[(4-бром-3-хлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-2-дезоксид-2-піролідін-1-іл-D-ідитол
448	2-О-ацетил-1,4:3,6-діангідро-5-О-[4-[(4-бром-3-хлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-D-ідитол
449	1,4:3,6-діангідро-2-О-[4-[(4-бром-3-хлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-D-ідитол
450	1,4:3,6-діангідро-5-О-[4-[(4-бром-3-хлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-2-дезоксид-2-(метилсульфоніл)-D-ідитол
451	2-аміно-1,4:3,6-діангідро-5-О-[4-[(4-бром-3-хлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-2-дезоксид-D-ідитол
452	1,4:3,6-діангідро-5-О-[4-[(4-бром-3-хлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-2-дезоксид-2-(диметиламіно)-D-ідитол
453	1,4:3,6-діангідро-5-О-[4-[(4-бром-3-хлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-2-дезоксид-2-(діетиламіно)-D-ідитол
454	1,4:3,6-діангідро-5-О-[4-[(4-бром-3-хлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-2-дезоксид-2-піперидин-1-іл-D-ідитол
455	2-(ацетиламіно)-1,4:3,6-діангідро-5-О-[4-[(4-бром-3-хлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-2-дезоксид-D-ідитол
456	1,4:3,6-діангідро-2-О-[4-[(4-бром-3-хлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-5-О-метил-5-С-(трифторметил)-L-глюцитол
457	1,4:3,6-діангідро-5-О-[4-[(4-бром-3-хлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-2-дезоксид-2-[(метилсульфоніл)аміно]-D-ідитол
458	N-(4-бром-3-хлорфеніл)-6-(метилокси)-7-[(1-метилпіролідін-3-іл)окси]хіназолін-4-амін
459	N-(4-бром-3-хлорфеніл)-6-(метилокси)-7-[(3R)-тетрагідрофуран-3-ілокси]хіназолін-4-амін
460	N-(4-бром-3-хлорфеніл)-6-(метилокси)-7-[(3S, 4R)-4-(метилокси)тетрагідрофуран-3-ілокси]хіназолін-4-амін
461	1,4:3,6-діангідро-2-дезоксид-2-фтор-5-О-(6-(метилокси)-4-[[4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]аміно]хіназолін-7-іл)-D-ідитол
462	1,4:3,6-діангідро-2-дезоксид-2-фтор-5-О-[4-[[3-фтор-4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-D-ідитол
463	1,4:3,6-діангідро-2-дезоксид-5-О-[4-[[2,3-дихлор-4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-2-фтор-D-ідитол
464	1,4:3,6-діангідро-2-дезоксид-5-О-[4-[[3,4-дихлор-2-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-2-фтор-D-ідитол
465	1,4:3,6-діангідро-2-О-[4-[(4-бром-3-хлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-5-С-(трифторметил)-D-глюцитол
466	(3,4-дихлорфеніл)-6-(метилокси)-7-([4-(тетрагідрофуран-2-ілметил)-1,4-оксазепан-2-іл]метил)окси]хіназолін-4-амін
467	N-(3,4-дихлор-2-фторфеніл)-7-([[(3а,5г,6а)-2-метилоктагідроциклопента[с]пірол-5-іл]метил]окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
468	N-(4-бром-3-хлор-2-фторфеніл)-7-([[(3а,5г,6а)-2-метилоктагідроциклопента[с]пірол-5-іл]метил]окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
469	N-(3-хлор-2,4-дифторфеніл)-7-([[(3а,5г,6а)-2-метилоктагідроциклопента[с]пірол-5-іл]метил]окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
470	N-(4,5-дихлор-2-фторфеніл)-7-([[(3а,5г,6а)-2-метилоктагідроциклопента[с]пірол-5-іл]метил]окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
471	N-(4-бром-5-хлор-2-фторфеніл)-7-([[(3а,5г,6а)-2-метилоктагідроциклопента[с]пірол-5-іл]метил]окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
472	N-(4-бром-2,3-дихлорфеніл)-7-([[(3а,5г,6а)-2-метилоктагідроциклопента[с]пірол-5-іл]метил]окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
473	N-(3,4-дихлорфеніл)-7-([[(3а,5г,6а)-2-метилоктагідроциклопента[с]пірол-5-іл]метил]окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
474	N-(3,4-дихлорфеніл)-7-[(2-[(3-ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]аміно)етил]окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
475	N-(3,4-дихлорфеніл)-7-[(2-[(3-ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]етил)окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
476	N-(3,4-дихлорфеніл)-7-([[(3-ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]метил]окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін

477	N-(3,4-дихлорфеніл)-7-[[3-екзо]-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]окси}-6-(метилокси)хіназолін-4-амін
478	1,4:3,6-діангідро-5-О-[4-[(3,4-дихлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-2-О-метил-D-глюцитол
479	1,4:3,6-діангідро-5-О-[4-[(3-хлор-2-фторфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-2-дезоксид-2-фтор-L-ідитол
480	1,4:3,6-діангідро-2-О-[4-[(4-бром-3-хлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-5-О-(метилсульфоніл)-D-глюцитол
481	1,4:3,6-діангідро-2-О-[4-[(4-бром-3-хлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-D-глюцитол
482	1,4:3,6-діангідро-2-О-[4-[(4-бром-3-хлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-5-S-метил-5-тіо-L-ідитол
483	1,4:3,6-діангідро-5-О-[4-[(4-бром-3-хлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-2-дезоксид-2-морфолін-4-іл-L-ідитол
484	1,4:3,6-діангідро-5-О-[4-[(4-бром-3-хлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-2-дезоксид-2-(4-метилпіперазин-1-іл)-L-ідитол
485	1,4:3,6-діангідро-5-О-[4-[(4-бром-3-хлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-2-дезоксид-2-піролідін-1-іл-L-ідитол
486	2-О-ацетил-1,4:3,6-діангідро-5-О-[4-[(4-бром-3-хлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-L-ідитол
487	1,4:3,6-діангідро-2-О-[4-[(4-бром-3-хлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-L-ідитол
488	1,4:3,6-діангідро-5-О-[4-[(4-бром-3-хлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-2-дезоксид-2-(метилсульфоніл)-L-ідитол
489	2-аміно-1,4:3,6-діангідро-5-О-[4-[(4-бром-3-хлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-2-дезоксид-L-ідитол
490	1,4:3,6-діангідро-5-О-[4-[(4-бром-3-хлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-2-дезоксид-2-(диметиламіно)-L-ідитол
491	1,4:3,6-діангідро-5-О-[4-[(4-бром-3-хлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-2-дезоксид-2-(діетиламіно)-L-ідитол
492	1,4:3,6-діангідро-5-О-[4-[(4-бром-3-хлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-2-дезоксид-2-піперидин-1-іл-L-ідитол
493	2-(ацетиламіно)-1,4:3,6-діангідро-5-О-[4-[(4-бром-3-хлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-2-дезоксид-L-ідитол
494	1,4:3,6-діангідро-2-О-[4-[(4-бром-3-хлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-5-О-метил-5-С-(трифторметил)-D-глюцитол
495	1,4:3,6-діангідро-5-О-[4-[(4-бром-3-хлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-2-дезоксид-2-[(метилсульфоніл)аміно]-L-ідитол
496	1,4:3,6-діангідро-2-дезоксид-2-фтор-5-О-(6-(метилокси)-4-[[4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]аміно]хіназолін-7-іл)-L-ідитол
497	1,4:3,6-діангідро-2-дезоксид-2-фтор-5-О-[4-[[3-фтор-4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-L-ідитол
498	1,4:3,6-діангідро-2-дезоксид-5-О-[4-[[2,3-дихлор-4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-2-фтор-L-ідитол
499	1,4:3,6-діангідро-2-дезоксид-5-О-[4-[[3,4-дихлор-2-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-2-фтор-L-ідитол
500	1,4:3,6-діангідро-5-О-[4-[(3,4-дихлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-2-О-метил-D-глюцитол
501	1,4:3,6-діангідро-2-О-[4-[(4-бром-3-хлорфеніл)аміно]-6-(метилокси)хіназолін-7-іл]-5-О-метил-L-глюцитол

Таблиця 5а

Типові інгібітори IGF-1R

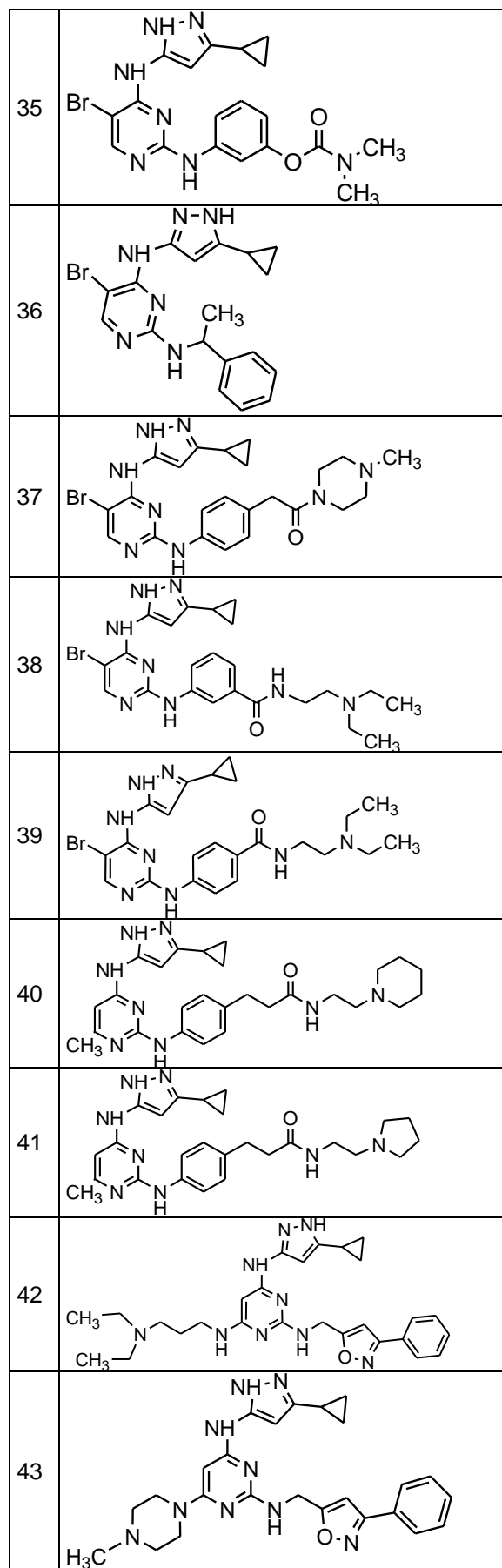
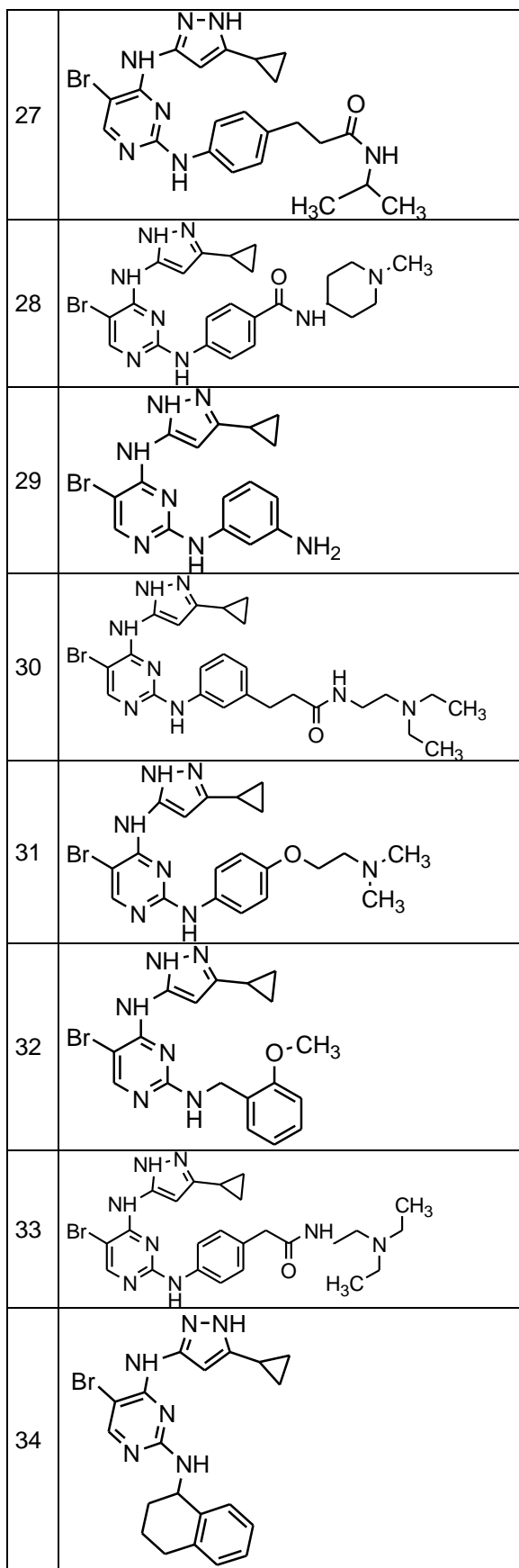
5 Сполуки, представлені в таблиці 5а, можуть бути виготовлені у вигляді їх фармацевтично прийнятних солей, сольватів, гідратів й/або ізомерів. Будь-яка комбінація таких солей, сольватів, гідратів, ізомерів сполук, представлених у таблиці 5а, може бути використана для практичного застосування винаходу.

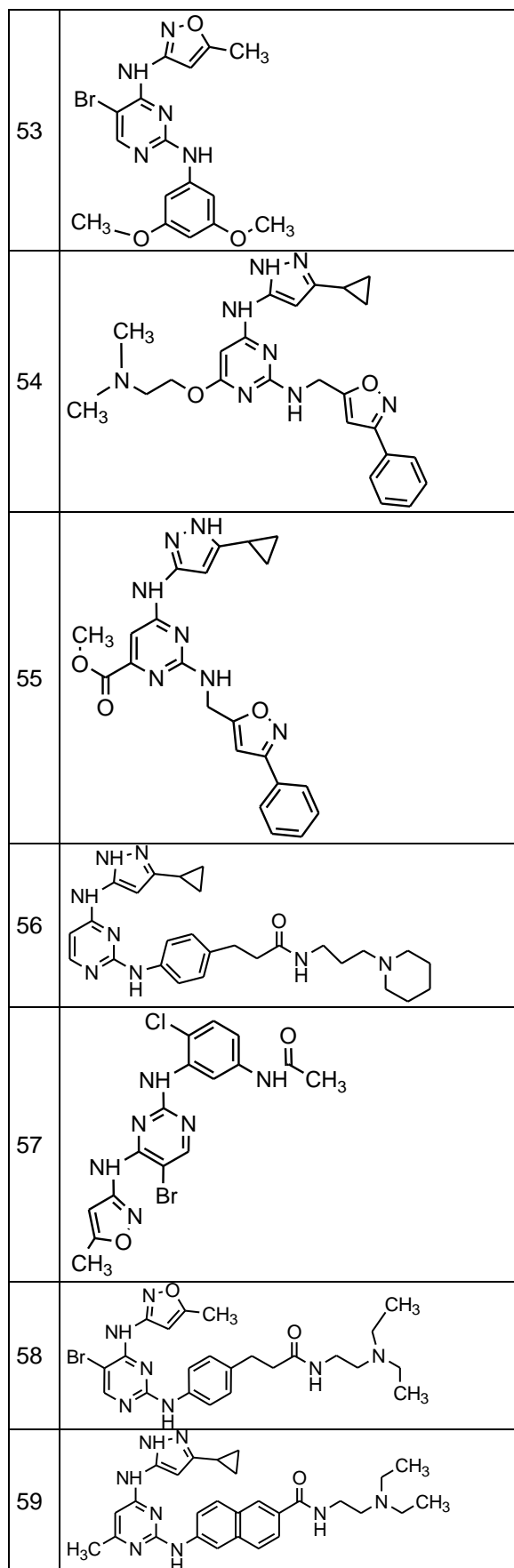
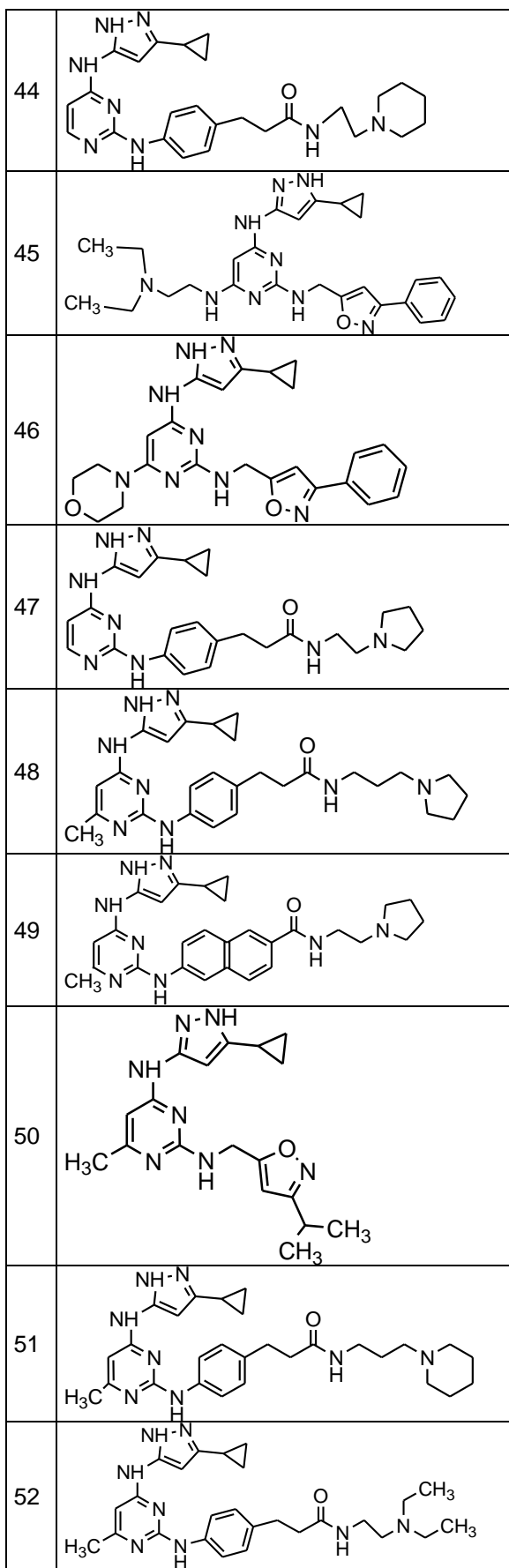
Таблица 5а

№	Структура
1	
2	
3	
4	
5	
6	

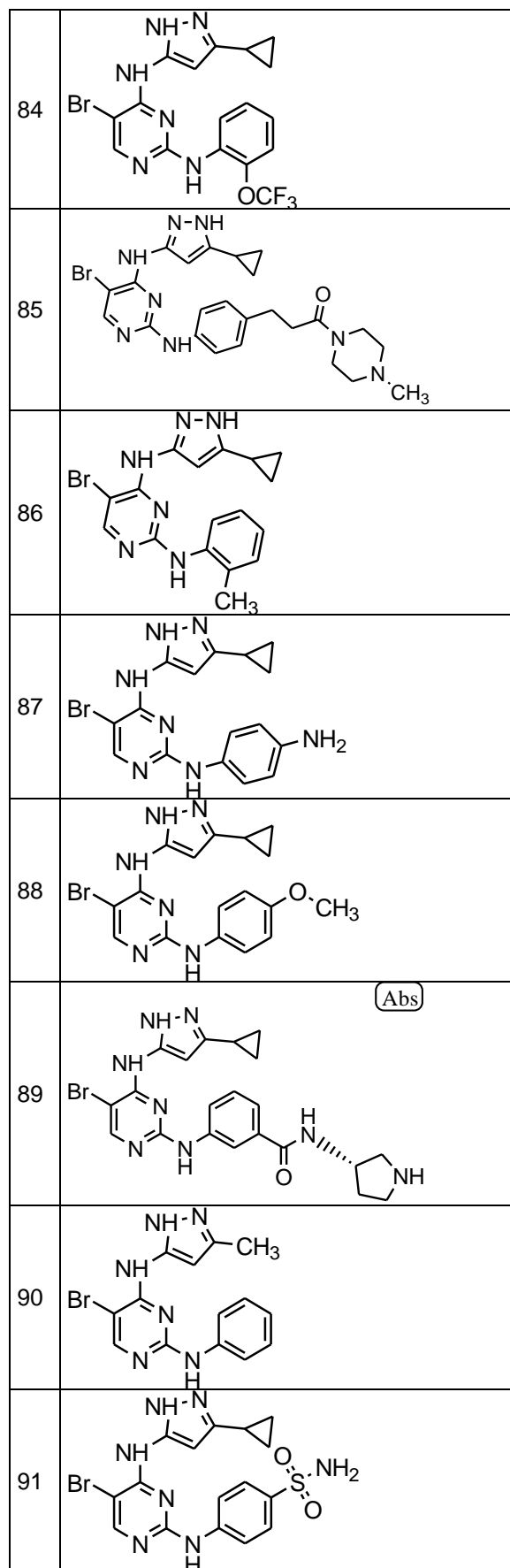
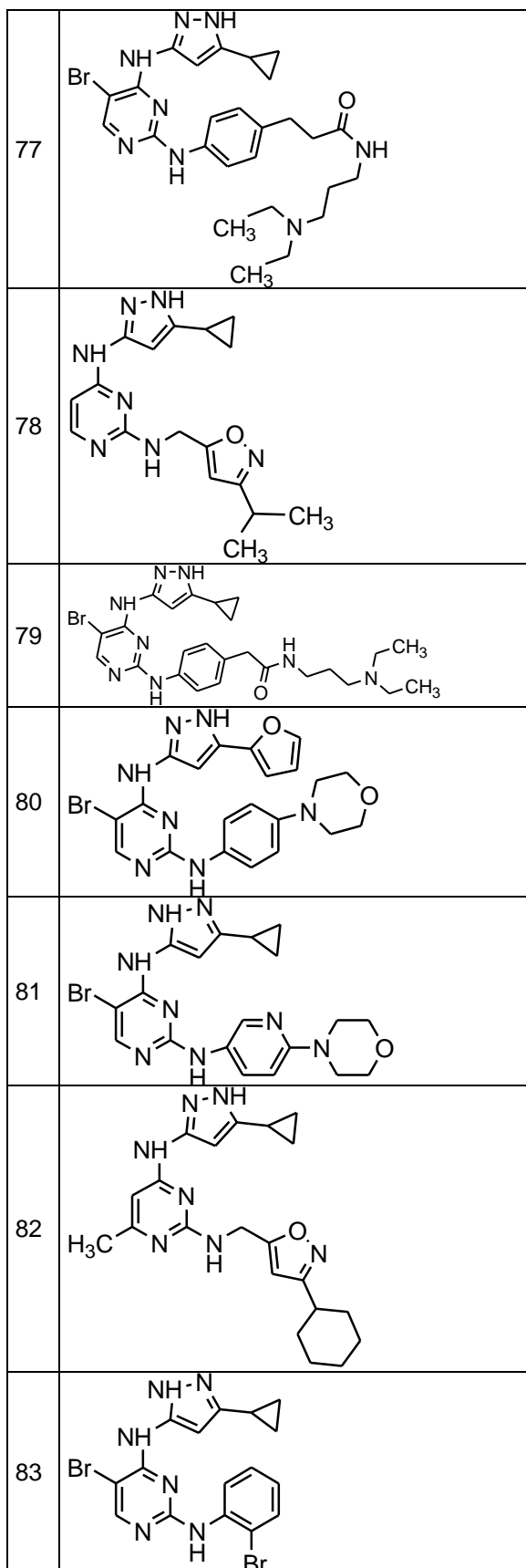
7	
8	
9	
10	
11	
12	

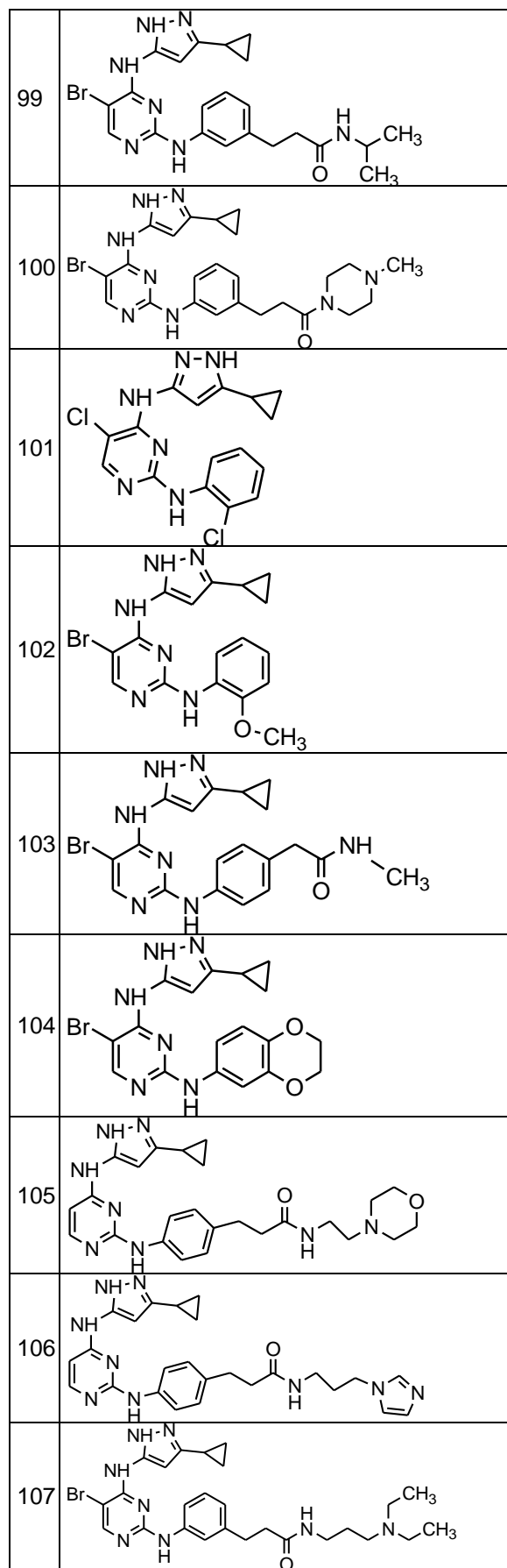
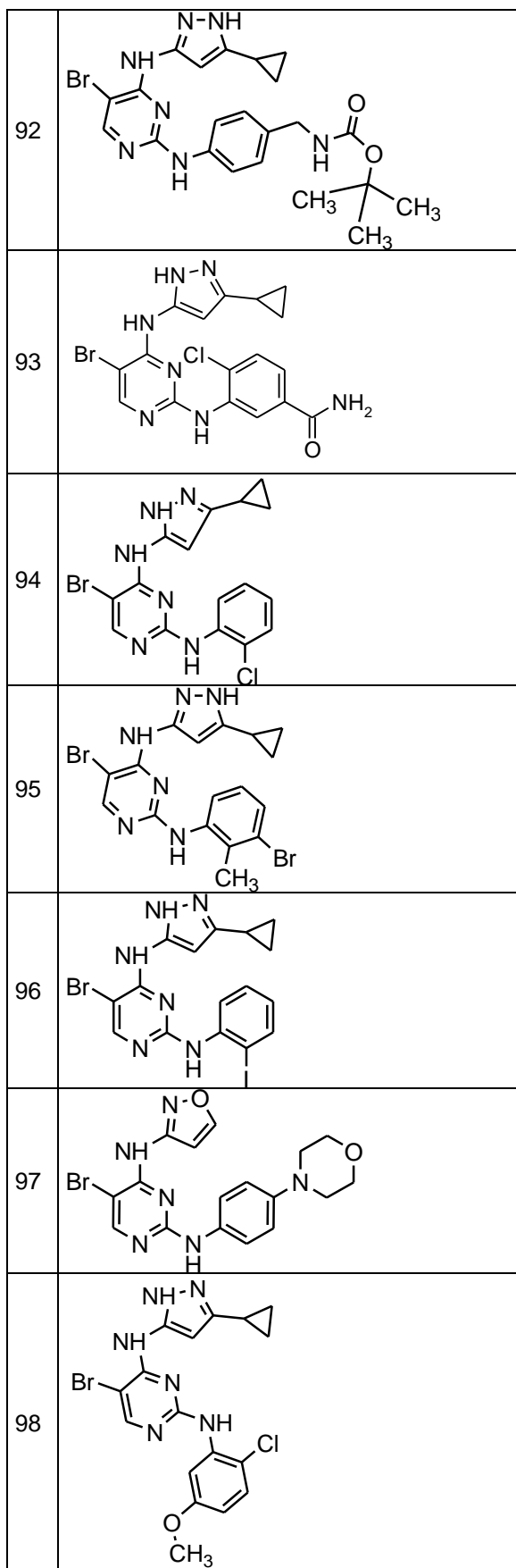
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	
26	

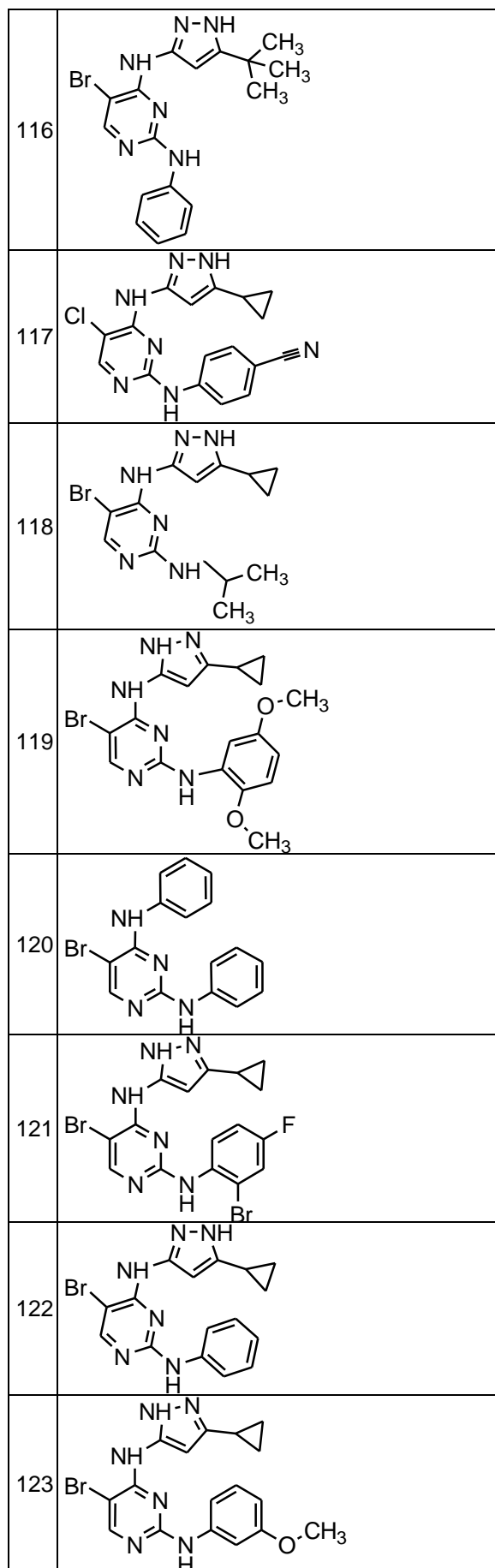
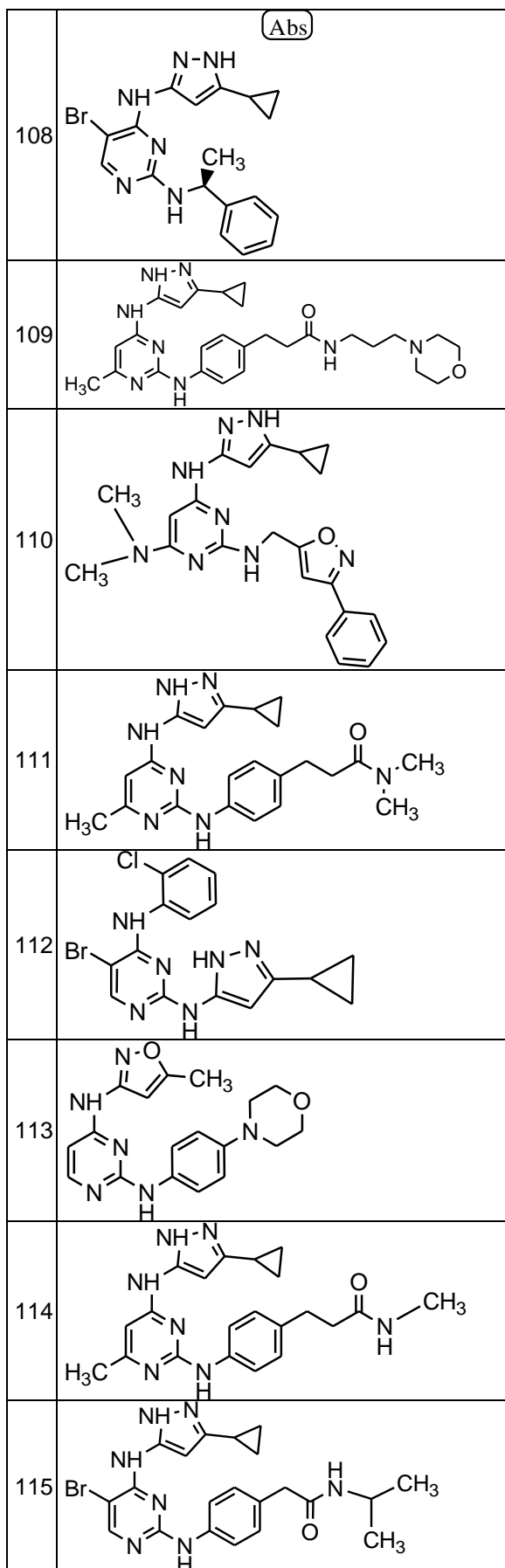


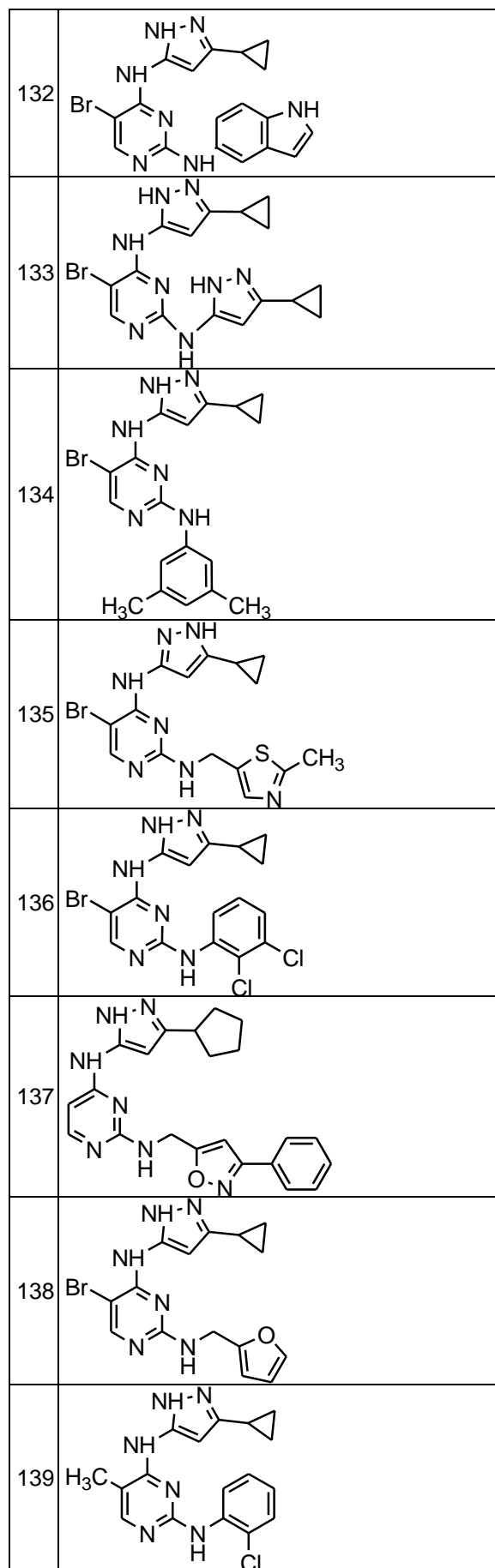
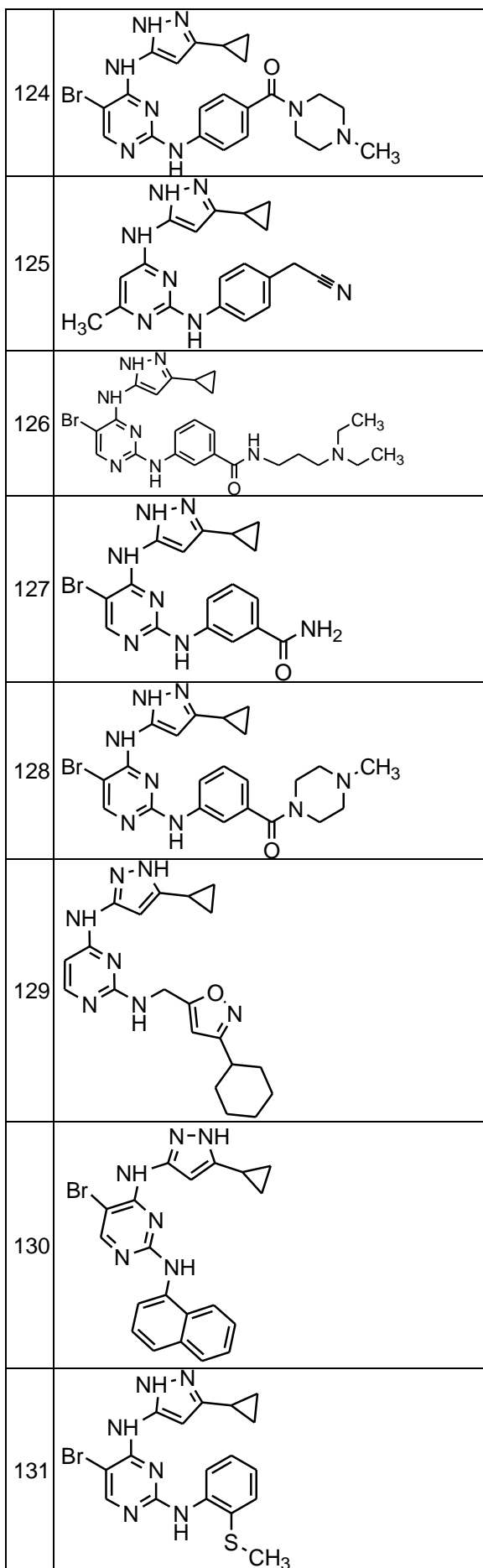


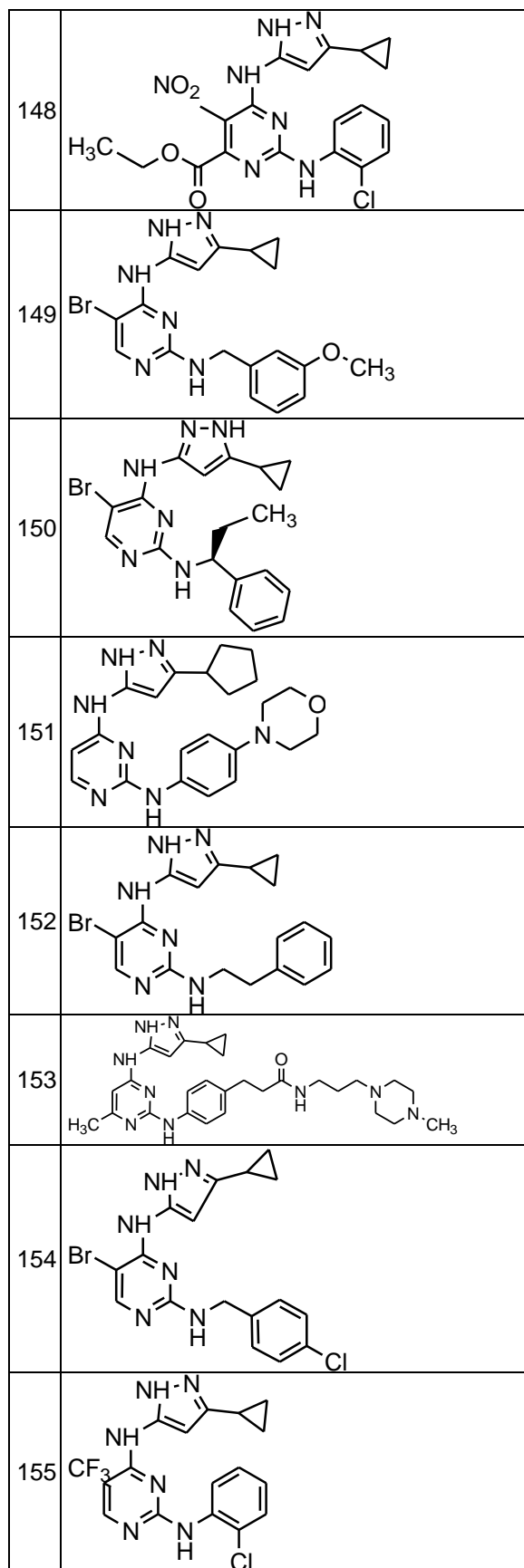
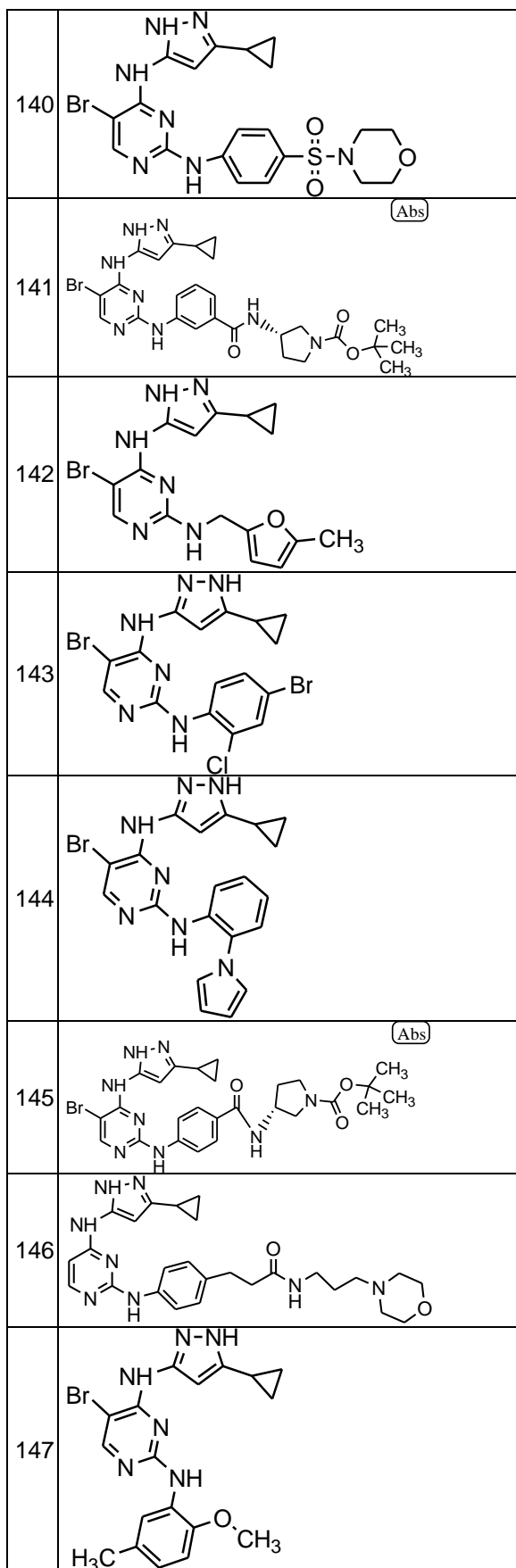
60		68	
61		69	
62		70	
63		71	
64		72	
65		73	
66		74	
67		75	
		76	

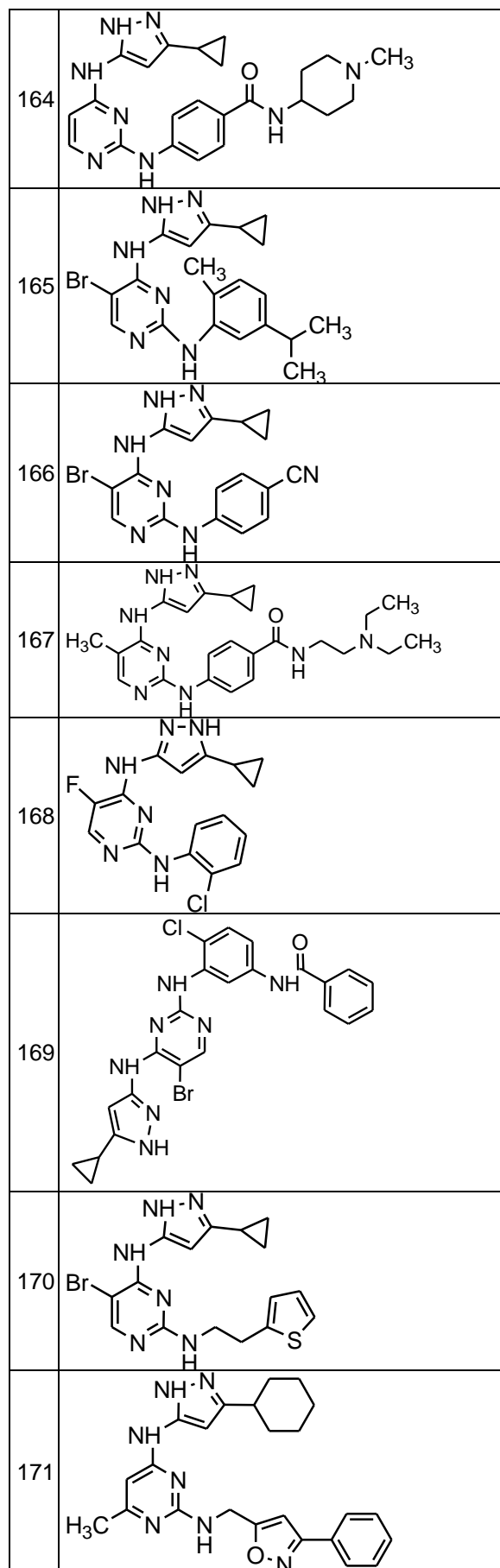
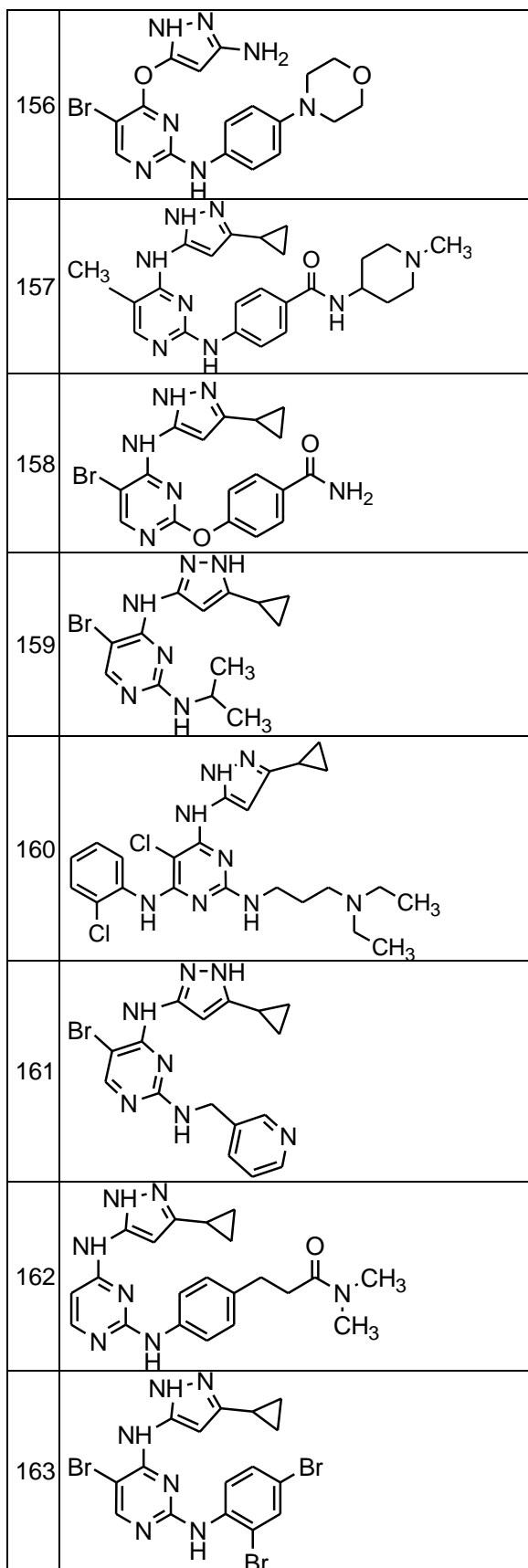


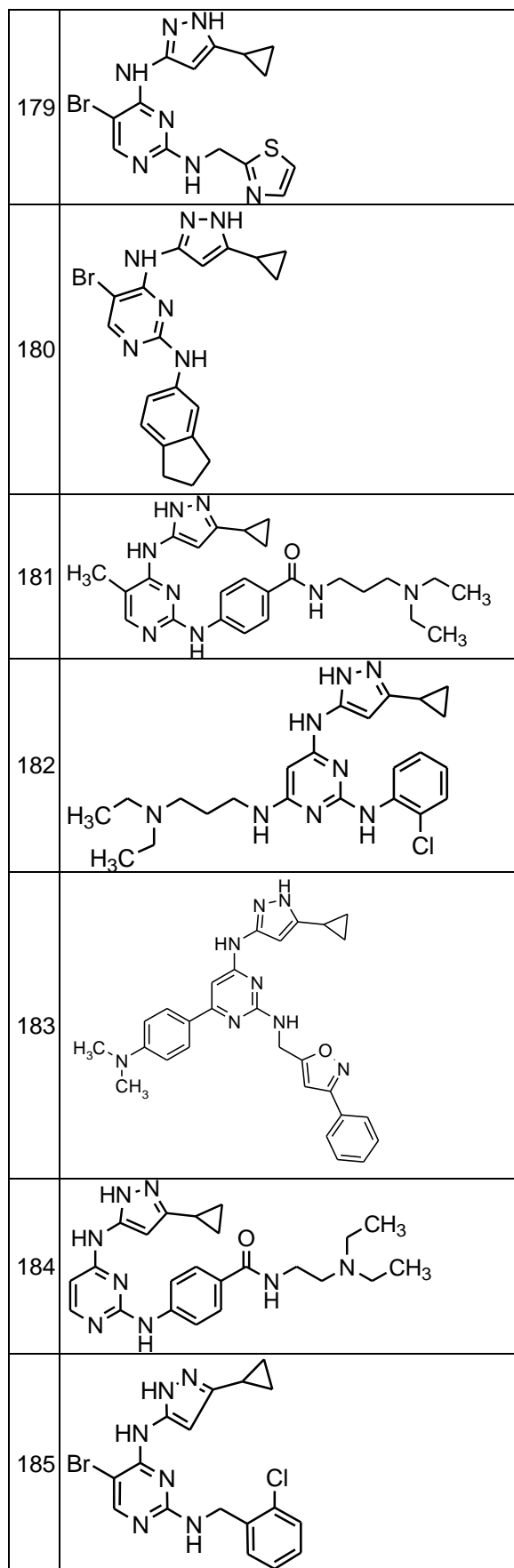
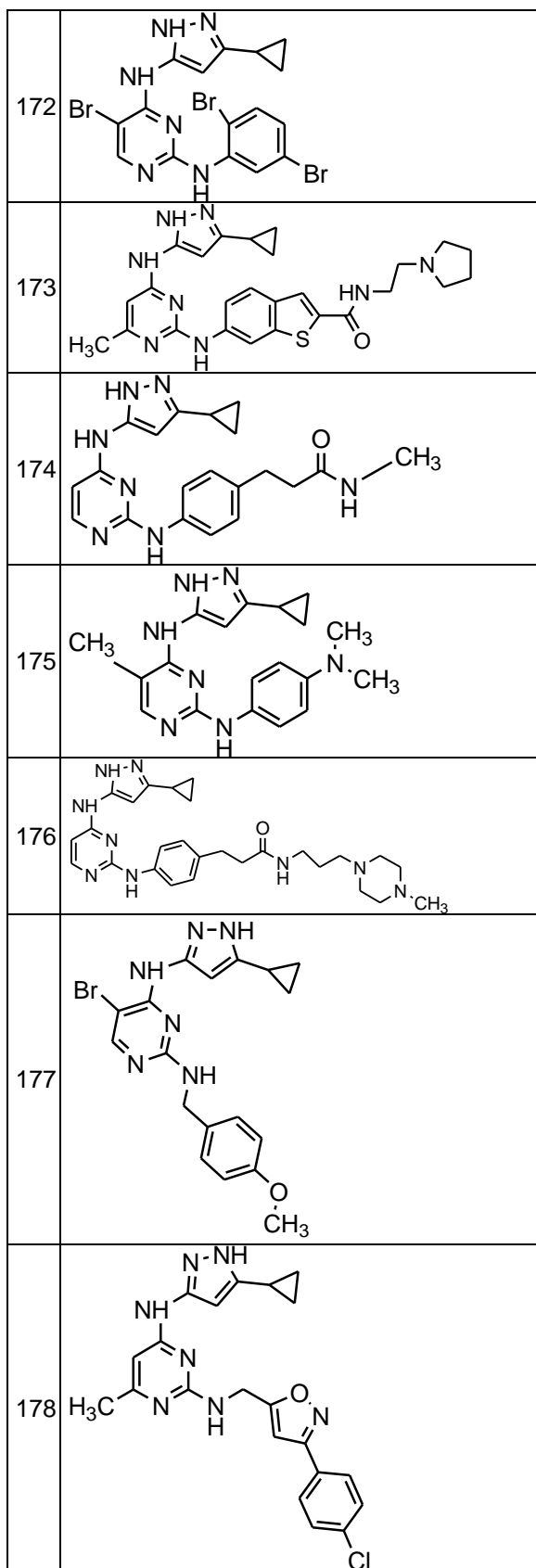


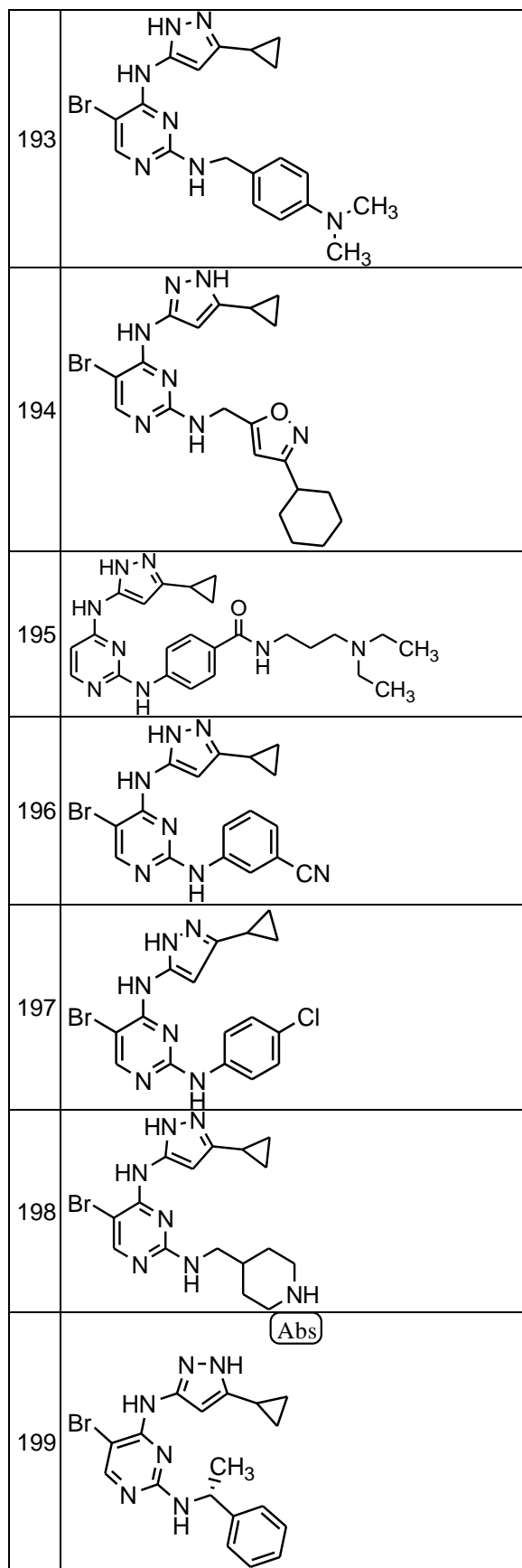
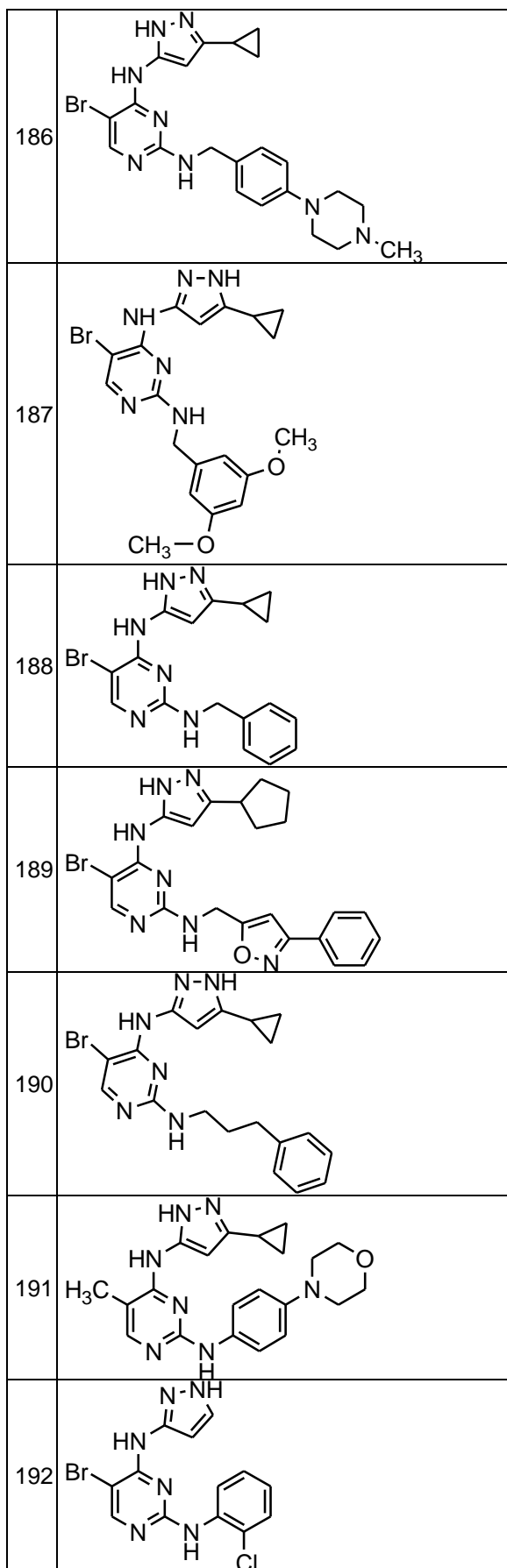


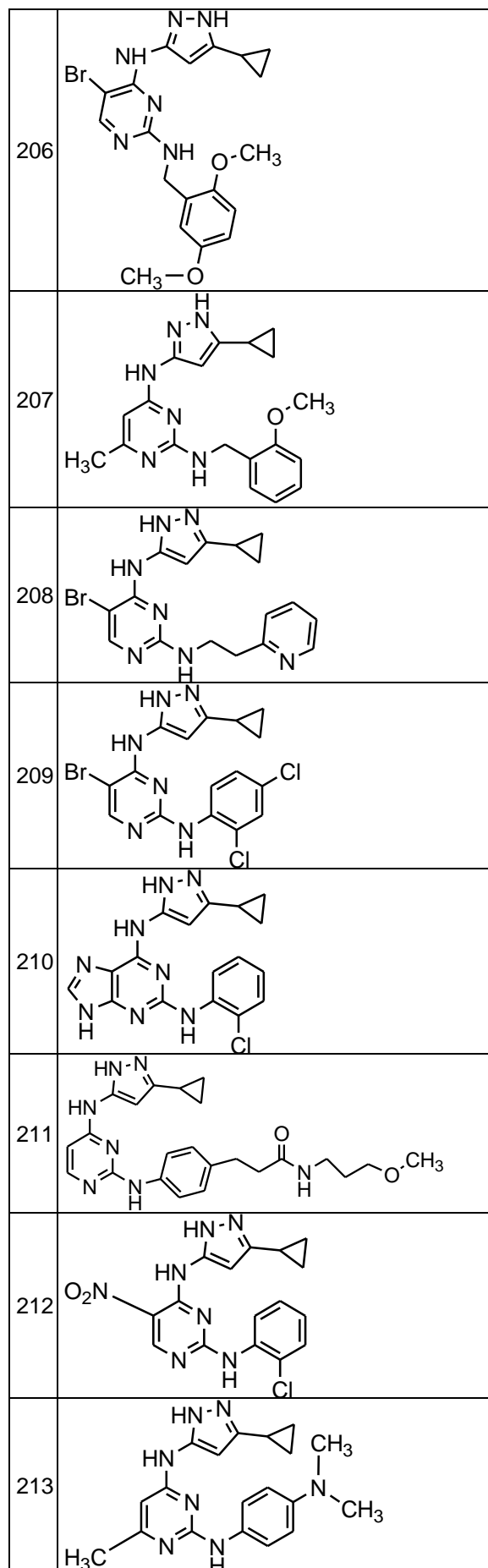
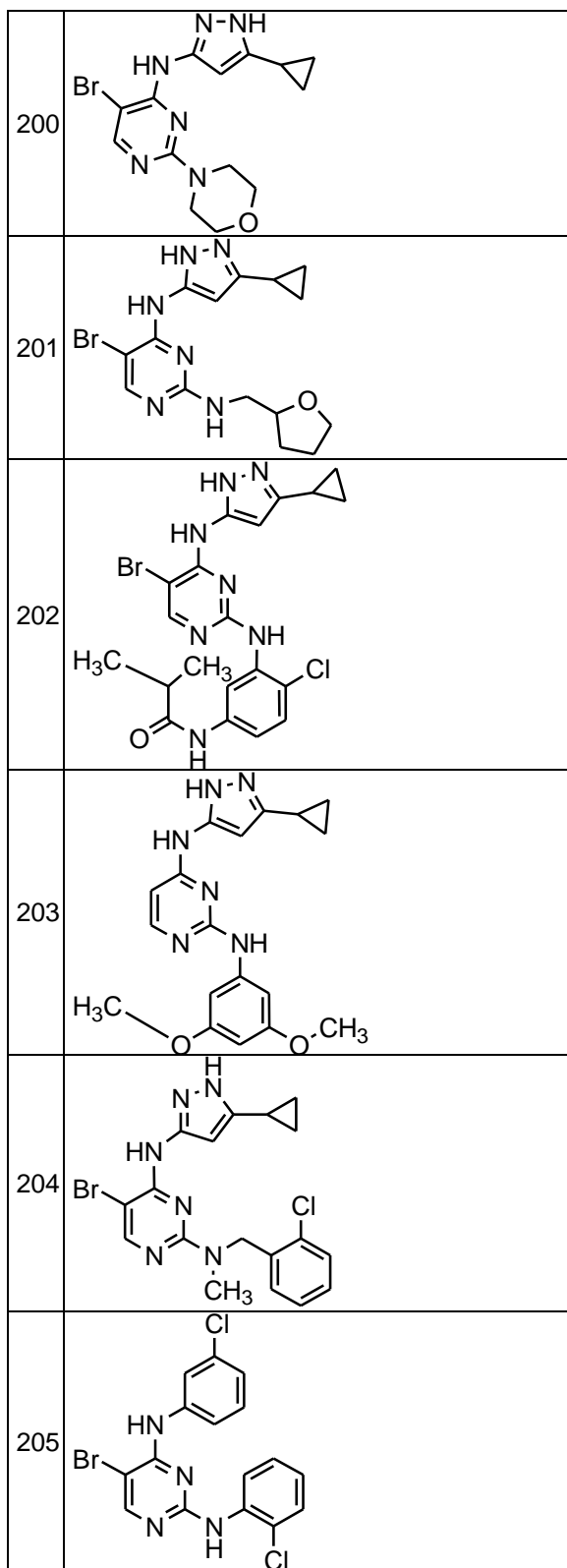


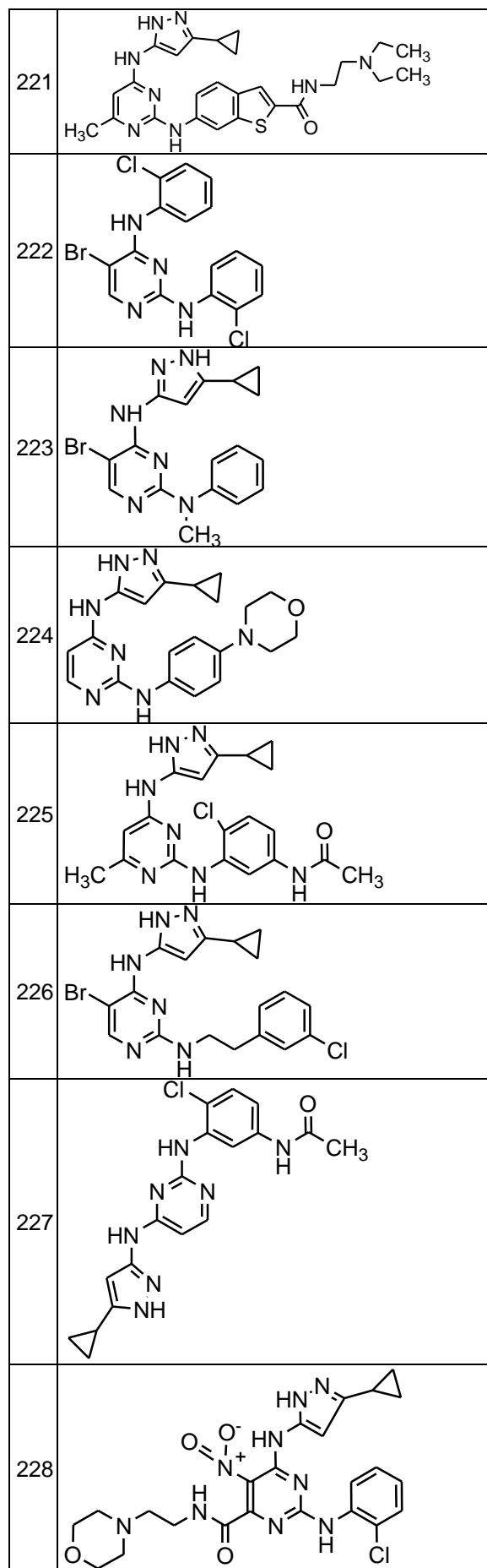
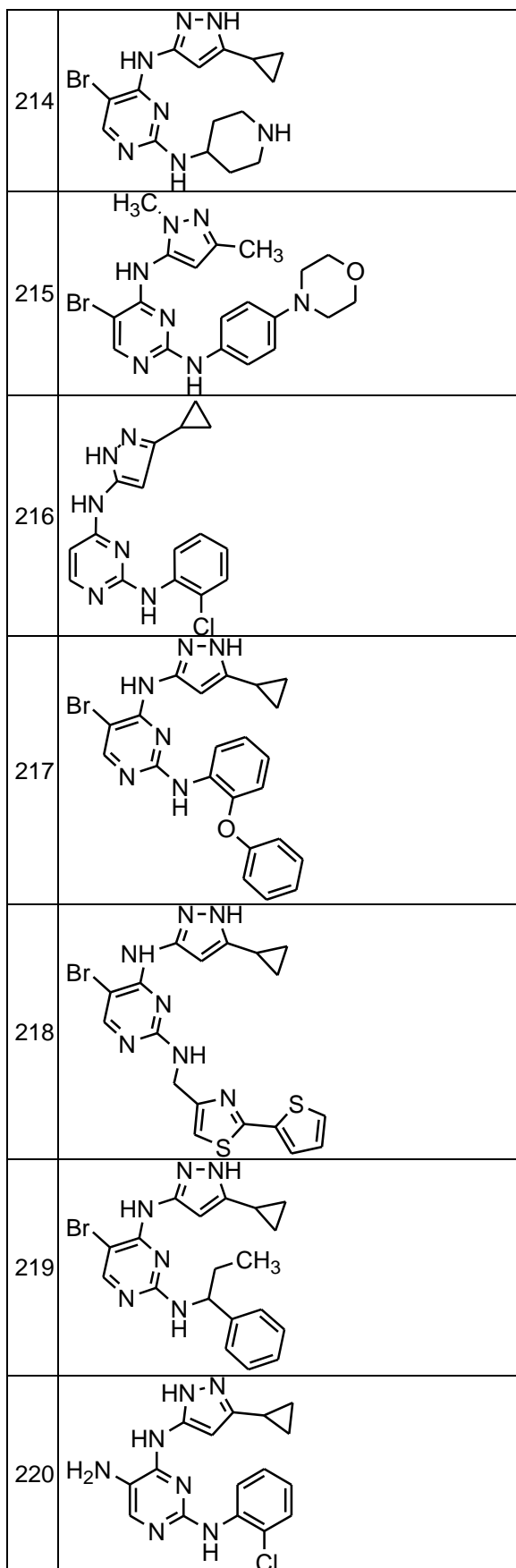


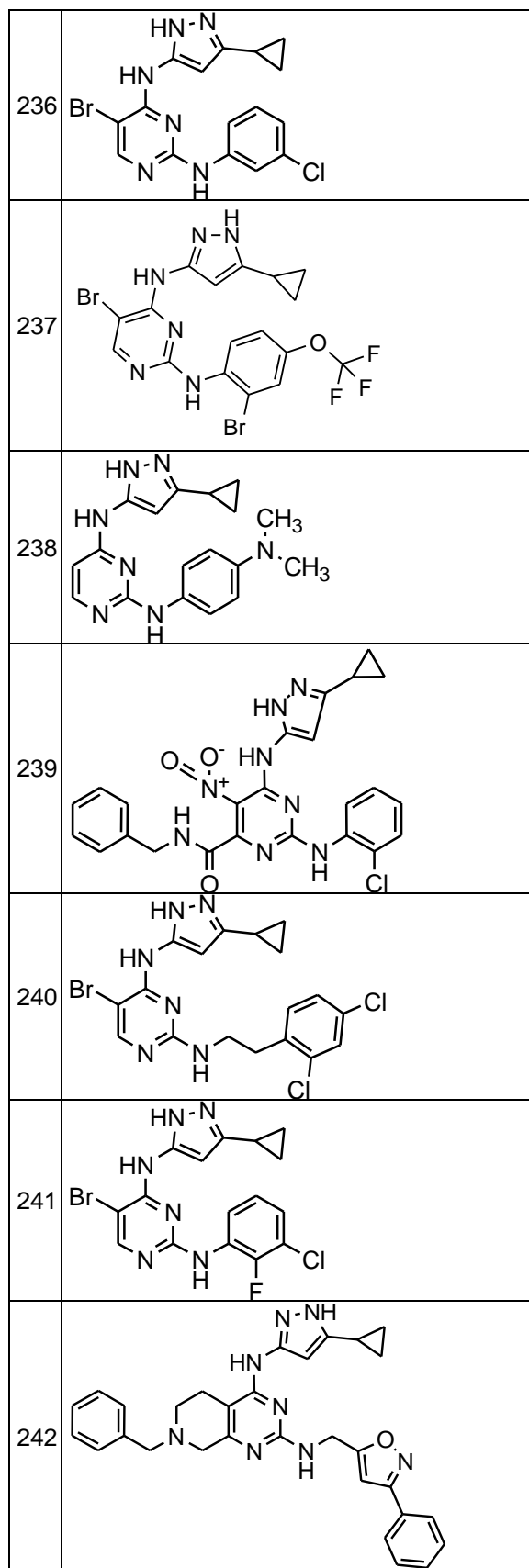
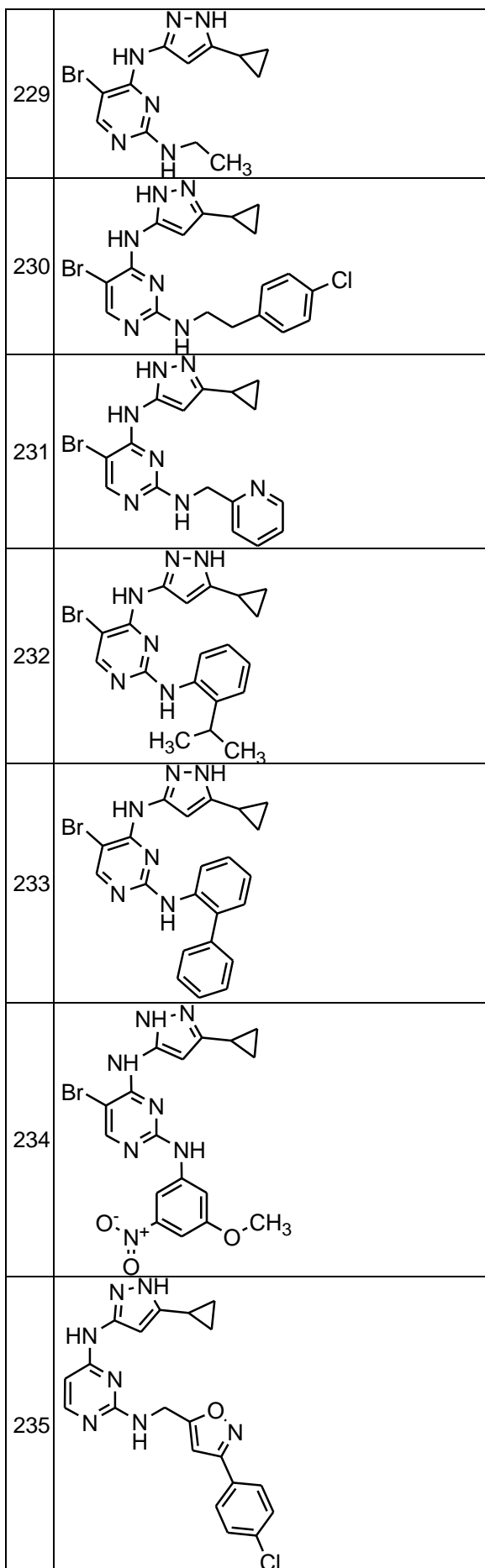


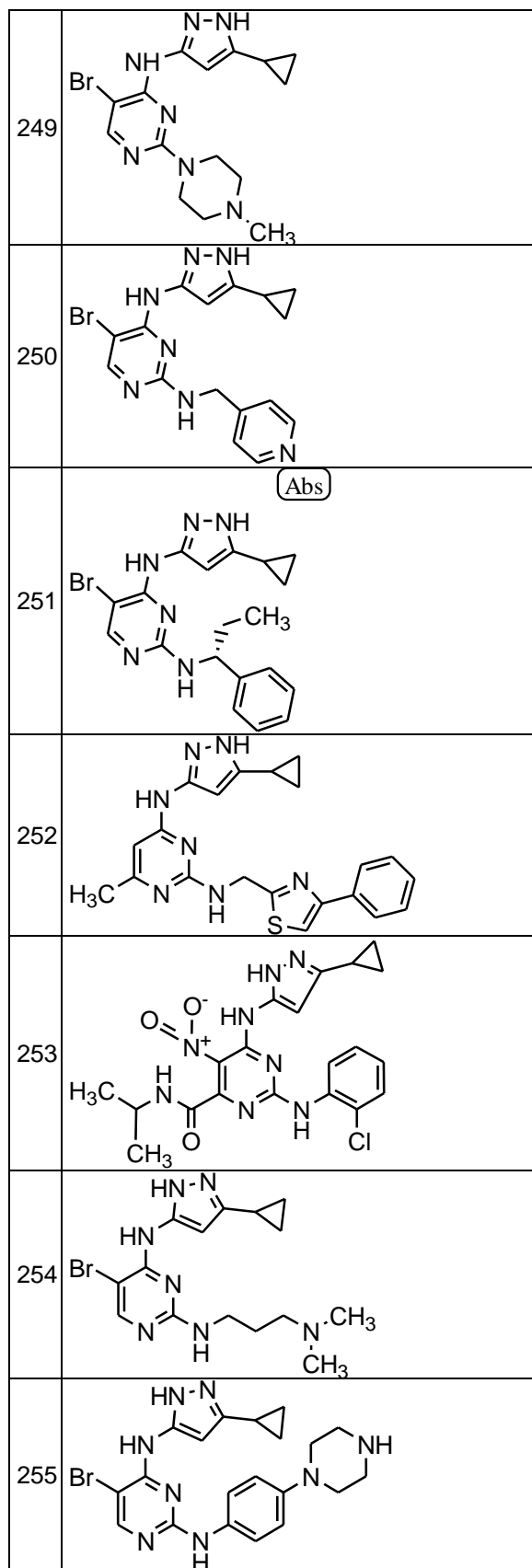
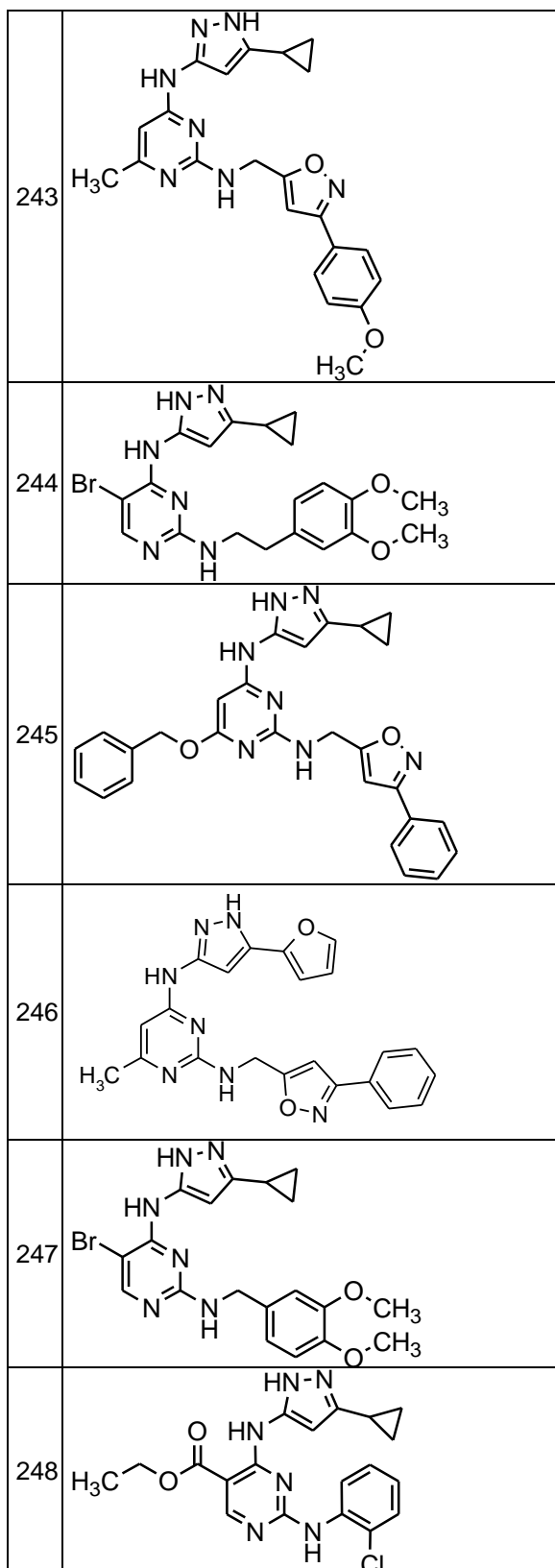


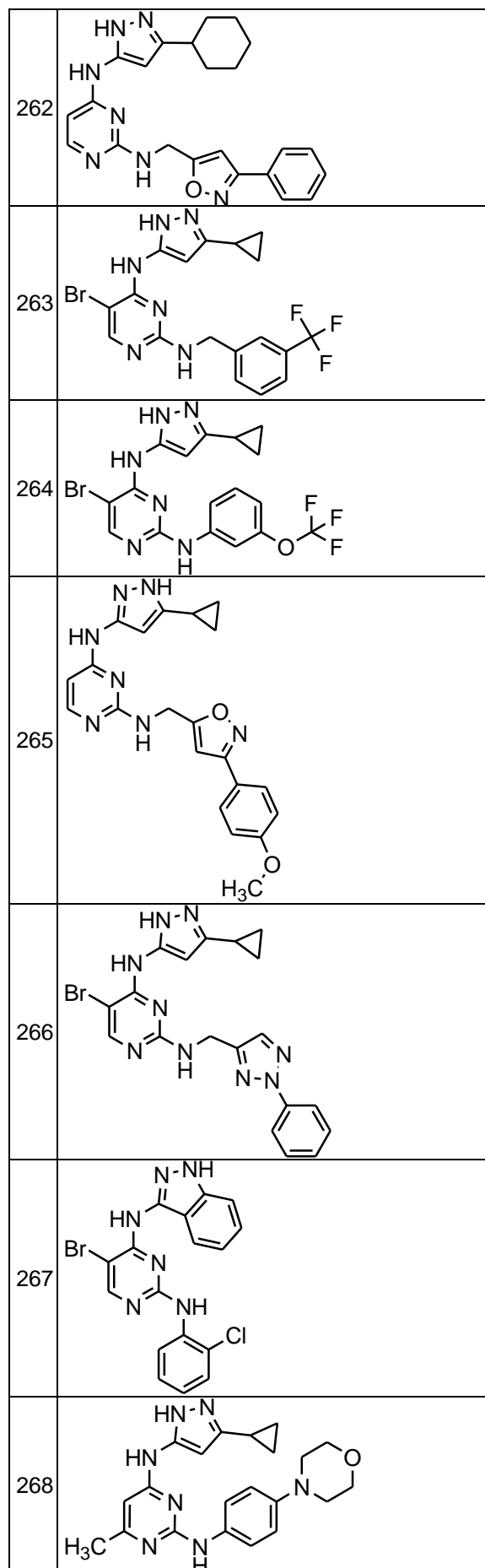
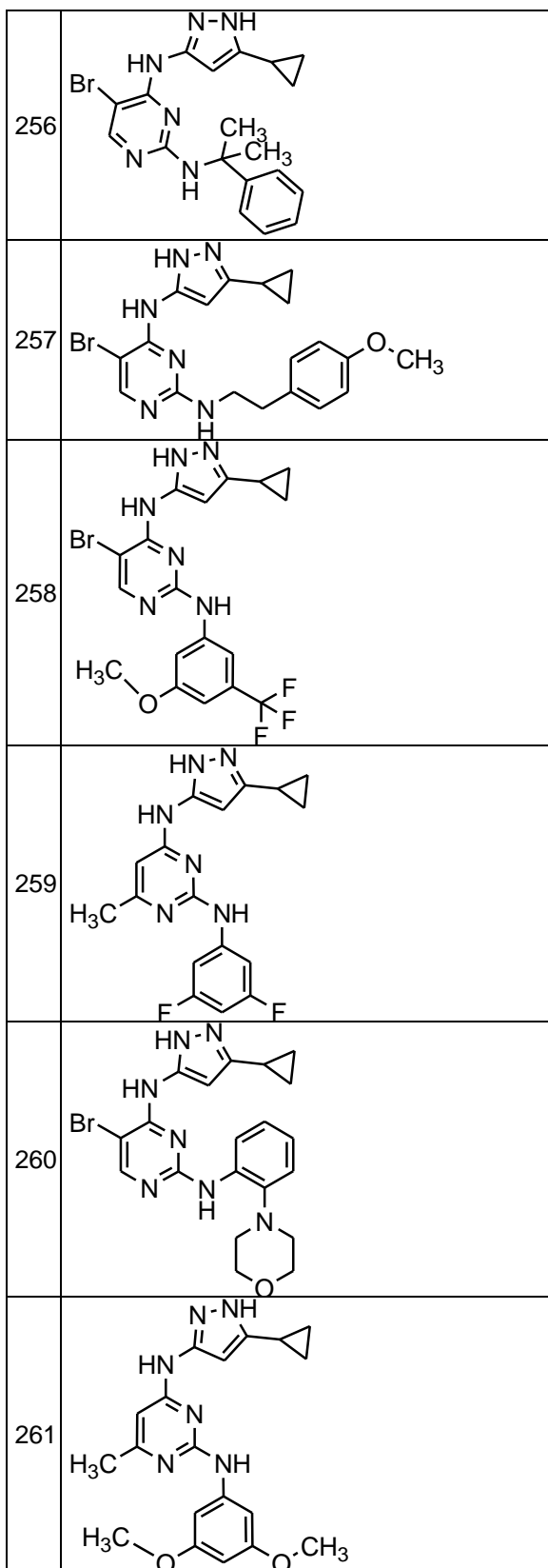


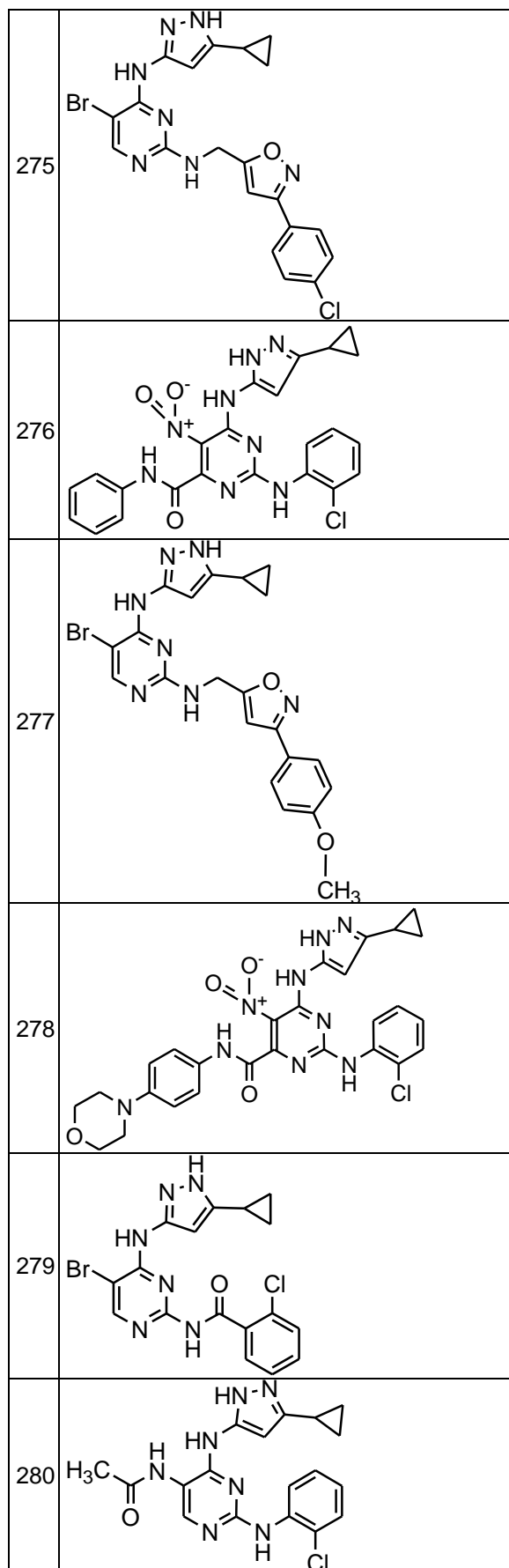
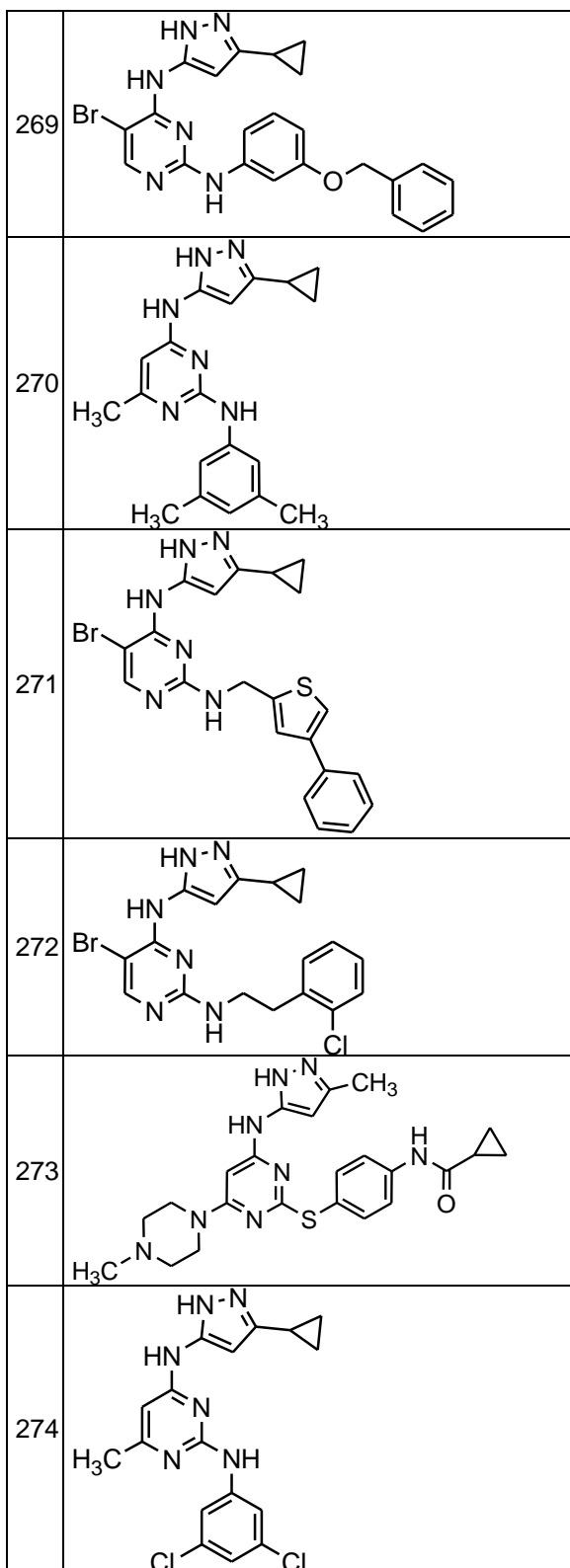


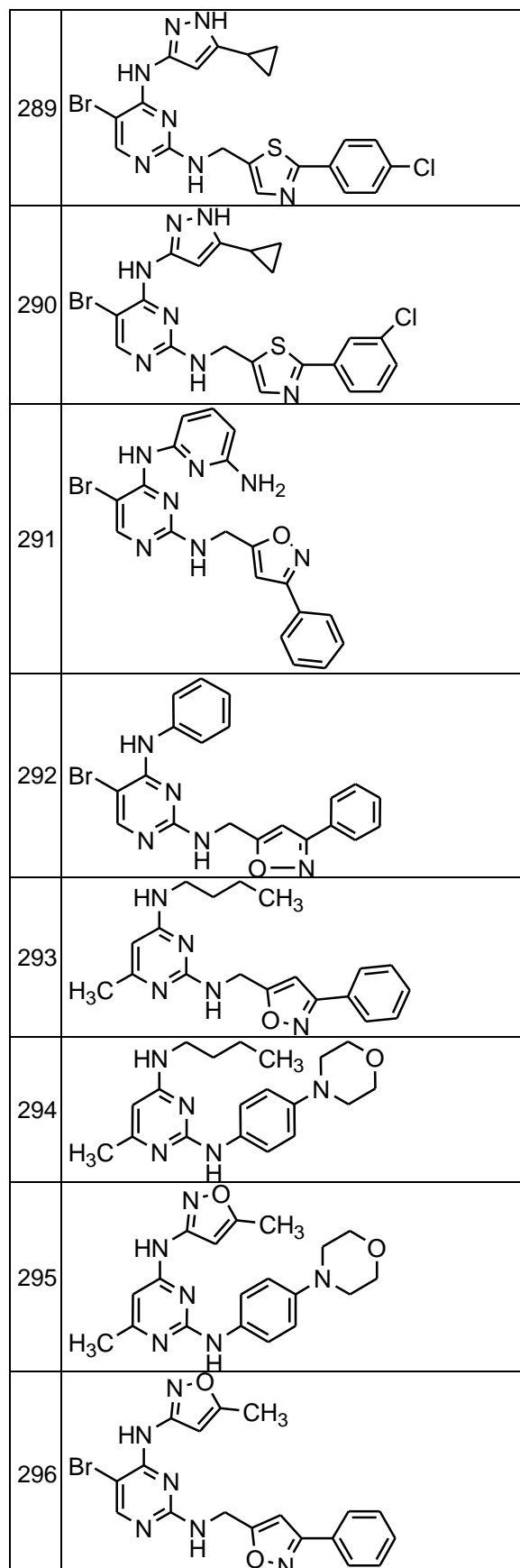
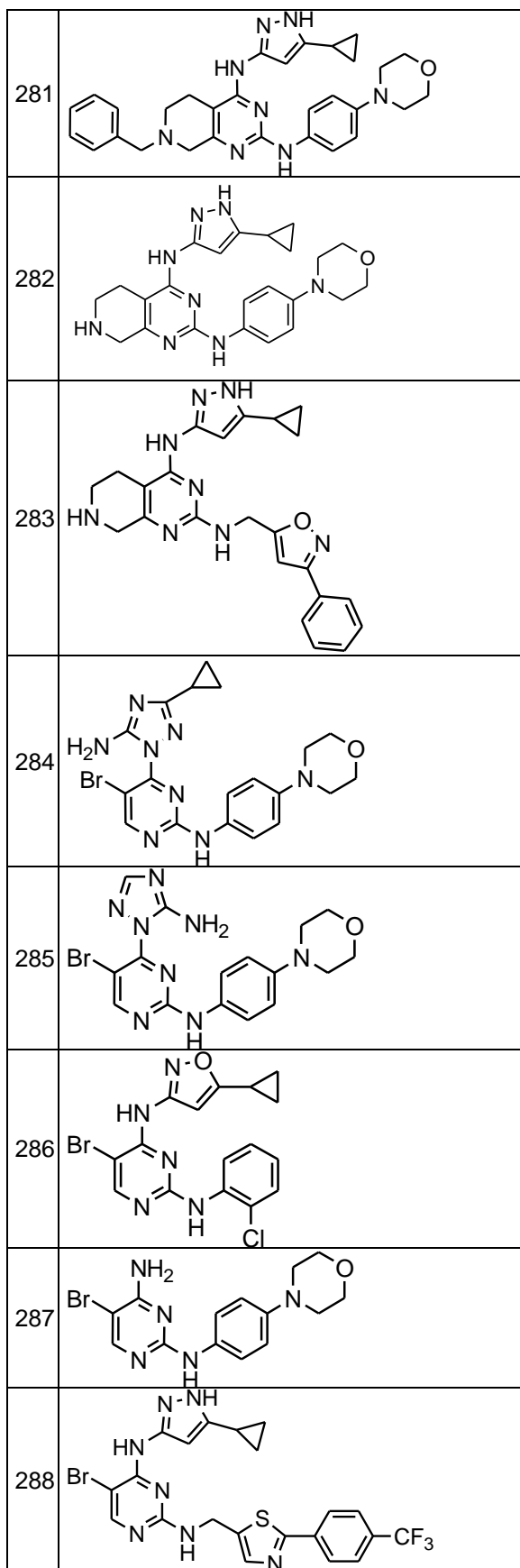


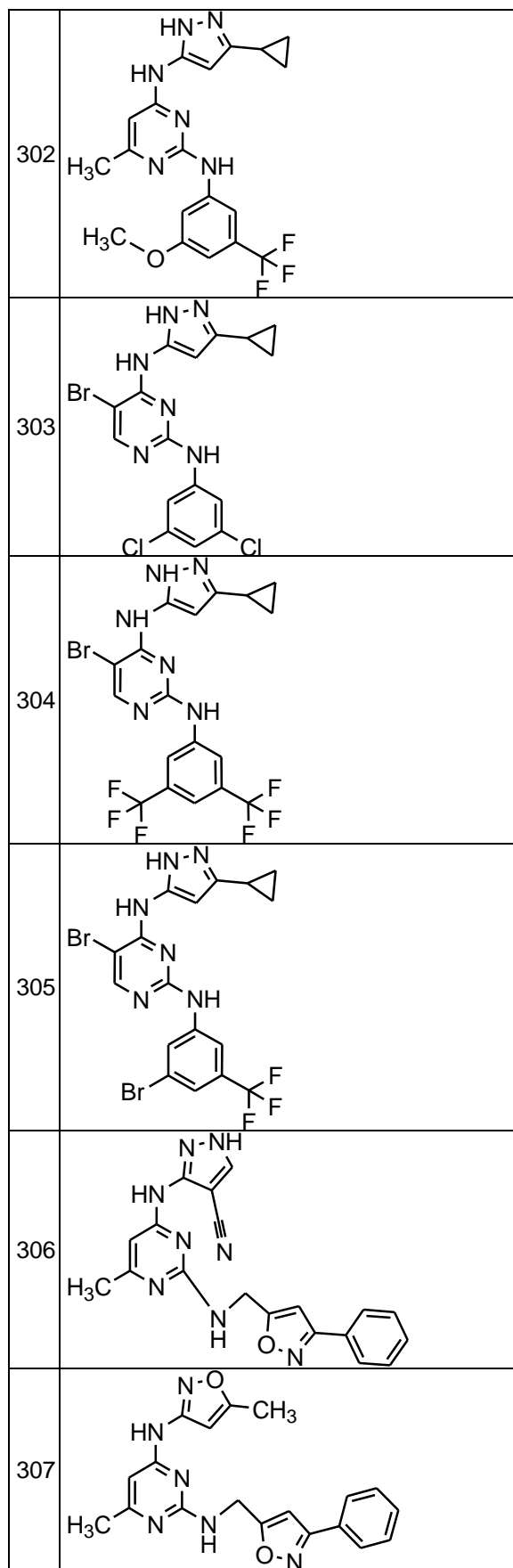
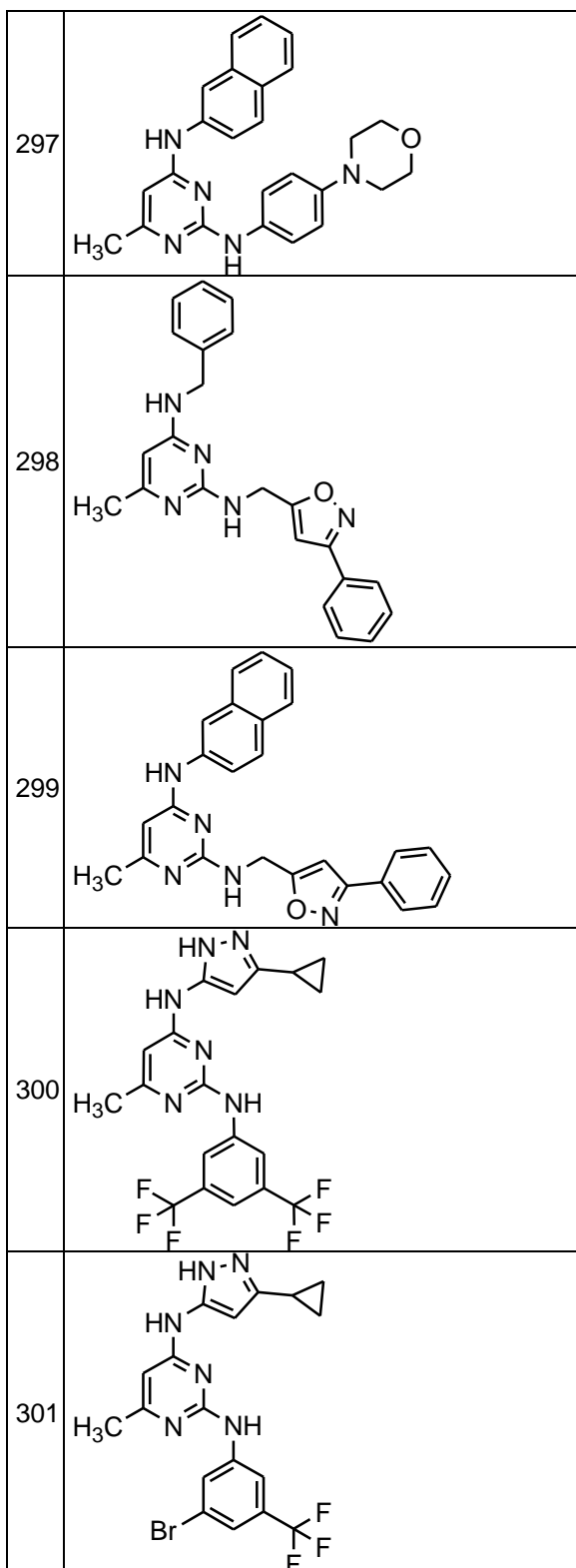


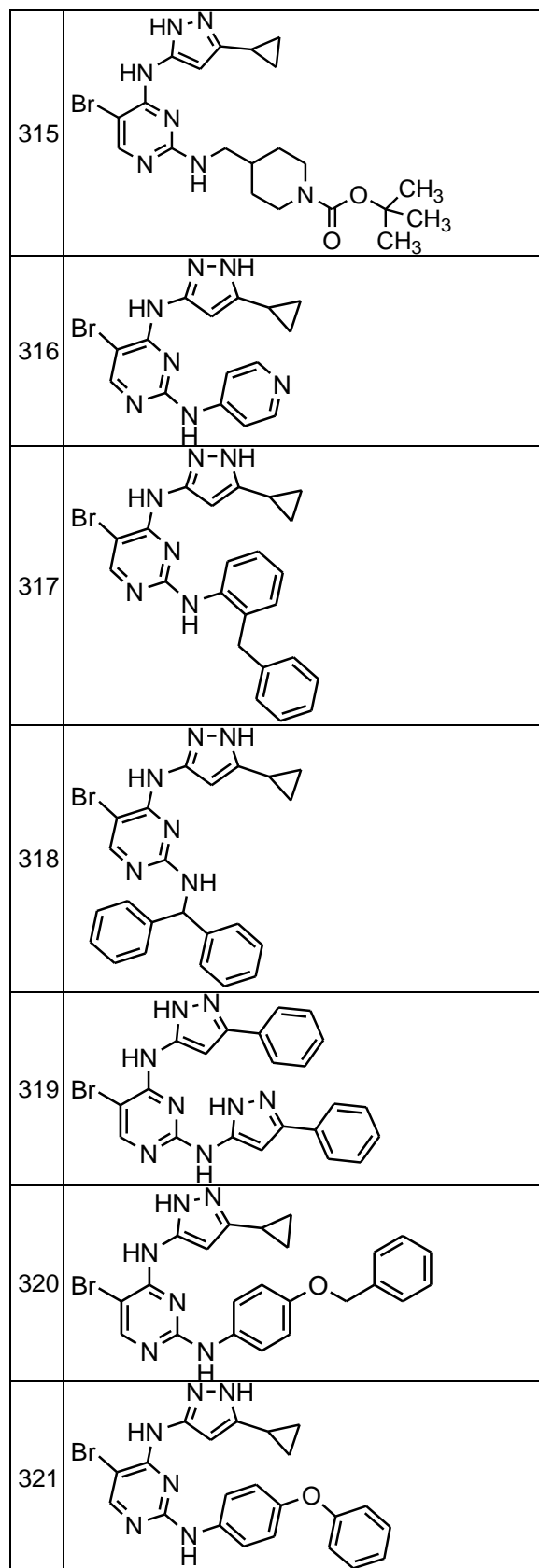
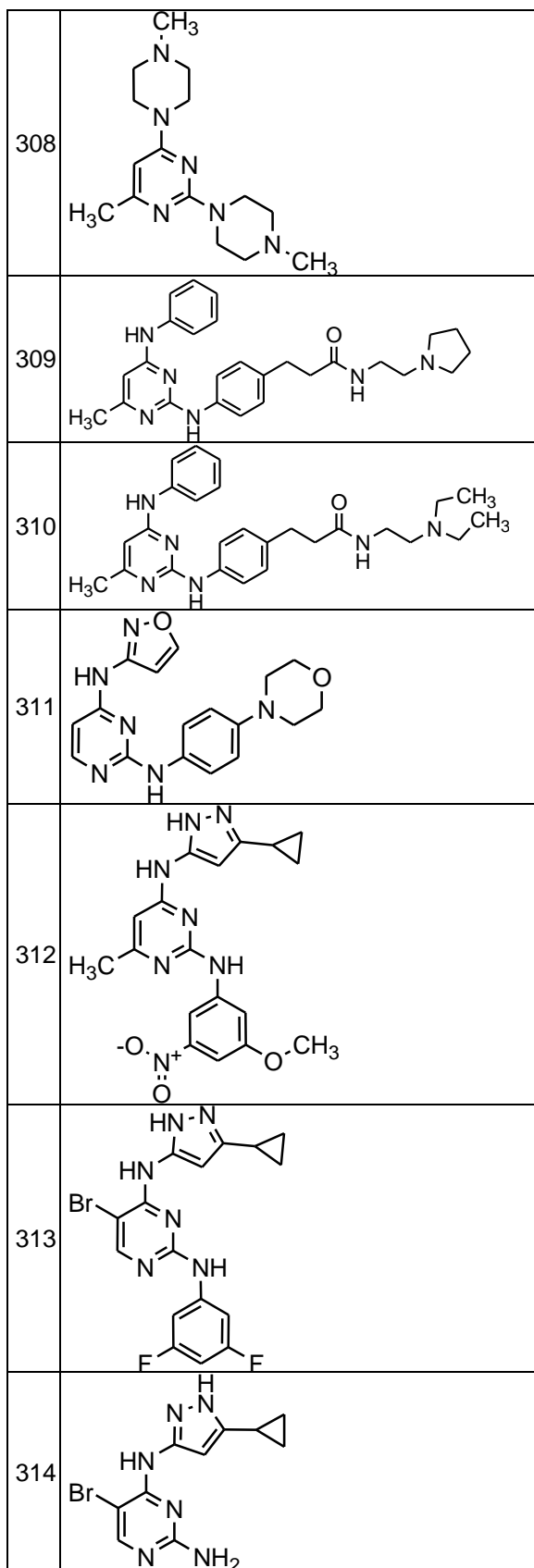


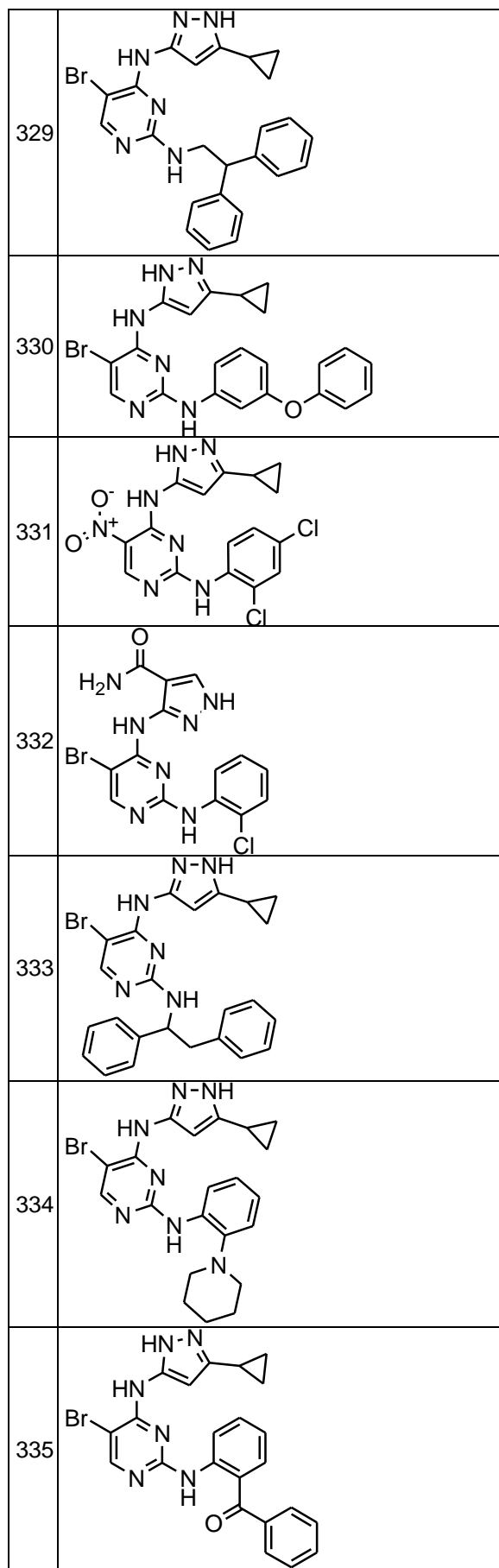
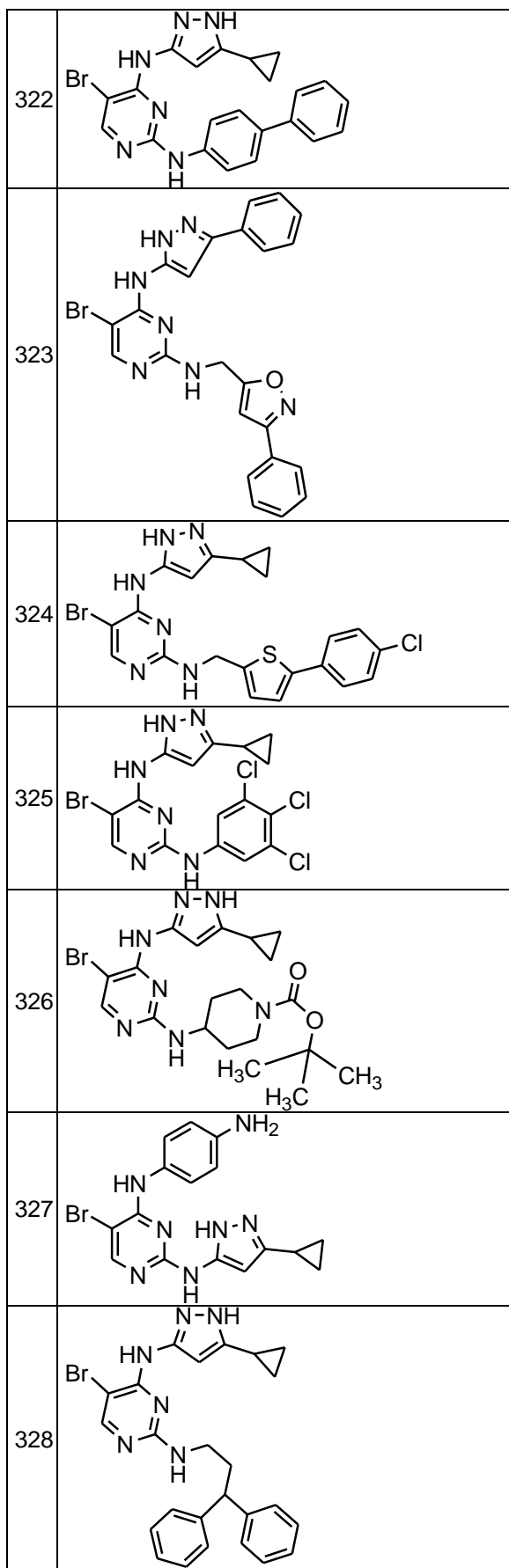


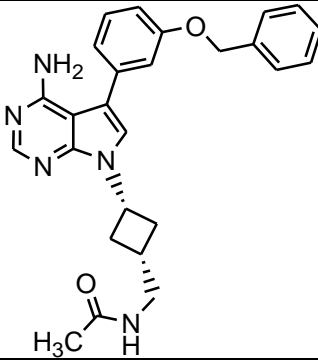
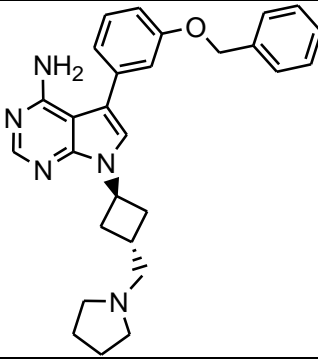
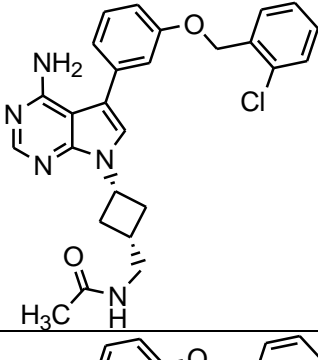
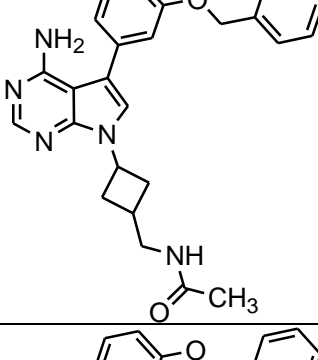
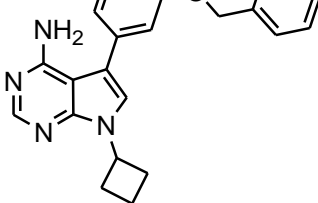
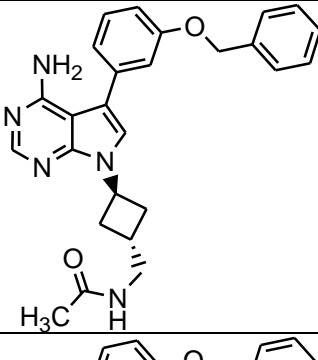
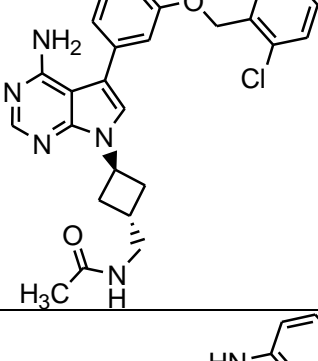
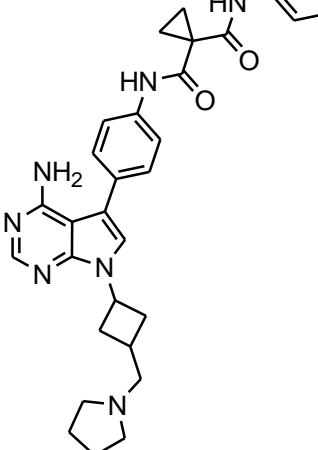
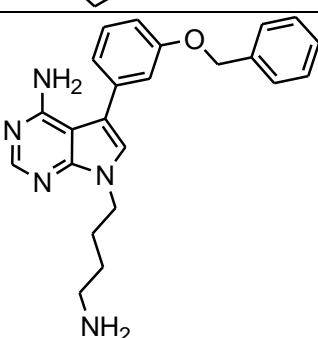


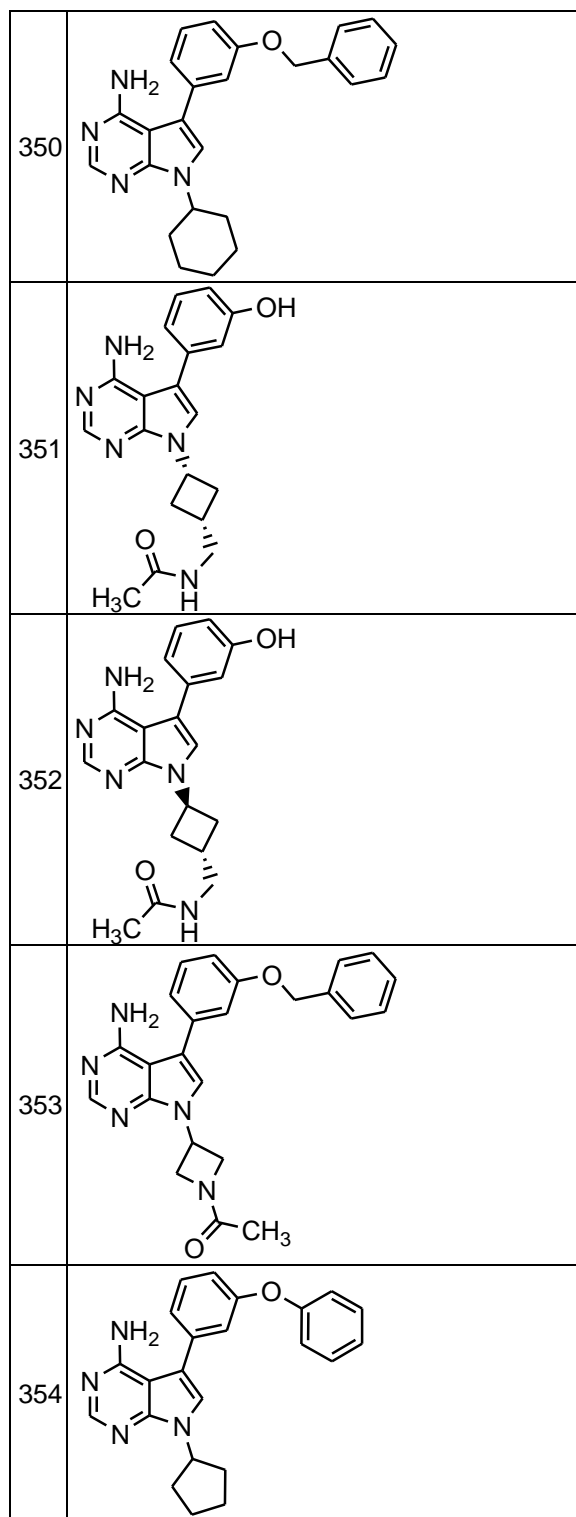
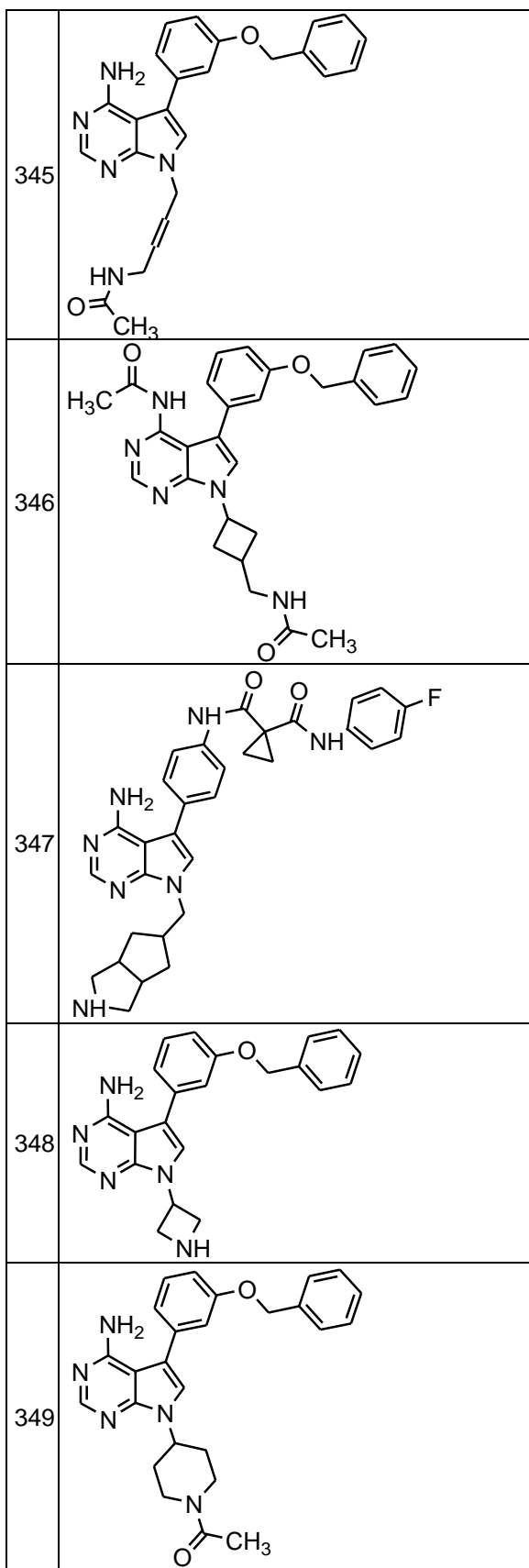


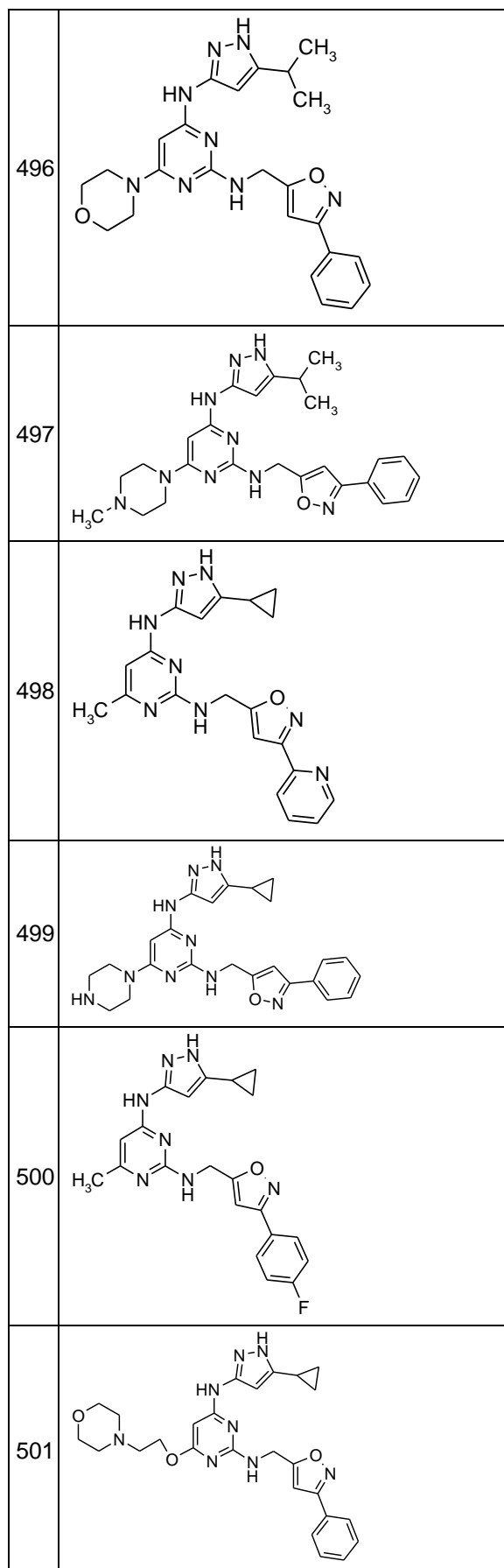
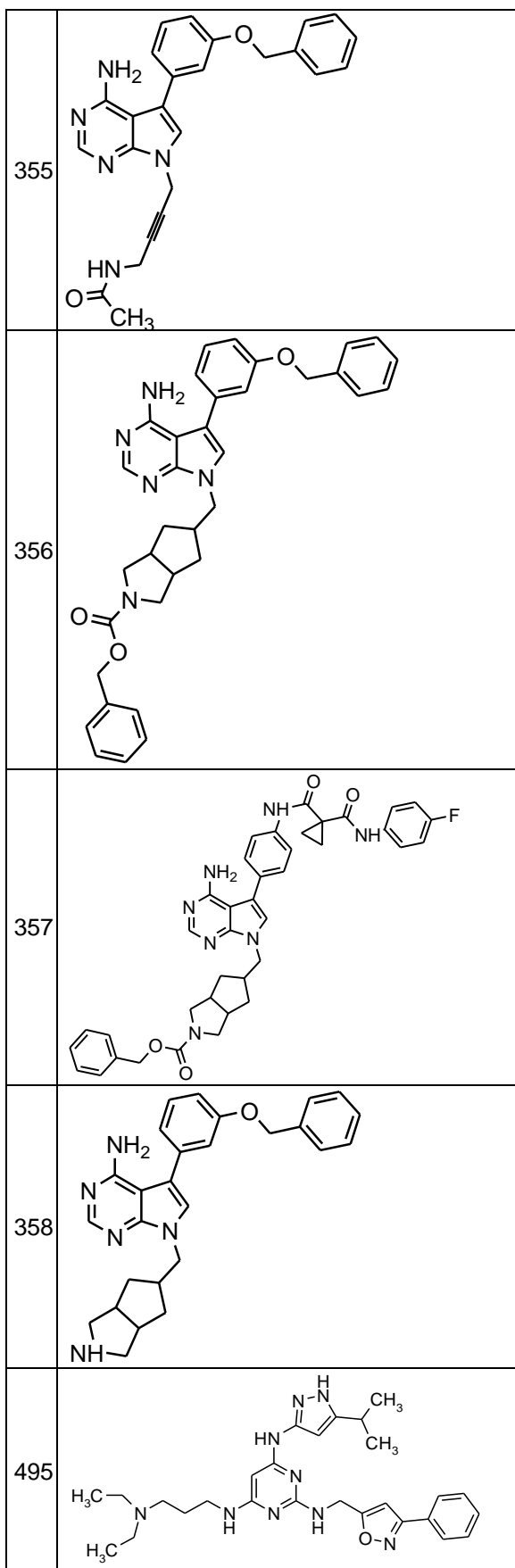


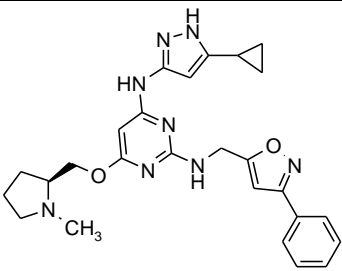
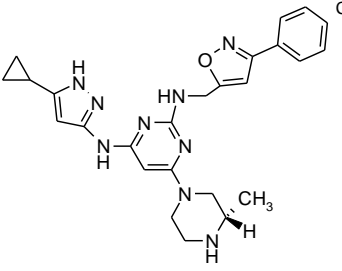
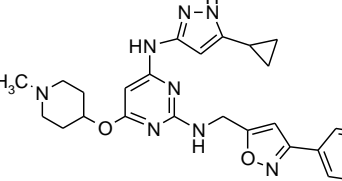
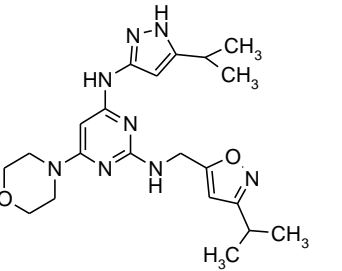
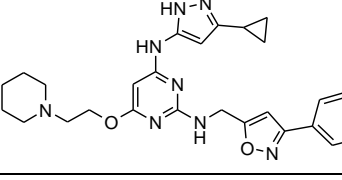
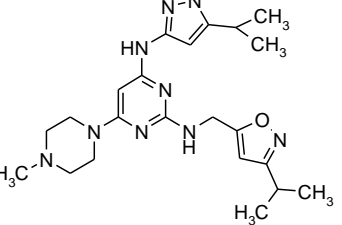
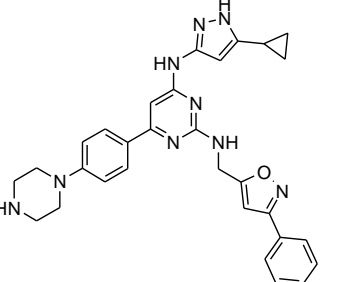


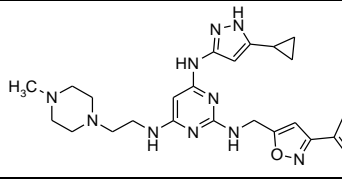
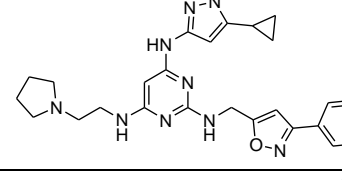
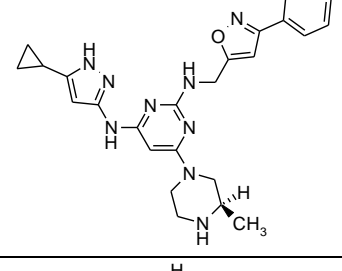
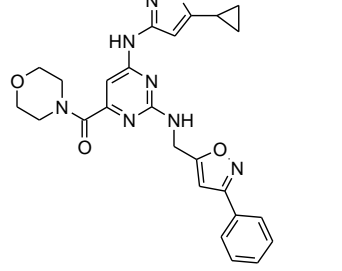
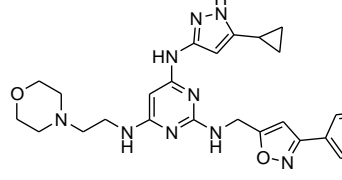
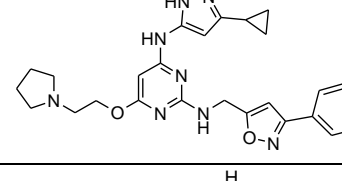
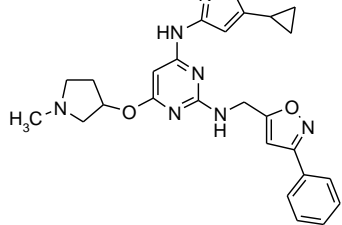
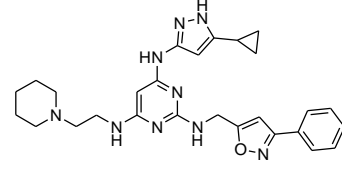


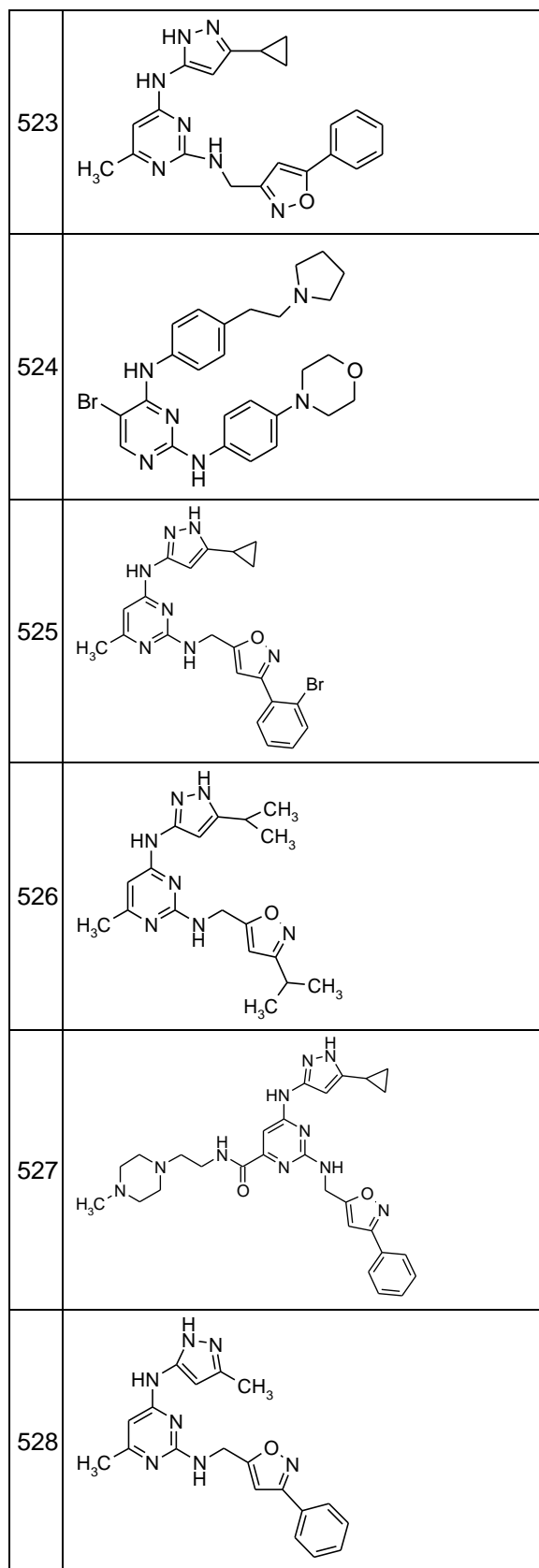
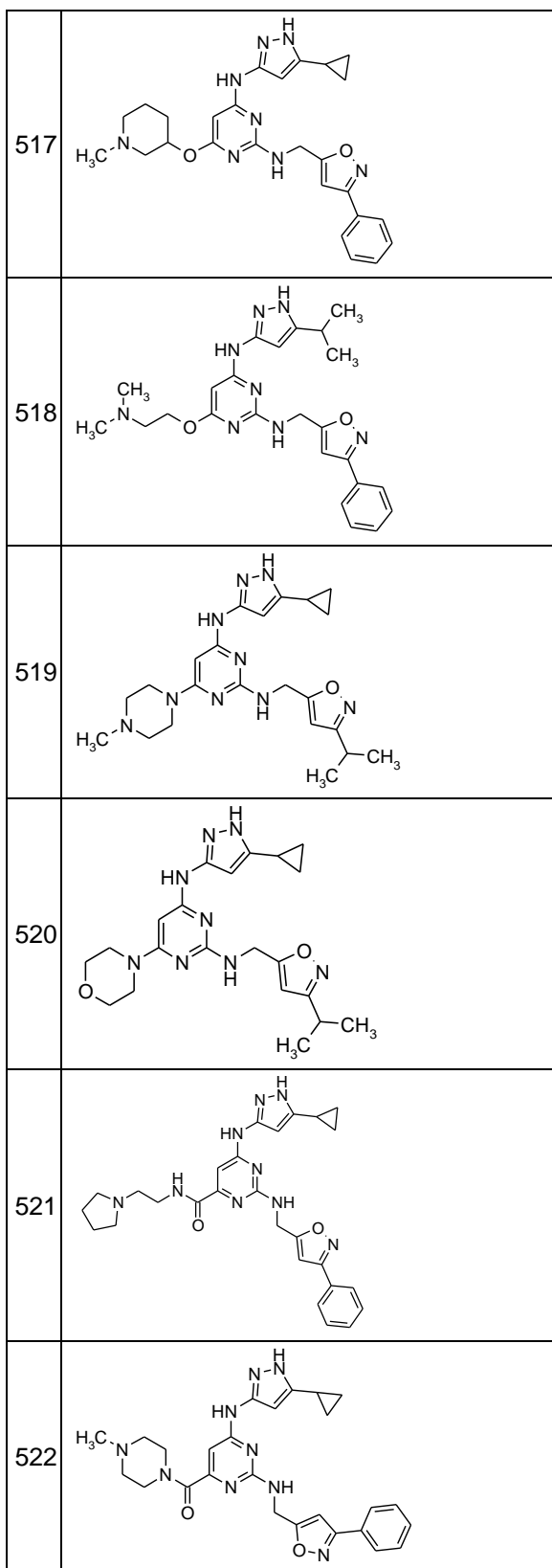
336	
337	
338	
339	
340	
341	
342	
343	
344	





502	
503	
504	
505	
506	
507	
508	

509	
510	
511	
512	
513	
514	
515	
516	



529	
530	
531	
532	
533	
534	
535	
536	
537	
538	
539	
540	
541	

542	
543	
544	
545	
546	
547	
548	
549	

550	
551	
552	
553	
554	
555	
556	
557	

558	
559	
560	
561	
562	
563	
564	
565	
566	
567	
568	
569	
570	
571	
572	

Таблиця 5b

Додаткові репрезентативні інгібітори IGF1R

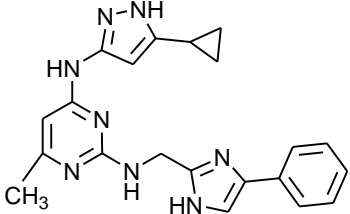
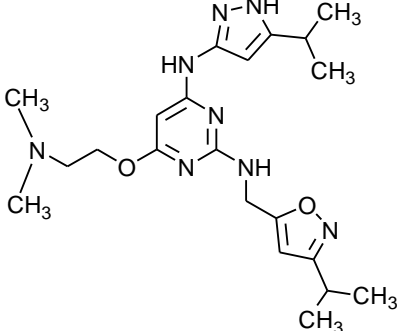
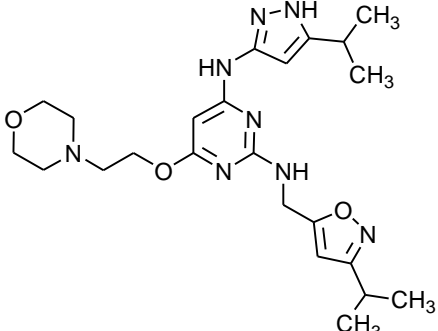
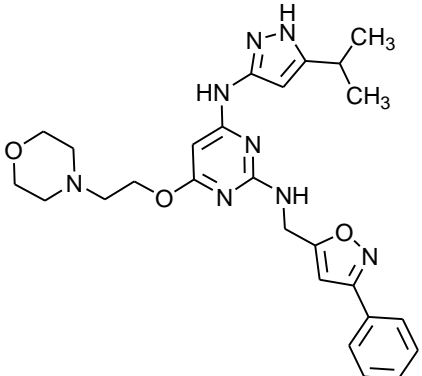
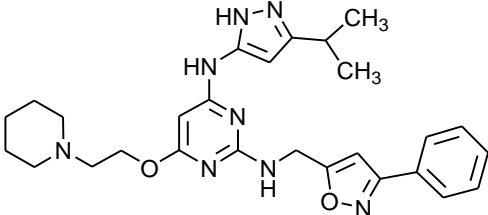
5 Сполуки, представлені в таблиці 5b, можуть бути виготовлені у вигляді їх фармацевтично прийнятних солей, сольватів, гідратів й/або ізомерів. Будь-яка комбінація таких солей,

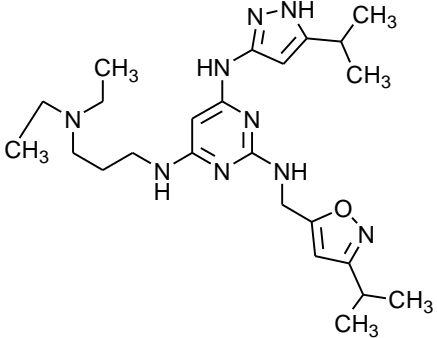
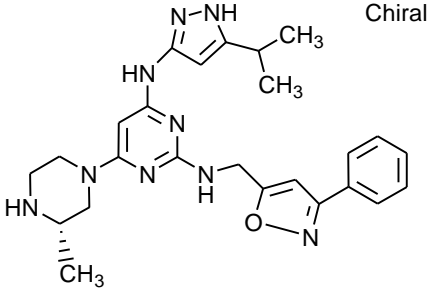
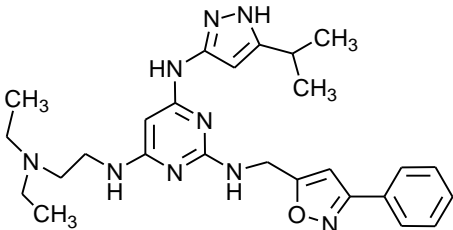
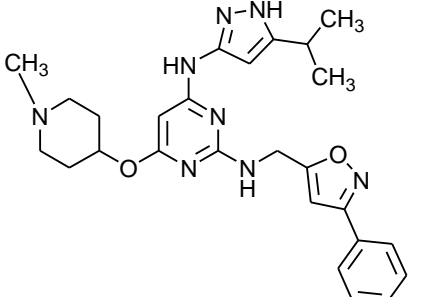
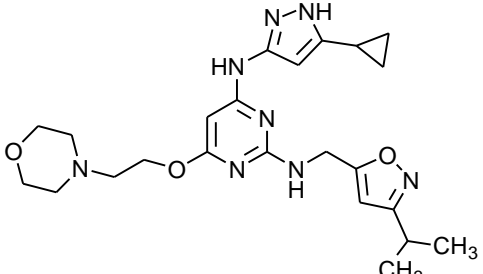
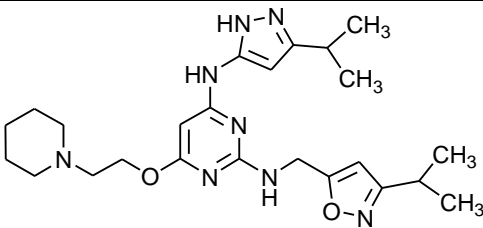
сольватів, гідратів, ізомерів сполук, представлених у таблиці 5b, може бути використана для практичного застосування винаходу.

Таблиця 5b

№	Структура	Назва
573		N ⁴ -(5-циклопропіл-1H-піразол-3-іл)-N ⁶ -[3-(діетиламіно)пропіл]-N ² -[3-(1-метилетил)ізоксазол-5-іл]метил}піримідин-2,4,6-триамін
574		N ⁴ -(5-циклопропіл-1H-піразол-3-іл)-N ⁶ -[2-(діетиламіно)етил]-N ² -[3-(1-метилетил)ізоксазол-5-іл]метил}піримідин-2,4,6-триамін
575		N ² -[3-(1-метилетил)ізоксазол-5-іл]метил}-N ⁴ -[5-(1-метилетил)-1H-піразол-3-іл]-6-[(3S)-3-метилпіперазин-1-іл]піримідин-2,4-діамін
576		N ⁴ -(5-циклопропіл-1H-піразол-3-іл)-6-[[2-(диметиламіно)етил]окси]-N ² -[3-(1-метилетил)ізоксазол-5-іл]метил}піримідин-2,4-діамін
577		N ⁴ -[3-(1-метилетил)-1H-піразол-5-іл]-6-[(1-метилпіролідин-3-іл)окси]-N ² -[3-фенілізоксазол-5-іл]метил}піримідин-2,4-діамін

578		N^4 -(3-циклопропіл-1H-піразол-5-іл)- N^2 -{[3-(1-метилетил)ізоксазол-5-іл]метил}-6-[(1-метилпіролідін-3-іл)окси]піримідин-2,4-діамін
579		N^2 -{[3-(1-метилетил)ізоксазол-5-іл]метил}- N^4 -[3-(1-метилетил)-1H-піразол-5-іл]-6-[(1-метилпіролідін-3-іл)окси]піримідин-2,4-діамін
580		N^4 -[2-(діетиламіно)етил]- N^2 -{[3-(1-метилетил)ізоксазол-5-іл]метил}- N^6 -[5-(1-метилетил)-1H-піразол-3-іл]піримідин-2,4,6-триамін
581		N^2 -{[3-(1-метилетил)ізоксазол-5-іл]метил}- N^4 -[5-(1-метилетил)-1H-піразол-3-іл]піримідин-2,4-діамін
582		N^4 -[5-(1-метилетил)-1H-піразол-3-іл]-6-[(1-метилпіперидин-3-іл)окси]- N^2 -{[3-(3-фенілізоксазол-5-іл)метил]піримідин-2,4-діамін}
583		N^2 -{[3-(1-метилетил)ізоксазол-5-іл]метил}- N^4 -[5-(1-метилетил)-1H-піразол-3-іл]-6-[(1-метилпіперидин-3-іл)окси]піримідин-2,4-діамін
584		N -(5-циклопропіл-1H-піразол-3-іл)-6-метил-2-{[3-(3-фенілізоксазол-5-іл)метил]окси}піримідин-4-амін

585		N ⁴ -(5-циклопропіл-1H-піразол-3-іл)-6-метил-N ² -[(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)метил]піримідин-2,4-діамін
586		6-{[2-(диметиламіно)етил]окси}-N ² -{[3-(1-метилетил)ізоксазол-5-іл]метил}-N ⁴ -[5-(1-метилетил)-1H-піразол-3-іл]піримідин-2,4-діамін
587		N ² -{[3-(1-метилетил)ізоксазол-5-іл]метил}-N ⁴ -[5-(1-метилетил)-1H-піразол-3-іл]-6-[(2-морфолін-4-ілетил)окси]піримідин-2,4-діамін
588		N ⁴ -[5-(1-метилетил)-1H-піразол-3-іл]-6-[(2-морфолін-4-ілетил)окси]-N ² -[(3-фенілізоксазол-5-іл)метил]піримідин-2,4-діамін
589		N ⁴ -[3-(1-метилетил)-1H-піразол-5-іл]-N ² -[(3-фенілізоксазол-5-іл)метил]-6-[(2-піперидин-1-ілетил)окси]піримідин-2,4-діамін

590		N^4 -[3-(діетиламіно)пропіл]- N^2 -{[3-(1-метилетил)ізоксазол-5-іл]метил}- N^6 -[5-(1-метилетил)-1H-піразол-3-іл]піримідин-2,4,6-триамін
591	 Chiral	N^4 -[5-(1-метилетил)-1H-піразол-3-іл]-6-[(3S)-3-метилпіперазин-1-іл]- N^2 -[(3-фенілізоксазол-5-іл)метил]піримідин-2,4-діамін
592		N^4 -[2-(діетиламіно)етил]- N^6 -[5-(1-метилетил)-1H-піразол-3-іл]- N^2 -[(3-фенілізоксазол-5-іл)метил]піримідин-2,4,6-триамін
593		N^4 -[5-(1-метилетил)-1H-піразол-3-іл]-6-[(1-метилпіперидин-4-іл)окси]- N^2 -[(3-фенілізоксазол-5-іл)метил]піримідин-2,4-діамін
594		N^4 -(5-циклопропіл-1H-піразол-3-іл)- N^2 -{[3-(1-метилетил)ізоксазол-5-іл]метил}-6-[(2-морфолін-4-ілетил)окси]піримідин-2,4-діамін
595		N^2 -{[3-(1-метилетил)ізоксазол-5-іл]метил}- N^4 -[3-(1-метилетил)-1H-піразол-5-іл]-6-[(2-піперидин-1-ілетил)окси]піримідин-2,4-діамін

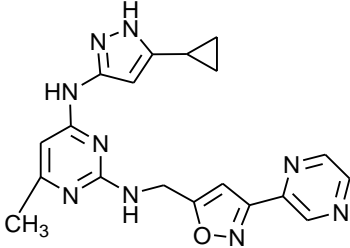
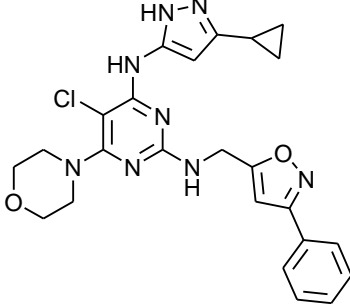
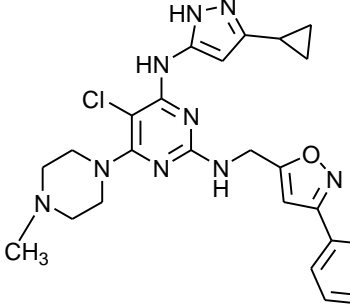
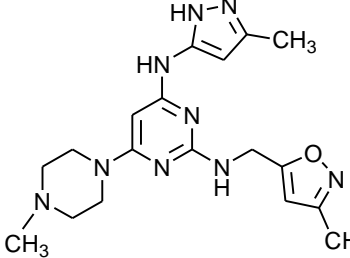
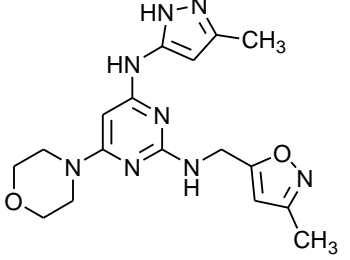
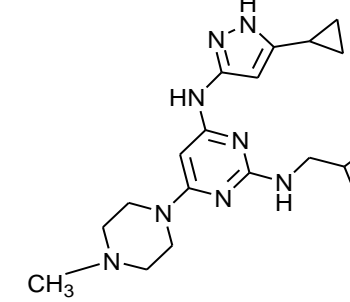
596		N^4 -(3-циклопропіл-1H-піразол-5-іл)-6-[3-(діетиламіно)пропіл]- N^2 -[(3-фенілізоксазол-5-іл)метил]піримідин-2,4-діамін
597		N^4 -(3-циклопропіл-1H-піразол-5-іл)- N^2 -[[3-(1-метилетил)ізоксазол-5-іл]метил]-6-[(2-піперидин-1-ілетил)окси]піримідин-2,4-діамін
598		N^4 -(5-циклопропіл-1H-піразол-3-іл)- N^2 -[[3-(1-метилетил)ізоксазол-5-іл]метил]-6-[(1-метилпіперидин-3-іл)окси]піримідин-2,4-діамін
599		N^2 -[[3-(1-метилетил)ізоксазол-5-іл]метил]- N^4 -[3-(1-метилетил)-1H-піразол-5-іл]-6-[(1-метилпіперидин-4-іл)окси]піримідин-2,4-діамін
600		N^4 -(3-циклопропіл-1H-піразол-5-іл)-6-метил- N^2 -[(3-метилізоксазол-5-іл)метил]піримідин-2,4-діамін
601		N^4 -(3-циклопропіл-1H-піразол-5-іл)- N^2 -[(3-метилізоксазол-5-іл)метил]-6-морфолін-4-ілпіримідин-2,4-діамін

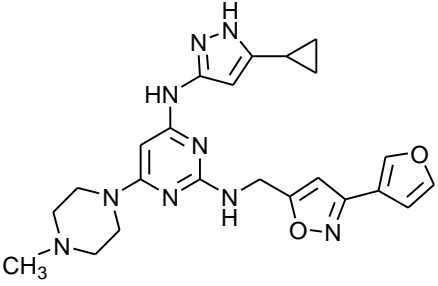
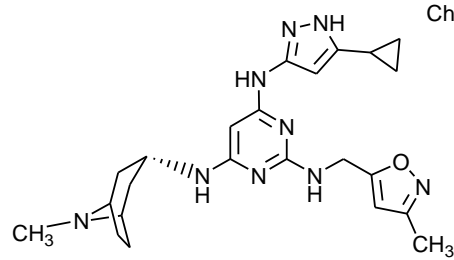
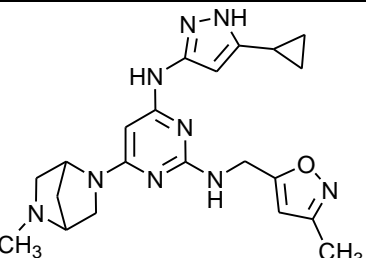
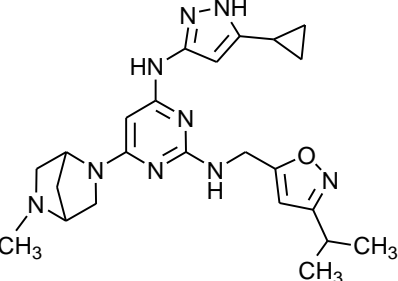
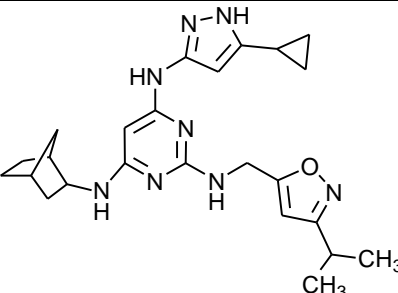
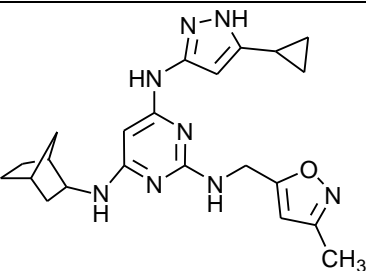
602		N^4 -(3-циклопропіл-1H-піразол-5-іл)- N^2 -{[3-метилізоксазол-5-іл]метил}-6-(4-метилпіперазин-1-іл)піримідин-2,4-діамін
603		N^4 -(5-циклопропіл-1H-піразол-3-іл)- N^2 -{[3-(1-метилетил)ізоксазол-5-іл]метил}-6-[(1-метилпіперидин-4-іл)окси]піримідин-2,4-діамін
604		N^4 -(3-циклопропіл-1H-піразол-5-іл)- N^2 -{[3-(4-фторфеніл)ізоксазол-5-іл]метил}-6-морфолін-4-ілпіримідин-2,4-діамін
605		N^4 -(3-циклопропіл-1H-піразол-5-іл)- N^2 -{[3-(4-фторфеніл)ізоксазол-5-іл]метил}-6-(4-метилпіперазин-1-іл)піримідин-2,4-діамін
606		N^4 -(3-циклопропіл-1H-піразол-5-іл)- N^2 -{[3-(4-фторфеніл)ізоксазол-5-іл]метил}-6-[(2-морфолін-4-ілетил)окси]піримідин-2,4-діамін

607		N^2 -{[3-(4-фторфеніл)ізоксазол-5-іл]метил}- N^4 -[3-(1-метилетил)-1H-піразол-5-іл]-6-морфолін-4-ілпіримідин-2,4-діамін
608		N^2 -{[3-(4-фторфеніл)ізоксазол-5-іл]метил}- N^4 -[3-(1-метилетил)-1H-піразол-5-іл]-6-(4-метилпіперазин-1-іл)піримідин-2,4-діамін
609		N^2 -{[3-(4-фторфеніл)ізоксазол-5-іл]метил}- N^4 -[3-(1-метилетил)-1H-піразол-5-іл]-6-[(2-морфолін-4-ілетил)окси]піримідин-2,4-діамін
610		N^4 -(5-циклопропіл-1H-піразол-3-іл)-6-метил- N^2 -[(3-піридин-3-ілізоксазол-5-іл)метил]піримідин-2,4-діамін
611		N^4 -(5-циклопропіл-1H-піразол-3-іл)-6-(4-метилпіперазин-1-іл)- N^2 -[(3-піридин-2-ілізоксазол-5-іл)метил]піримідин-2,4-діамін

612		N^4 -(5-циклопропіл-1H-піразол-3-іл)-6-морфолін-4-іл- N^2 -[3-піридин-2-ілізоксазол-5-іл)метил]піримідин-2,4-діамін
613		N^4 -(5-циклопропіл-1H-піразол-3-іл)- N^2 -[3-(1-метилетил)ізоксазол-5-іл]метил}-6-піперазин-1-ілпіримідин-2,4-діамін
614		6-(4-ацетилпіперазин-1-іл)- N^4 -(5-циклопропіл-1H-піразол-3-іл)- N^2 -[3-(1-метилетил)ізоксазол-5-іл]метил}піримідин-2,4-діамін
615		N^4 -(5-циклопропіл-1H-піразол-3-іл)- N^2 -[3-(1-метилетил)ізоксазол-5-іл]метил}-6-[4-(метилсульфоніл)піперазин-1-іл]піримідин-2,4-діамін
616		4-{6-[(5-циклопропіл-1H-піразол-3-іл)аміно]-2-([3-(1-метилетил)ізоксазол-5-іл]метил)аміно}піримідин-4-іл}піперазин-1-карбальдегід
617		N^4 -(3-метил-1H-піразол-5-іл)-6-морфолін-4-іл- N^2 -[3-фенілізоксазол-5-іл)метил]піримідин-2,4-діамін

618		6-(4-метилпіперазин-1-іл)-N ⁴ -(3-метил-1H-піразол-5-іл)-N ² -[(3-фенілізоксазол-5-іл)метил]піримідин-2,4-діамін
619		N ⁴ -(3-метил-1H-піразол-5-іл)-6-[(2-морфолін-4-ілетил)окси]-N ² -[(3-фенілізоксазол-5-іл)метил]піримідин-2,4-діамін
620		N ⁴ -(5-циклопропіл-1H-піразол-3-іл)-6-метил-N ² -[(3-піридин-4-ілізоксазол-5-іл)метил]піримідин-2,4-діамін
621		N ⁴ -(5-циклопропіл-1H-піразол-3-іл)-N ² -{[3-(3,4-дифторфеніл)ізоксазол-5-іл]метил}-6-метилпіримідин-2,4-діамін
622		N ⁴ -(5-циклопропіл-1H-піразол-3-іл)-N ² -{[3-(2,4-дифторфеніл)ізоксазол-5-іл]метил}-6-метилпіримідин-2,4-діамін

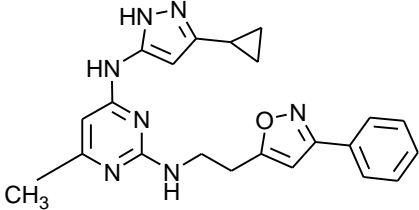
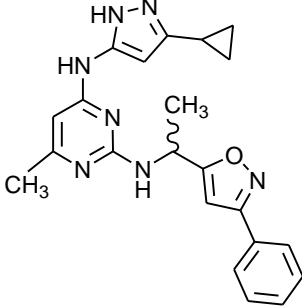
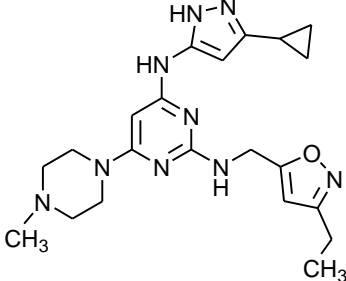
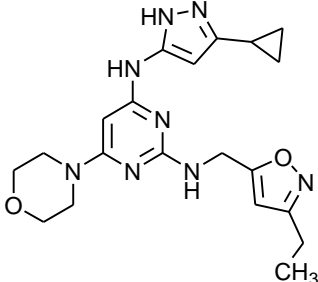
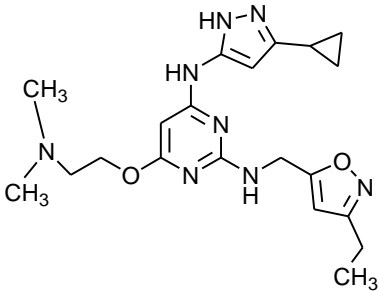
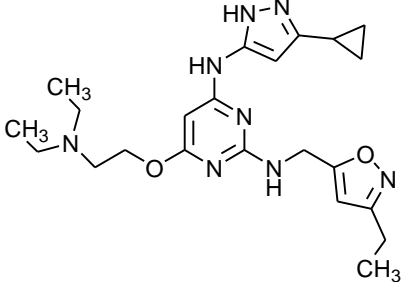
623		N^4 -(5-циклопропіл-1H-піразол-3-іл)-6-метил- N^2 -[(3-піразин-2-ілізоксазол-5-іл)метил]піримідин-2,4-діамін
624		5-хлор- N^4 -(3-циклопропіл-1H-піразол-5-іл)-6-морфолін-4-іл- N^2 -[(3-фенілізоксазол-5-іл)метил]піримідин-2,4-діамін
625		5-хлор- N^4 -(3-циклопропіл-1H-піразол-5-іл)-6-(4-метилпіперазин-1-іл)- N^2 -[(3-фенілізоксазол-5-іл)метил]піримідин-2,4-діамін
626		N^2 -[(3-метилізоксазол-5-іл)метил]-6-(4-метилпіперазин-1-іл)- N^4 -(3-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2,4-діамін
627		N^2 -[(3-метилізоксазол-5-іл)метил]- N^4 -(3-метил-1H-піразол-5-іл)-6-морфолін-4-ілпіримідин-2,4-діамін
628		N^4 -(5-циклопропіл-1H-піразол-3-іл)-6-(4-метилпіперазин-1-іл)- N^2 -[(3-піримідин-4-ілізоксазол-5-іл)метил]піримідин-2,4-діамін

629		N^4 -(5-циклопропіл-1H-піразол-3-іл)- N^2 -[(3-фуран-3-ілізоксазол-5-іл)метил]-6-(4-метилпіперазин-1-іл)піримідин-2,4-діамін
630	 Chiral	N^4 -(5-циклопропіл-1H-піразол-3-іл)- N^6 -(8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)- N^2 -[(3-метилізоксазол-5-іл)метил]піримідин-2,4,6-тріамін
631		N^4 -(5-циклопропіл-1H-піразол-3-іл)-6-(5-метил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил)- N^2 -[(3-метилізоксазол-5-іл)метил]піримідин-2,4-діамін
632		N^4 -(5-циклопропіл-1H-піразол-3-іл)-6-(5-метил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил)- N^2 -{[3-(1-метилетил)ізоксазол-5-іл]метил}піримідин-2,4-діамін
633		N^4 -біцикло[2.2.1]гепт-2-ил- N^6 -(5-циклопропіл-1H-піразол-3-іл)- N^2 -{[3-(1-метилетил)ізоксазол-5-іл]метил}піримідин-2,4,6-тріамін
634		N^4 -біцикло[2.2.1]гепт-2-ил- N^6 -(5-циклопропіл-1H-піразол-3-іл)- N^2 -[(3-метилізоксазол-5-іл)метил]піримідин-2,4,6-тріамін

635		N ⁴ -(5-циклопропіл-1H-піразол-3-іл)-N ² -[(3-метилізоксазол-5-іл)метил]-6-[(1R, 4R)-5-(фенілметил)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-іл]піримідин-2,4-діамін
636		N ⁴ -(5-циклопропіл-1H-піразол-3-іл)-N ² -[[3-(1-метилетил)ізоксазол-5-іл]метил]-6-[(1R, 4R)-5-(фенілметил)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-іл]піримідин-2,4-діамін
637		N ⁴ -(5-циклопропіл-1H-піразол-3-іл)-6-морфолін-4-іл-N ² -[(3-піримідин-4-ілізоксазол-5-іл)метил]піримідин-2,4-діамін
638		N ⁴ -(5-циклопропіл-1H-піразол-3-іл)-6-[[2-(диметиламіно)етил]окси]-N ² -[(3-піримідин-4-ілізоксазол-5-іл)метил]піримідин-2,4-діамін
639		N ⁴ -(5-циклопропіл-1H-піразол-3-іл)-N ² -[[3-(5-фторпіридин-2-іл)ізоксазол-5-іл]метил]-6-метилпіримідин-2,4-діамін
640		N ⁴ -(5-циклопропіл-1H-піразол-3-іл)-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-N ² -[[3-(2-тієніл)ізоксазол-5-іл]метил]піримідин-2,4-діамін

641		N ⁴ -(5-циклопропіл-1H-піразол-3-іл)-6-[[2-(диметиламіно)етил]окси}-N ² -[(3-піридин-2-ілізоксазол-5-іл)метил]піримідин-2,4-діамін
642		N ⁴ -(3-циклопропіл-1H-піразол-5-іл)-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-N ² -[(3-піримідин-5-ілізоксазол-5-іл)метил]піримідин-2,4-діамін
643		N ⁴ -(3-циклопропіл-1H-піразол-5-іл)-6-морфолін-4-іл-N ² -[(3-піримідин-5-ілізоксазол-5-іл)метил]піримідин-2,4-діамін
644		N ⁴ -(5-циклопропіл-1H-піразол-3-іл)-6-[[2-(діетиламіно)етил]окси}-N ² -[[3-(1-метилетил)ізоксазол-5-іл]метил]піримідин-2,4-діамін
645		N ⁴ -(5-циклопропіл-1H-піразол-3-іл)-N ² -[[3-(1-метилетил)ізоксазол-5-іл]метил]-6-[(2-піролідін-1-ілетил)окси]піримідин-2,4-діамін
646		N ⁴ -(5-циклопропіл-1H-піразол-3-іл)-6-[[2-(діетиламіно)етил]окси}-N ² -[[3-(метилізоксазол-5-іл)метил]піримідин-2,4-діамін

647		N^4 -(5-циклопропіл-1H-піразол-3-іл)- N^2 -[(3-метилізоксазол-5-іл)метил]-6-[(2-піролідин-1-ілетил)окси]піримідин-2,4-діамін
648		N^4 -(5-циклопропіл-1H-піразол-3-іл)-6-(4-метилпіперазин-1-іл)- N^2 -{[3-(1,3-тіазол-2-іл)ізоксазол-5-іл]метил}піримідин-2,4-діамін
649		N^4 -(3-циклопропіл-1H-піразол-5-іл)-6-[2-(диметиламіно)етокси]- N^2 -[(3-метилізоксазол-5-іл)метил]піримідин-2,4-діамін
650		6-[(2-(диметиламіно)етил)окси]- N^2 -[(3-метилізоксазол-5-іл)метил]- N^4 -(3-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2,4-діамін
651		6-[(2-(діетиламіно)етил)окси]- N^2 -[(3-метилізоксазол-5-іл)метил]- N^4 -(3-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2,4-діамін
652		N^2 -[(3-метилізоксазол-5-іл)метил]- N^4 -(3-метил-1H-піразол-5-іл)-6-[(2-піролідин-1-ілетил)окси]піримідин-2,4-діамін

653		N ⁴ -(3-циклопропіл-1H-піразол-5-іл)-6-метил-N ² -[2-(3-фенілізоксазол-5-іл)етил]піримідин-2,4-діамін
654		N ⁴ -(3-циклопропіл-1H-піразол-5-іл)-6-метил-N ² -[1-(3-фенілізоксазол-5-іл)етил]піримідин-2,4-діамін
655		N ⁴ -(3-циклопропіл-1H-піразол-5-іл)-N ² -[(3-етилізоксазол-5-іл)метил]-6-(4-метилпіперазин-1-іл)піримідин-2,4-діамін
656		N ⁴ -(3-циклопропіл-1H-піразол-5-іл)-N ² -[(3-етилізоксазол-5-іл)метил]-6-морфолін-4-ілпіримідин-2,4-діамін
657		N ⁴ -(3-циклопропіл-1H-піразол-5-іл)-6-{[2-(диметиламіно)етил]окси}-N ² -[(3-етилізоксазол-5-іл)метил]піримідин-2,4-діамін
658		N ⁴ -(3-циклопропіл-1H-піразол-5-іл)-6-{[2-(діетиламіно)етил]окси}-N ² -[(3-етилізоксазол-5-іл)метил]піримідин-2,4-діамін

659		N^4 -(3-циклопропіл-1H-піразол-5-іл)- N^2 -[(3-етилізоксазол-5-іл)метил]-6-[(2-піролідін-1-ілетил)окси]піримідин-2,4-діамін
660		N^2 -{[3-(2-амінопіримідин-4-іл)ізоксазол-5-іл]метил}- N^4 -(3-циклопропіл-1H-піразол-5-іл)-6-(4-метилпіперазин-1-іл)піримідин-2,4-діамін
661		N^4 -(3-циклопропіл-1H-піразол-5-іл)-6-(4-етилпіперазин-1-іл)- N^2 -{[3-(1-метилетил)ізоксазол-5-іл]метил}піримідин-2,4-діамін
662		2-(1-{6-[(3-циклопропіл-1H-піразол-5-іл)аміно]-2-([3-(1-метилетил)ізоксазол-5-іл]метил)аміно}піримідин-4-іл)піперидин-4-іл)етанол
663		2-(4-{6-[(3-циклопропіл-1H-піразол-5-іл)аміно]-2-([3-(1-метилетил)ізоксазол-5-іл]метил)аміно}піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)етанол

Таблиця 6

Репрезентативні інгібітори Raf

5 Сполуки, представлені в таблиці 6, можуть бути виготовлені у вигляді їх фармацевтично прийнятних солей, сольватів, гідратів й/або ізомерів. Будь-яка комбінація таких солей, сольватів, гідратів, ізомерів сполук, представлених у таблиці 6, може бути використана для практичного застосування винаходу.

Таблиця 6

№	Назва
1	6-(2-бутил-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл)-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он
2	6-[1-гідроксі-3-оксо-2-(2-фенілетил)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он
3	6-(1-гідрокси-2-{[4-(метилокси)феніл]метил}-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл)-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он
4	6-(1-гідрокси-2-{[3-(метилокси)феніл]метил}-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл)-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он
5	6-[2-{[4-фторфеніл]метил}-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он
6	6-(1-гідроксі-3-оксо-2-феніл-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл)-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он
7	6-[2-{[3-бромфеніл]метил}-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он
8	6-[2-{[4-бромфеніл]метил}-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он
9	6-[1-гідроксі-3-оксо-2-(3-фенілпропіл)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он
10	6-[2-{[3,4-дихлорфеніл]метил}-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он
11	6-{1-гідрокси-2-{[4-метилфеніл]метил}-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл}-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он
12	6-[2-{[4-хлорфеніл]метил}-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он
13	6-[1-гідрокси-2-(1-метилетил)-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он
14	метил {5-[1-гідроксі-3-оксо-2-(фенілметил)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
15	6-[2-{[3,4-диметилфеніл]метил}-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он
16	6-(2-{[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]метил}-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл)-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он
17	6-(2-{[4-(диметиламіно)феніл]метил}-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл)-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он
18	6-[2-(3-хлорфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он
19	6-[2-(4-хлорфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он
20	6-[2-(3,4-дихлорфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он
21	6-[1-гідрокси-2-(4-метилфеніл)-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он
22	3-(2-{[3,5-біс(метилокси)феніл]аміно}-1Н-бензімідазол-5-іл)-3-(метилокси)-2-(фенілметил)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-он
23	3-(2-{[3,5-біс(метилокси)феніл]аміно}-1Н-бензімідазол-5-іл)-2-(1-метилетил)-3-(метилокси)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-он
24	3-(2-{[3,5-біс(метилокси)феніл]аміно}-1Н-бензімідазол-5-іл)-3-гідрокси-2-феніл-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-он
25	3-(2-{[3,5-біс(метилокси)феніл]аміно}-1Н-бензімідазол-5-іл)-3-гідрокси-2-(фенілметил)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-он
26	метил {5-[1-гідроксі-3-оксо-2-(фенілметил)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1-метил-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
27	3-(1Н-бензімідазол-5-іл)-3-гідрокси-2-(фенілметил)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-он
28	5-[1-гідроксі-3-оксо-2-(фенілметил)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-N-метил-1Н-бензімідазол-2-карбоксамід
29	3-гідрокси-3-(2-метил-1Н-бензімідазол-5-іл)-2-(фенілметил)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-он
30	7-[1-гідроксі-3-оксо-2-(фенілметил)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-3,4-дигідрохіноксалін-2(1Н)-он

31	7-[2-(3-хлорфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-3,4-дигідрохіноксалін-2(1Н)-он
32	1,1-диметилетил 4-[[1-гідроксі-3-оксо-1-(3-оксо-3,4-дигідро-2Н-1,4-бензоксазин-6-іл)-1,3-дигідро-2Н-ізоіндол-2-іл]метил]піперидин-1-карбоксилат
33	6-(1-гідрокси-2-[[2-(метилокси)феніл]метил]-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл)-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он
34	6-{2-[(3-хлорфеніл)метил]-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл}-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он
35	6-{2-[(2-хлорфеніл)метил]-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл}-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он
36	6-{2-[(3-фторфеніл)метил]-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл}-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он
37	6-{2-[(2-бромфеніл)метил]-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл}-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он
38	6-{2-[(2-фторфеніл)метил]-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл}-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он
39	6-[2-(3-фторфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он
40	6-[1-гідрокси-2-(3-йодфеніл)-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он
41	6-[2-(3-бромфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он
42	6-[1-гідрокси-2-(3-нітрофеніл)-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он
43	6-{1-гідрокси-2-[3-(метилокси)феніл]-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл}-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он
44	6-[1-гідрокси-2-(3-метилфеніл)-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он
45	3-гідрокси-3-(1Н-індол-5-іл)-2-(фенілметил)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-он
46	метил [6-(1-гідроксі-3-оксо-2-феніл-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл)-1Н-бензімідазол-2-іл]карбамат
47	6-[2-(2-амінофеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он
48	6-[[2-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)феніл]карбоніл]-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он
49	6-[[2-(1Н-бензімідазол-2-іл)феніл]карбоніл]-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он
50	6-(1-гідроксі-3-оксо-2-[[2-(трифторметил)феніл]метил]-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл)-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он
51	6-{2-[(5-бром-2-фторфеніл)метил]-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл}-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он
52	6-{1-гідрокси-2-[(3-нітрофеніл)метил]-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл}-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он
53	6-(1-гідроксі-3-оксо-2-[[3-(трифторметил)феніл]метил]-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл)-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он
54	6-(2-[[2,3-біс(метилокси)феніл]метил]-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл)-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он
55	6-{1-гідрокси-2-[(3-йодфеніл)метил]-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл}-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он
56	6-[1-гідроксі-3-оксо-2-({3-[(трифторметил)окси]феніл}метил)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он
57	6-(1-гідрокси-2-[[2-(метилтіо)феніл]метил]-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл)-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он
58	6-[2-(3,4-дифторфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он
59	6-{1-гідрокси-2-[3-(1-метилетил)феніл]-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл}-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он
60	6-(1-гідроксі-3-оксо-2-{3-[(трифторметил)окси]феніл}-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл)-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он
61	6-{1-гідроксі-3-оксо-2-[3-(трифторметил)феніл]-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл}-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он

62	3-[1-гідроксі-3-оксо-1-(3-оксо-3,4-дигідро-2Н-1,4-бензоксазин-6-іл)-1,3-дигідро-2Н-ізоіндол-2-іл]бензолсульфонамід
63	6-{2-[5-хлор-2-(метилокси)феніл]-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл}-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он
64	6-{2-[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл}-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он
65	3-гідрокси-3-(1Н-індол-6-іл)-2-(фенілметил)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-он
66	6-[2-(3-фтор-5-йодфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он
67	6-[2-(3-амінофеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он
68	6-[2-(3,5-дифторфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он
69	6-{1-гідрокси-2-[3-(метилсульфоніл)феніл]-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл}-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он
70	етил 3-[1-гідроксі-3-оксо-1-(3-оксо-3,4-дигідро-2Н-1,4-бензоксазин-6-іл)-1,3-дигідро-2Н-ізоіндол-2-іл]бензоат
71	3-[1-гідроксі-3-оксо-1-(3-оксо-3,4-дигідро-2Н-1,4-бензоксазин-6-іл)-1,3-дигідро-2Н-ізоіндол-2-іл]бензонітрил
72	6-[2-(2-хлорфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он
73	6-[2-(3-аміно-5-хлорфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он
74	6-[2-(5-хлор-2-метилфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он
75	6-[2-(3-хлор-2-метилфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он
76	6-[2-(3-етилфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он
77	6-[2-(3-етинілфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он
78	6-[1-гідрокси-2-(3-гідроксифеніл)-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он
79	6-{1-гідроксі-3-оксо-2-[3-(фенілокси)феніл]-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл}-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он
80	6-(1-гідроксі-3-оксо-2-{3-[(фенілметил)окси]феніл}-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл)-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он
81	3-[1-гідроксі-3-оксо-1-(3-оксо-3,4-дигідро-2Н-1,4-бензоксазин-6-іл)-1,3-дигідро-2Н-ізоіндол-2-іл]бензамід
82	6-{1-гідрокси-2-[3-(гідроксиметил)феніл]-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл}-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он
83	6-[2-(2-фторфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он
84	3-гідрокси-3-[2-(метиламіно)-1Н-бензімідазол-5-іл]-2-(фенілметил)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-он
85	6-(2-біфеніл-3-іл-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл)-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он
86	6-(2-{3-[(диметиламіно)метил]феніл}-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл)-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он
87	6-[2-(3,5-дихлорфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он
88	6-(1-гідроксі-3-оксо-2-піперидин-4-іл-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл)-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он
89	6-[2-(3-{[2-(диметиламіно)етил]окси}феніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он
90	6-[1-гідрокси-2-(2-метилфеніл)-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он
91	N-метил-2-[(3-оксо-3,4-дигідро-2Н-1,4-бензоксазин-6-іл)карбоніл]-N-фенілбензамід

92	метил {5-[1-(етилоксі)-3-оксо-2-(фенілметил)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
93	фенілметил 2-[(2-[(метилокси)карбоніл]аміно)-1Н-бензімідазол-5-іл)карбоніл]бензоат
94	3-гідроксі-3-(1Н-індазол-5-іл)-2-(фенілметил)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-он
95	3-гідроксі-3-(1Н-індазол-6-іл)-2-(фенілметил)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-он
96	етил {5-[1-гідроксі-3-оксо-2-(фенілметил)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
97	2-метилпропіл {5-[1-гідроксі-3-оксо-2-(фенілметил)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
98	метил {5-[1-гідроксі-3-оксо-2-(2-тієнілметил)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
99	метил {5-[1-гідроксі-3-оксо-2-(2-фенілетил)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
100	3-[2-аміно-1-(1,1-диметилетил)-1Н-бензімідазол-5-іл]-3-гідрокси-2-(фенілметил)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-он
101	3-(2-аміно-1Н-бензімідазол-5-іл)-3-гідрокси-2-(фенілметил)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-он
102	метил [5-(1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл)-1Н-бензімідазол-2-іл]карбамат
103	3-(метилокси)бутил{5-[1-гідроксі-3-оксо-2-(фенілметил)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
104	метил (5-{1-гідроксі-3-оксо-2-[(1R)-1-фенілетил]-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл}-1Н-бензімідазол-2-іл)карбамат
105	метил (5-{1-гідроксі-3-оксо-2-[(1S)-1-фенілетил]-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл}-1Н-бензімідазол-2-іл)карбамат
106	2-(метилокси)етил {5-[1-гідроксі-3-оксо-2-(фенілметил)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
107	метил {6-[1-гідроксі-3-оксо-2-(фенілметил)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1-метил-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
108	проп-2-ін-1-іл {5-[1-гідроксі-3-оксо-2-(фенілметил)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
109	бут-2-ін-1-іл {5-[1-гідроксі-3-оксо-2-(фенілметил)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
110	1-метилетил {5-[1-гідроксі-3-оксо-2-(фенілметил)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
111	метил {5-[2-(2,3-дигідро-1Н-інден-2-іл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
112	метил {5-[1-гідроксі-3-оксо-2-(піридин-4-ілметил)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
113	метил {5-[1-гідроксі-3-оксо-2-(піридин-3-ілметил)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
114	метил (6-{2-[(3-фторфеніл)метил]-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл}-1Н-бензімідазол-2-іл)карбамат
115	метил {5-[1-гідрокси-2-(3-метилфеніл)-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
116	метил [5-(1-гідрокси-2-[(2-(метилокси)феніл)метил]-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл)-1Н-бензімідазол-2-іл]карбамат
117	метил [5-(1-гідрокси-2-[(3-(метилокси)феніл)метил]-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл)-1Н-бензімідазол-2-іл]карбамат
118	метил [5-(1-гідрокси-2-[(4-(метилокси)феніл)метил]-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл)-1Н-бензімідазол-2-іл]карбамат
119	метил (6-{2-[(4-фторфеніл)метил]-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл}-1Н-бензімідазол-2-іл)карбамат
120	метил (6-{2-[(3-бромфеніл)метил]-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл}-1Н-бензімідазол-2-іл)карбамат
121	метил (5-{1-гідрокси-2-[(3-йодфеніл)метил]-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл}-1Н-бензімідазол-2-іл)карбамат
122	метил (5-{2-[(3-хлорфеніл)метил]-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл}-1Н-бензімідазол-2-іл)карбамат
123	метил (5-{2-[(2-фторфеніл)метил]-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл}-1Н-бензімідазол-2-іл)карбамат

124	метил {5-[1-гідроксі-3-оксо-2-(піридин-2-ілметил)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
125	фенілметил {5-[1-гідроксі-3-оксо-2-(фенілметил)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
126	2-фторетил {5-[1-гідроксі-3-оксо-2-(фенілметил)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
127	пропіл {5-[1-гідроксі-3-оксо-2-(фенілметил)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
128	метил (5-{1-гідрокси-2-[4-(метилокси)феніл]-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл}-1Н-бензімідазол-2-іл)карбамат
129	метил (5-{2-[(2-хлорфеніл)метил]-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл}-1Н-бензімідазол-2-іл)карбамат
130	метил (5-{2-[(2-бромфеніл)метил]-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл}-1Н-бензімідазол-2-іл)карбамат
131	метил (5-{1-гідрокси-2-[(3-метилфеніл)метил]-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл}-1Н-бензімідазол-2-іл)карбамат
132	метил (5-{1-гідрокси-2-[(4-метилфеніл)метил]-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл}-1Н-бензімідазол-2-іл)карбамат
133	метил (5-{1-гідрокси-2-[(2-метилфеніл)метил]-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл}-1Н-бензімідазол-2-іл)карбамат
134	метил {5-[2-(3-бромфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
135	метил {5-[2-(3-хлорфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
136	метил {5-[2-(3-фторфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
137	метил (5-{1-гідрокси-2-[3-(метилокси)феніл]-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл}-1Н-бензімідазол-2-іл)карбамат
138	метил {5-[2-(4-бромфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
139	метил {5-[2-(4-хлорфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
140	метил {5-[2-(4-фторфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
141	метил {5-[2-(3,5-диметилфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
142	метил {5-[2-(2-фторфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
143	метил {5-[2-(2-хлорфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
144	метил {5-[1-гідрокси-2-(2-метилфеніл)-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
145	метил (5-{1-гідрокси-2-[2-(метилокси)феніл]-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл}-1Н-бензімідазол-2-іл)карбамат
146	метил {5-[1-гідрокси-2-(4-метилфеніл)-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
147	метил (5-{1-гідроксі-3-оксо-2-[3-(трифторметил)феніл]-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл}-1Н-бензімідазол-2-іл)карбамат
148	бут-2-ин-1-іл (5-{1-гідроксі-3-оксо-2-[(1R)-1-фенілетил]-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл}-1Н-бензімідазол-2-іл)карбамат
149	Н-етил-N'-{5-[1-гідроксі-3-оксо-2-(фенілметил)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}сечовина
150	фенілметил (5-{1-гідроксі-3-оксо-2-[(1R)-1-фенілетил]-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл}-1Н-бензімідазол-2-іл)карбамат
151	метил {6-[2-(3-аміно-5-хлорфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
152	піперидин-4-ілметил {5-[1-гідроксі-3-оксо-2-(фенілметил)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат

153	метил {5-[2-(циклопропілметил)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
154	метил {5-[2-(2,2-диметилпропіл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
155	метил {5-[2-(3,5-дихлорфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
156	метил {5-[2-(3,5-дифторфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
157	N-етил-N'-(5-{1-гідроксі-3-оксо-2-[(1R)-1-фенілетил]-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл}-1Н-бензімідазол-2-іл)сечовина
158	N'-(5-[1-гідроксі-3-оксо-2-(фенілметил)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл)-N, N-диметилсечовина
159	метил {5-[2-(3-{[2-(диметиламіно)етил]окси}феніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
160	3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл {6-[1-гідроксі-3-оксо-2-(фенілметил)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
161	метил {5-[2-(циклогексилметил)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
162	метил {5-[1-гідрокси-2-(2-метилпропіл)-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
163	метил {5-[1-гідроксі-3-оксо-2-(1,3-тіазол-2-ілметил)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
164	метил {5-[2-(3,4-дифторфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
165	метил (5-{2-[1-(3,5-дифторфеніл)етил]-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл}-1Н-бензімідазол-2-іл)карбамат
166	метил (5-{2-[1-(3-фторфеніл)етил]-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл}-1Н-бензімідазол-2-іл)карбамат
167	метил [5-(2-циклогексил-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл)-1Н-бензімідазол-2-іл]карбамат
168	метил {5-[2-(2,5-дифторфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
169	N-(5-[1-гідроксі-3-оксо-2-(фенілметил)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл)-N'-(фенілметил)сечовина
170	піперидин-4-іл {5-[1-гідроксі-3-оксо-2-(фенілметил)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
171	N-(5-[1-гідроксі-3-оксо-2-(фенілметил)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл)-N'-метилсечовина
172	метил (5-{2-[1-(2-фторфеніл)етил]-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл}-1Н-бензімідазол-2-іл)карбамат
173	метил (5-{1-гідроксі-3-оксо-2-[1-(2-тієніл)етил]-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл}-1Н-бензімідазол-2-іл)карбамат
174	метил (5-{2-[1-(3-хлорфеніл)етил]-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл}-1Н-бензімідазол-2-іл)карбамат
175	метил (5-{1-гідрокси-2-[3-метил-5-(трифторметил)феніл]-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл}-1Н-бензімідазол-2-іл)карбамат
176	N-(5-[1-гідроксі-3-оксо-2-(фенілметил)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл)пропанамід
177	метил {5-[2-(3,4-дихлорфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
178	метил {5-[2-(3-етилфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
179	метил {5-[2-(3-етинілфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
180	метил {5-[2-(4-хлор-3-метилфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
181	метил [5-(1-гідроксі-3-оксо-2-{1-[3-(трифторметил)феніл]етил}-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл)-1Н-бензімідазол-2-іл]карбамат

182	метил (5-{1-гідрокси-3-оксо-2-[(1R)-1-фенілпропіл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл}-1H-бензімідазол-2-іл)карбамат
183	метил [5-(1-гідрокси-3-оксо-2-{2-[(трифторметил)окси]феніл}-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл)-1H-бензімідазол-2-іл]карбамат
184	метил {5-[2-(2,3-дифторфеніл)-1-гідрокси-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}карбамат
185	циклогексил {5-[1-гідрокси-3-оксо-2-(фенілметил)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}карбамат
186	тетрагідрофуран-2-ілметил {5-[1-гідрокси-3-оксо-2-(фенілметил)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}карбамат
187	циклопропілметил {5-[1-гідрокси-3-оксо-2-(фенілметил)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}карбамат
188	N-{5-[1-гідрокси-3-оксо-2-(фенілметил)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}морфолін-4-карбоксамід
189	метил {5-[2-(циклопентилметил)-1-гідрокси-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}карбамат
190	метил {5-[2-(2,3-диметилфеніл)-1-гідрокси-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}карбамат
191	метил {5-[2-(2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)-1-гідрокси-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}карбамат
192	метил (2S)-циклогексил[1-гідрокси-1-(2-{[(метилокси)карбоніл]аміно}-1H-бензімідазол-5-іл)-3-оксо-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл]етаноат
193	метил {5-[2-(2,6-дифторфеніл)-1-гідрокси-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}карбамат
194	метил {5-[2-(3-хлор-4-фторфеніл)-1-гідрокси-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}карбамат
195	бут-3-ен-1-іл {5-[1-гідрокси-3-оксо-2-(фенілметил)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}карбамат
196	2,2,2-трифторетил {5-[1-гідрокси-3-оксо-2-(фенілметил)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}карбамат
197	метил {5-[2-(5-хлор-2-фторфеніл)-1-гідрокси-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}карбамат
198	метил (5-{2-[1-(5-хлор-2-метилфеніл)етил]-1-гідрокси-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл}-1H-бензімідазол-2-іл)карбамат
199	метил (5-{1-гідрокси-3-оксо-2-[(1S)-1-фенілпропіл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл}-1H-бензімідазол-2-іл)карбамат
200	метил (5-{2-[1-(3-хлор-2-метилфеніл)етил]-1-гідрокси-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл}-1H-бензімідазол-2-іл)карбамат
201	метил (5-{1-гідрокси-2-[1-(5-метил-2-тієніл)етил]-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл}-1H-бензімідазол-2-іл)карбамат
202	метил (5-{2-[1-(5-хлор-2-тієніл)етил]-1-гідрокси-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл}-1H-бензімідазол-2-іл)карбамат
203	метил {5-[1-гідрокси-2-(3-йодфеніл)-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}карбамат
204	метил (5-{1-гідрокси-2-[3-(1-метилетил)феніл]-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл}-1H-бензімідазол-2-іл)карбамат
205	метил {5-[2-(фуран-2-ілметил)-1-гідрокси-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}карбамат
206	метил {5-[1-гідрокси-3-оксо-2-(3-тієнілметил)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}карбамат
207	метил {5-[2-(циклобутилметил)-1-гідрокси-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}карбамат
208	3,3,3-трифтор-2-гідрокси-N-{5-[1-гідрокси-3-оксо-2-(фенілметил)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}-2-(трифторметил)пропанамід
209	метил (5-{1-гідрокси-2-[1-(4-метил-2-тієніл)етил]-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл}-1H-бензімідазол-2-іл)карбамат
210	метил (5-{2-[1-(4-бром-2-тієніл)етил]-1-гідрокси-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл}-1H-бензімідазол-2-іл)карбамат

211	метил {5-[1-гідрокси-2-(3-{[2-(метилокси)етил]окси}феніл)-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}карбамат
212	тетрагідрофуран-3-ілметил {5-[1-гідрокси-3-оксо-2-(фенілметил)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}карбамат
213	N-{5-[1-гідрокси-3-оксо-2-(фенілметил)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}піперидин-1-карбоксамід
214	метил {5-[2-(3-бром-4-фторфеніл)-1-гідрокси-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}карбамат
215	2,3-дигідроксипропіл {5-[1-гідрокси-3-оксо-2-(фенілметил)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}карбамат
216	метил {5-[1-гідрокси-3-оксо-2-(тетрагідрофуран-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}карбамат
217	метил (5-{2-[3-(амінокарбоніл)феніл]-1-гідрокси-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл}-1H-бензімідазол-2-іл)карбамат
218	4,4,4-трифтор-3-гідрокси-N-{5-[1-гідрокси-3-оксо-2-(фенілметил)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}-3-(трифторметил)бутанамід
219	метил (5-{1-гідрокси-2-[3-(метилсульфоніл)феніл]-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл}-1H-бензімідазол-2-іл)карбамат
220	метил (5-{1-гідрокси-3-оксо-2-[3-(фенілокси)феніл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл}-1H-бензімідазол-2-іл)карбамат
221	метил [5-(1-гідрокси-3-оксо-2-{3-[(фенілметил)окси]феніл}-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл)-1H-бензімідазол-2-іл]карбамат
222	метил [5-(2-біфеніл-3-іл-1-гідрокси-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл)-1H-бензімідазол-2-іл]карбамат
223	2,2-диметил-3-[(фенілметил)окси]пропіл {5-[1-гідрокси-3-оксо-2-(фенілметил)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}карбамат
224	метил {5-[2-(3-хлор-2-фторфеніл)-1-гідрокси-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}карбамат
225	метил {5-[2-(3-ціанофеніл)-1-гідрокси-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}карбамат
226	метил {5-[2-(3-етиніл-4-фторфеніл)-1-гідрокси-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}карбамат
227	метил {5-[2-(4-фтор-3-метилфеніл)-1-гідрокси-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}карбамат
228	метил {6-[2-(3,4-дихлор-2-фторфеніл)-1-гідрокси-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}карбамат
229	[(4S)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл]метил {5-[1-гідрокси-3-оксо-2-(фенілметил)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}карбамат
230	метил {5-[2-(5-бром-2-фторфеніл)-1-гідрокси-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}карбамат
231	метил (5-{2-[3-(ацетиламіно)феніл]-1-гідрокси-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл}-1H-бензімідазол-2-іл)карбамат
232	метил (5-{1-гідрокси-3-оксо-2-[3-(фенілметил)феніл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл}-1H-бензімідазол-2-іл)карбамат
233	метил (5-{2-[1-(4-хлор-2-тієніл)етил]-1-гідрокси-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл}-1H-бензімідазол-2-іл)карбамат
234	метил (5-{1-гідрокси-3-оксо-2-[3-(фенілкарбоніл)феніл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл}-1H-бензімідазол-2-іл)карбамат
235	метил [5-(2-{3-[(диметиламіно)метил]феніл}-1-гідрокси-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл)-1H-бензімідазол-2-іл]карбамат
236	метил (5-{2-[3-(аміносультоніл)феніл]-1-гідрокси-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл}-1H-бензімідазол-2-іл)карбамат
237	метил {5-[2-(3-ацетилфеніл)-1-гідрокси-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}карбамат
238	метил {5-[2-(3-етил-4-фторфеніл)-1-гідрокси-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}карбамат
239	метил {5-[2-(3-хлор-5-фторфеніл)-1-гідрокси-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}карбамат

240	N-{6-[1-гідроксі-3-оксо-2-(фенілметил)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}-2-метилпропанамід
241	метил {5-{2-[1-(3-хлор-2-тієніл)етил]-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл}-1H-бензімідазол-2-іл}карбамат
242	метил [5-(1-гідроксі-3-оксо-2-піридин-3-іл-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл)-1H-бензімідазол-2-іл]карбамат
243	метил {5-{1-гідроксі-3-оксо-2-[3-(феніламіно)феніл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл}-1H-бензімідазол-2-іл}карбамат
244	метил {5-[2-(5-бром-2,4-дифторфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}карбамат
245	метил {5-[2-(5-хлор-2,4-дифторфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}карбамат
246	метил {5-[2-(3,5-дихлор-4-фторфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}карбамат
247	2,2-диметил-3-(метилокси)пропіл {5-[1-гідроксі-3-оксо-2-(фенілметил)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}карбамат
248	3-гідрокси-2,2-диметилпропіл {5-[1-гідроксі-3-оксо-2-(фенілметил)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}карбамат
249	метил {5-{2-[1-(5-бром-2-тієніл)етил]-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл}-1H-бензімідазол-2-іл}карбамат
250	метил {5-[2-(4,5-дихлор-2-фторфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}карбамат
251	метил {5-[2-(3-бром-2-фторфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}карбамат
252	метил {5-[2-(3-хлор-2,4-дифторфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}карбамат
253	N-{6-[1-гідроксі-3-оксо-2-(фенілметил)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}пент-4-инамід
254	метил {6-{1-метил-3-оксо-2-[3-(трифторметил)феніл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}карбамат
255	метил [5-(1-гідроксі-3-оксо-2-[3-[(1,1,2,2-тетрафторетил)окси]феніл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл)-1H-бензімідазол-2-іл]карбамат
256	метил {5-[1-гідроксі-3-оксо-2-(3-піперидин-4-ілфеніл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}карбамат
257	метил {5-[2-(3-етенілфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}карбамат
258	метил {5-{2-[3-(диметиламіно)феніл]-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл}-1H-бензімідазол-2-іл}карбамат
259	2,2-дифтор-N-{6-[1-гідроксі-3-оксо-2-(фенілметил)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}циклопропанкарбоксамід
260	N-етил-N'-{6-[2-(4-фторфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}сечовина
261	метил {5-[2-(3-амінофеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}карбамат
262	N-{5-[1-гідроксі-3-оксо-2-(фенілметил)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}-4-[(фенілметил)окси]бутанамід
263	N-{5-[1-гідроксі-3-оксо-2-(фенілметил)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}-4-піперидин-1-ілбутанамід
264	N-{5-[1-гідроксі-3-оксо-2-(фенілметил)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}-4-(4-метилпіперазин-1-іл)бутанамід
265	N-{6-[2-(4-фторфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}бутанамід
266	метил {6-[2-(3-бромфеніл)-5,6-дихлор-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}карбамат
267	метил [5-(1-гідрокси-2-[3-[метил(феніл)аміно]феніл]-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл)-1H-бензімідазол-2-іл]карбамат
268	метил {5-[1-гідроксі-3-оксо-2-(фенілсульфоніл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}карбамат
269	метил {5-[(2-[(феніламіно)карбоніл]аміно)феніл]карбоніл}-1H-бензімідазол-2-іл}карбамат

270	метил (5-{[2-({[(фенілметил)окси]карбоніл}аміно)феніл]карбоніл}-1H-бензімідазол-2-іл)карбамат
271	метил [5-{[2-({[2-фенілгідазино]карбоніл}феніл)карбоніл]-1H-бензімідазол-2-іл}карбамат
272	метил {5-[2-({[(фенілокси)аміно]карбоніл}феніл)карбоніл]-1H-бензімідазол-2-іл}карбамат
273	бут-2-ин-1-іл {5-[2-(4-фторфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}карбамат
274	N-{5-[1-гідроксі-3-оксо-2-(фенілметил)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}-3-піперидин-1-ілпропанамід
275	N-{6-[2-(4-фторфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}пропанамід
276	N-(4-фторфеніл)-2-{[2-(пент-4-иноїламіно)-1H-бензімідазол-6-іл]карбоніл}бензамід
277	4-(діетиламіно)-N-{5-[1-гідроксі-3-оксо-2-(фенілметил)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}бутанамід
278	N-{5-[1-гідроксі-3-оксо-2-(фенілметил)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}-4-піролідин-1-ілбутанамід
279	3-піперидин-1-ілпропіл {6-[2-(4-фторфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}карбамат
280	3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл {6-[2-(4-фторфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}карбамат
281	метил {5-[2-(3-бромфеніл)-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}карбамат
282	метил {5-[2-(3-етиніл-2-фторфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}карбамат
283	2-піперидин-1-ілетил {5-[2-(4-фторфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}карбамат
284	метил {5-[2-(3-хлор-2-метилфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}карбамат
285	метил {5-[2-(5-хлор-2-метилфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}карбамат
286	N-{6-[1-гідроксі-3-оксо-2-(фенілметил)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}-2,2-диметил-3-піперидин-1-ілпропанамід
287	N-{5-[2-(4-фторфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}-4-піперидин-1-ілбутанамід
288	N-{5-[2-(3-хлор-2-фторфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}-4-піперидин-1-ілбутанамід
289	метил [6-({[2-({[(фенілкарбоніл)аміно]феніл}карбоніл)-1H-бензімідазол-2-іл}карбамат
290	метил {5-[1-гідрокси-2-(3-морфолін-4-ілфеніл)-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}карбамат
291	2-(диметиламіно)етил {6-[2-(3-хлор-2-фторфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}карбамат
292	2-(діетиламіно)етил {5-[2-(3-хлор-2-фторфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}карбамат
293	2-піперидин-1-ілетил {5-[2-(3-хлор-2-фторфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}карбамат
294	3-піперидин-1-ілпропіл {6-[2-(3-хлор-2-фторфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}карбамат
295	2-піперидин-1-ілетил {6-[2-(3-бромфеніл)-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}карбамат
296	метил {6-[2-(3-бромфеніл)-4,7-дифтор-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}карбамат
297	2-[метил(фенілметил)аміно]етил {5-[2-(3-хлор-2-фторфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}карбамат
298	метил {5-[1-гідроксі-3-оксо-2-(3-піролідин-1-ілфеніл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}карбамат
299	метил {5-[2-(5-хлор-2,3-дифторфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}карбамат
300	метил {5-[1-гідроксі-3-оксо-2-(піролідин-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]-1H-бензімідазол-2-іл}карбамат

301	метил {5-[1-гідроксі-3-оксо-2-(піролідін-3-ілметил)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
302	(1-метилпіперидин-2-іл)метил {6-[2-(3-хлор-2-фторфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
303	[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]метил {6-[2-(3-хлор-2-фторфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
304	октагідро-2Н-хінолізин-1-ілметил {6-[2-(3-хлор-2-фторфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
305	метил {5-[2-(5-бром-2-метилфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
306	5-[2-(3-хлор-2-фторфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он
307	метил {5-[2-(3-бром-2,5-дифторфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
308	2-морфолін-4-ілетил {6-[2-(3-хлор-2-фторфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
309	(1-метилпіперидин-3-іл)метил {6-[2-(3-хлор-2-фторфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
310	метил (5-{2-[5-хлор-2-(метилокси)феніл]-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл}-1Н-бензімідазол-2-іл)карбамат
311	метил [5-(2-{3-[циклогексил(метил)аміно]феніл}-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл)-1Н-бензімідазол-2-іл]карбамат
312	8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илметил {6-[2-(3-хлор-2-фторфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
313	метил {6-[1-(3-бромфеніл)-5-оксопіролідін-2-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
314	(1-метилпіперидин-4-іл)метил {5-[1-гідроксі-3-оксо-2-(фенілметил)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
315	1,1-диметилетил 4-({[5-[1-гідроксі-3-оксо-2-(фенілметил)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл]аміно)карбоніл)окси)метил)піперидин-1-карбоксилат
316	(1-метилпіперидин-4-іл)метил {5-[2-(3-хлор-2-фторфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
317	2-(1-метилпіперидин-4-іл)етил {5-[2-(3-хлор-2-фторфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
318	метил ({6-[2-(3-хлор-2-фторфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}аміно)(оксо)ацетат
319	N-(5-{1-гідроксі-3-оксо-2-[3-(фенілокси)феніл]-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл)-4-піперидин-1-ілбутанамід
320	метил {6-[2-(3-бромфеніл)-1-метил-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
321	4-(діетиламіно)бут-2-ин-1-іл {6-[2-(3-хлор-2-фторфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
322	метил {5-[2-(3-хлор-2,6-дифторфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
323	2-(2-оксопіролідін-1-іл)етил {6-[2-(3-хлор-2-фторфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
324	2-(2,5-діоксопіролідін-1-іл)етил {6-[2-(3-хлор-2-фторфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
325	2,2,3,3-тетрафторциклобутил {5-[2-(3-хлор-2-фторфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
326	1-ацетил-N-{5-[2-(3-хлор-2-фторфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}піперидин-4-карбоксамід
327	N-{5-[2-(3-хлор-2-фторфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}циклобутанкарбоксамід
328	метил [5-(2-{3-[етил(феніл)аміно]феніл}-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл)-1Н-бензімідазол-2-іл]карбамат
329	N-{6-[2-(3-хлор-2-фторфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}-2,2-дифторциклопропанкарбоксамід
330	циклобутил {6-[2-(3-хлор-2-фторфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат

331	2,2-дифторетил {6-[2-(3-хлор-2-фторфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
332	2-(3-хлор-2-фторфеніл)-3-гідрокси-3-[2-(піридин-2-іламіно)-1Н-бензімідазол-5-іл]-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-он
333	1-метилетил {6-[2-(3-хлор-2-фторфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
334	циклопропілметил {6-[2-(3-хлор-2-фторфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
335	N-{5-[2-(3-хлор-2-фторфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}циклопропанкарбоксамід
336	2-(метилоксі)етил {5-[2-(3-хлор-2-фторфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
337	тетрагідрофуран-2-ілметил {6-[2-(3-хлор-2-фторфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
338	N-{5-[2-(3-хлор-2-фторфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}-2-(2-тієніл)ацетамід
339	метил {6-[2-(3-хлор-2-фторфеніл)-4,7-дифтор-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
340	етил {6-[2-(3-хлор-2-фторфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
341	2-фторетил {6-[2-(3-хлор-2-фторфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
342	метил (5-{1-гідроксі-3-оксо-2-[2-(фенілокси)феніл]-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
343	N'-(5-[2-(3-хлор-2-фторфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл)-N, N-діетилпентандіамід
344	циклобутилметил {6-[2-(3-хлор-2-фторфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
345	2,2,2-трифторетил {6-[2-(3-хлор-2-фторфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
346	метил (5-{2-[3-(1,1-диметилетил)феніл]-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
347	метил {6-[2-(3-хлор-2-фторфеніл)-7-фтор-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
348	2-(3-хлор-2-фторфеніл)-3-гідрокси-3-[2-(феніламіно)-1Н-бензімідазол-5-іл]-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-он
349	метил {6-[4,7-дихлор-2-(3-хлор-2-фторфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
350	фенілметил 2-[(2-{[(етилокси)карбоніл]аміно}-1,3-бензоксазол-5-іл)карбоніл]бензоат
351	метил {5-[2-(5-хлор-3-етиніл-2-метилфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
352	метил {5-[2-(5-етиніл-2,4-дифторфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
353	метил {5-[2-(3-етиніл-2,4-дифторфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
354	2-(3-хлор-2-фторфеніл)-3-гідрокси-3-[2-(піримідин-2-іламіно)-1Н-бензімідазол-5-іл]-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-он
355	метил {5-[2-(3-етиніл-2-фторфеніл)-4,7-дифтор-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
356	2-(3-хлор-2-фторфеніл)-3-гідрокси-3-[2-(1,3-тіазол-2-іламіно)-1Н-бензімідазол-5-іл]-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-он
357	етил {5-[2-(3-хлор-2-фторфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1,3-бензоксазол-2-іл}карбамат
358	метил {5-[2-(5-хлор-3-йод-2-метилфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
359	метил {5-[2-(3-етил-2-фторфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
360	метил {5-[2-(5-етиніл-2-метилфеніл)-1-гідроксі-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат

361	2-(3-хлор-2-фторфеніл)-3-гідрокси-3-[2-(піразин-2-іламіно)-1Н-бензімідазол-5-іл]-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-он
362	метил {5-[2-(2-фтор-3-йодфеніл)-1-гідрокси-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
363	метил {6-[2-(5-етиніл-2-фторфеніл)-1-гідрокси-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
364	2-(3-етиніл-2-фторфеніл)-3-гідрокси-3-[2-(піримідин-2-іламіно)-1Н-бензімідазол-5-іл]-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-он
365	метил {5-[2-(2,5-диметилфеніл)-1-гідрокси-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
366	метил {5-[2-(3-етиніл-2-фторфеніл)-1-гідрокси-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
367	метил (6-{2-[2-фтор-3-(метилокси)феніл]-1-гідрокси-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
368	метил (5-{1-гідрокси-2-[2-метил-5-(метилокси)феніл]-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
369	метил {5-[2-(3-етиніл-2-фторфеніл)-7-фтор-1-гідрокси-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
370	метил {5-[2-(2-фтор-3-проп-1-ін-1-ілфеніл)-1-гідрокси-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
371	метил {5-[2-(5-хлор-2-метилфеніл)-7-фтор-1-гідрокси-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
372	метил {5-[2-(3-етиніл-2-метилфеніл)-1-гідрокси-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
373	3-гідрокси-2-[3-(метилокси)феніл]-3-[2-(піримідин-2-іламіно)-1Н-бензімідазол-6-іл]-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-он
374	3-гідрокси-2-(3-метилфеніл)-3-[2-(піримідин-2-іламіно)-1Н-бензімідазол-6-іл]-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-он
375	2-(5-хлор-2-метилфеніл)-3-гідрокси-3-[2-(піримідин-2-іламіно)-1Н-бензімідазол-6-іл]-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-он
376	метил {6-[2-(5-хлор-2-метилфеніл)-4,7-дифтор-1-гідрокси-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
377	метил {5-[2-(3-етиніл-2-фторфеніл)-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
378	2-(3-хлор-2-фторфеніл)-3-[2-[(6-хлорпіридазин-3-іл)аміно]-1Н-бензімідазол-5-іл]-3-гідрокси-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-он
379	2-(3-хлор-2-фторфеніл)-4,7-дифтор-3-гідрокси-3-[2-(піримідин-2-іламіно)-1Н-бензімідазол-5-іл]-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-он
380	метил {5-[2-(2-фтор-5-метилфеніл)-1-гідрокси-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
381	метил (5-{2-[2-фтор-5-(метилокси)феніл]-1-гідрокси-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
382	метил (5-{1-гідрокси-2-[5-метил-2-(метилокси)феніл]-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
383	метил {5-[2-(3-етиніл-5-метилфеніл)-1-гідрокси-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
384	2-(3-хлор-2-фторфеніл)-3-[2-[(5-хлорпіримідин-2-іл)аміно]-1Н-бензімідазол-5-іл]-3-гідрокси-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-он
385	2-(3-хлор-2-фторфеніл)-3-гідрокси-3-[2-[(4-метилпіримідин-2-іл)аміно]-1Н-бензімідазол-5-іл]-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-он
386	3-[2-[(4,6-біс(метилокси)піримідин-2-іл)аміно]-1Н-бензімідазол-5-іл]-2-(3-хлор-2-фторфеніл)-3-гідрокси-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-он
387	2-(3-хлор-2-фторфеніл)-3-гідрокси-3-[2-[(4-метил-6-(метилокси)піримідин-2-іл)аміно]-1Н-бензімідазол-5-іл]-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-он
388	3-гідрокси-2-(3-метилфеніл)-3-[2-(піразин-2-іламіно)-1Н-бензімідазол-6-іл]-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-он
389	2-(5-хлор-2-метилфеніл)-3-гідрокси-3-[2-(піразин-2-іламіно)-1Н-бензімідазол-6-іл]-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-он

390	метил {6-[2-(2-фтор-3-метилфеніл)-1-гідрокси-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
391	3-гідрокси-2-[3-(метилокси)феніл]-3-[2-(піразин-2-іламіно)-1Н-бензімідазол-5-іл]-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-он
392	метил {6-[2-[[2-(тієнілметил)аміно]карбоніл]феніл]карбоніл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
393	метил {6-[2-[[3-(метилфеніл)аміно]карбоніл]феніл]карбоніл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
394	метил {6-[2-[[3-(бромфеніл)аміно]карбоніл]феніл]карбоніл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
395	метил {6-[2-[[3-(хлорфеніл)аміно]карбоніл]феніл]карбоніл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
396	метил {6-[2-[[3-(фторфеніл)аміно]карбоніл]феніл]карбоніл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
397	метил {6-[2-[[3-(метилокси)феніл]аміно]карбоніл]феніл]карбоніл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
398	метил {6-[2-[[3-(трифторметил)феніл]аміно]карбоніл]феніл]карбоніл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
399	метил {6-[2-[[3-(етилфеніл)аміно]карбоніл]феніл]карбоніл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
400	метил {6-[2-[[3-(етинілфеніл)аміно]карбоніл]феніл]карбоніл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
401	метил {6-[2-[[3-(хлор-4-фторфеніл)аміно]карбоніл]феніл]карбоніл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
402	метил {6-[2-[[3-(хлор-2-фторфеніл)аміно]карбоніл]феніл]карбоніл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
403	метил {6-[2-[[3-(йодфеніл)аміно]карбоніл]феніл]карбоніл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
404	метил {6-[2-[[3-(1-метилетил)феніл]аміно]карбоніл]феніл]карбоніл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
405	метил {6-[2-[[3-(тієнілметил)аміно]карбоніл]феніл]карбоніл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
406	метил {6-[2-[[3-(бром-4-фторфеніл)аміно]карбоніл]феніл]карбоніл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
407	метил {6-[2-[[3-(хлор-2-фторфеніл)аміно]карбоніл]феніл]карбоніл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
408	метил {6-[2-[[4-фтор-3-метилфеніл]аміно]карбоніл]феніл]карбоніл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
409	метил {6-[2-[[5-бром-2-фторфеніл]аміно]карбоніл]феніл]карбоніл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
410	метил {6-[2-[[5-бром-2,4-дифторфеніл]аміно]карбоніл]феніл]карбоніл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
411	метил {6-[2-[[5-(хлор-2,4-дифторфеніл)аміно]карбоніл]феніл]карбоніл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
412	метил {6-[2-[[3-(бром-2-фторфеніл)аміно]карбоніл]феніл]карбоніл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
413	метил {6-[2-[[3-(етенілфеніл)аміно]карбоніл]феніл]карбоніл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
414	метил {6-[2-[[3-(етиніл-2-фторфеніл)аміно]карбоніл]феніл]карбоніл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
415	метил {6-[2-[[5-(хлор-2-метилфеніл)аміно]карбоніл]феніл]карбоніл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
416	метил {6-[2-[[5-(бром-2-метилфеніл)аміно]карбоніл]феніл]карбоніл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
417	метил {6-[2-[[2-(фтор-3-йодфеніл)аміно]карбоніл]феніл]карбоніл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
418	метил {6-[2-[[3-(етеніл-2-фторфеніл)аміно]карбоніл]феніл]карбоніл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат
419	метил {6-[2-[[2-(фтор-5-метилфеніл)аміно]карбоніл]феніл]карбоніл]-1Н-бензімідазол-2-іл}карбамат

Таблиця 7

Типові інгібітори EGFR й/або VEGFR

- 5 Сполуки, представлені в таблиці 7, можуть бути виготовлені у вигляді їх фармацевтично прийнятних солей, сольватів, гідратів й/або ізомерів. Будь-яка комбінація таких солей, сольватів, гідратів, ізомерів сполук, представлених у таблиці 7, може бути використана для практичного застосування винаходу.

Таблиця 7

№	Назва
1	(3Z)-3-[[5-(метилокси)-1H-бензімідазол-2-іл](феніл)метиліден]-5-[[1-(фенілметил)піролідин-3-іл]аміно]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
2	(3Z)-5-[[1-(етилпіперидин-3-іл)аміно]-3-[[5-(метилокси)-1H-бензімідазол-2-іл](феніл)метиліден]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
3	(3Z)-5-[[1-(етилпіперидин-4-іл)аміно]-3-[[5-(метилокси)-1H-бензімідазол-2-іл](феніл)метиліден]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
4	(3Z)-5-[[1-(етилпіперидин-4-іл)аміно]-3-[1H-імідазол-2-іл(феніл)метиліден]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
5	(3Z)-5-[[1-(етилпіперидин-4-іл)аміно]-3-[[5-(метилокси)-1H-бензімідазол-2-іл][4-(метилокси)феніл]метиліден]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
6	(3Z)-5-[[1-(етилпіперидин-4-іл)аміно]-3-[[5-(метилокси)-1H-бензімідазол-2-іл](4-метилфеніл)метиліден]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
7	(3Z)-3-[1H-бензімідазол-2-іл(4-нітрофеніл)метиліден]-5-[[1-(етилпіперидин-4-іл)аміно]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
8	(3Z)-3-{1H-бензімідазол-2-іл[4-(метилокси)феніл]метиліден}-5-[[1-(етилпіперидин-4-іл)аміно]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
9	(3Z)-3-[1H-бензімідазол-2-іл(феніл)метиліден]-5-[[1-(етилпіперидин-4-іл)аміно]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
10	(3Z)-3-[[5-(метилокси)-1H-бензімідазол-2-іл](феніл)метиліден]-5-[(2,2,6,6-тетраметилпіперидин-4-іл)аміно]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
11	(3Z)-3-[(4-амінофеніл)(1H-бензімідазол-2-іл)метиліден]-5-[[1-(етилпіперидин-4-іл)аміно]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
12	(3Z)-3-[1H-бензімідазол-2-іл(4-метилфеніл)метиліден]-5-[[1-(етилпіперидин-4-іл)аміно]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
13	(3Z)-5-[[1-(етилпіперидин-4-іл)аміно]-3-[1H-імідазол-2-іл(4-метилфеніл)метиліден]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
14	(3Z)-5-[[1-(етилпіперидин-4-іл)окси]-3-[[5-(метилокси)-1H-бензімідазол-2-іл](феніл)метиліден]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
15	(3Z)-5-[[1-(етилпіперидин-4-іл)аміно]-3-{1H-імідазол-2-іл[4-(метилокси)феніл]метиліден]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
16	(3Z)-3-[1H-бензімідазол-2-іл(4-фторфеніл)метиліден]-5-[[1-(етилпіперидин-4-іл)аміно]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
17	(3Z)-3-[1H-бензімідазол-2-іл(3,5-дифторфеніл)метиліден]-5-[[1-(етилпіперидин-4-іл)аміно]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
18	(3Z)-3-[1H-бензімідазол-2-іл(3-фторфеніл)метиліден]-5-[[1-(етилпіперидин-4-іл)аміно]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
19	(3Z)-3-[1H-бензімідазол-2-іл(3-нітрофеніл)метиліден]-5-[[1-(етилпіперидин-4-іл)аміно]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
20	3-((Z)-1H-бензімідазол-2-іл{5-[[1-(етилпіперидин-4-іл)аміно]-2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден}метил)бензонітрил
21	(3Z)-3-[(3-амінофеніл)(1H-бензімідазол-2-іл)метиліден]-5-[[1-(етилпіперидин-4-іл)аміно]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
22	(3Z)-3-[1H-бензімідазол-2-іл(феніл)метиліден]-5-(піперидин-4-іламіно)-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
23	3-((Z)-1H-бензімідазол-2-іл{5-[[1-(етилпіперидин-4-іл)аміно]-2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден}метил)бензолкарбоксимід
24	(3Z)-3-[1H-бензімідазол-2-іл(феніл)метиліден]-5-([1-[2-(метилокси)етил]піперидин-4-іл]аміно)-1,3-дигідро-2H-індол-2-он

25	(3Z)-3-[1H-бензімідазол-2-іл(феніл)метиліден]-5-[(2,2,6,6-тетраметилпіперидин-4-іл)аміно]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
26	(3Z)-3-{1H-бензімідазол-2-іл[3-(метилокси)феніл]метиліден}-5-[(1-етилпіперидин-4-іл)аміно]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
27	(3Z)-3-[1H-бензімідазол-2-іл(3-хлорфеніл)метиліден]-5-[(1-етилпіперидин-4-іл)аміно]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
28	2-(2-{2-[(Z)-{5-[(1-етилпіперидин-4-іл)аміно]-2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден}(феніл)метил]-1H-імідазол-4-іл}етил)-1H-ізоіндол-1,3(2H)-діон
29	(3Z)-3-[1H-бензімідазол-2-іл(феніл)метиліден]-5-({1-[2-(диметиламіно)етил]піперидин-4-іл}аміно)-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
30	(3Z)-3-[1H-бензімідазол-2-іл(феніл)метиліден]-5-[(1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл)аміно]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
31	(3Z)-5-(8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-иламіно)-3-[1H-бензімідазол-2-іл(феніл)метиліден]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
32	(3Z)-3-{1H-бензімідазол-2-іл[3-(метилокси)феніл]метиліден}-5-[(1-етилпіперидин-4-іл)окси]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
33	(3Z)-3-[1H-бензімідазол-2-іл(3,5-дифторфеніл)метиліден]-5-[(1-етилпіперидин-4-іл)окси]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
34	(3Z)-3-[1H-бензімідазол-2-іл(феніл)метиліден]-5-[(1-(фенілметил)піперидин-4-іл)окси]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
35	(3Z)-3-[1H-бензімідазол-2-іл(3-хлорфеніл)метиліден]-5-[(1-етилпіперидин-4-іл)окси]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
36	(3Z)-3-[1H-бензімідазол-2-іл(3,5-дифторфеніл)метиліден]-5-({1-[2-(метилокси)етил]піперидин-4-іл}окси)-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
37	(3Z)-3-[1H-бензімідазол-2-іл(3-хлорфеніл)метиліден]-5-({1-[2-(метилокси)етил]піперидин-4-іл}окси)-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
38	(3Z)-3-[1H-бензімідазол-2-іл(3-хлорфеніл)метиліден]-5-({1-[2-(метилокси)етил]піперидин-4-іл}аміно)-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
39	(3Z)-3-{1H-бензімідазол-2-іл[3-(метилокси)феніл]метиліден}-5-({1-[2-(метилокси)етил]піперидин-4-іл}аміно)-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
40	(3Z)-3-[(3-хлорфеніл)(1H-імідазол-2-іл)метиліден]-5-({1-[2-(метилокси)етил]піперидин-4-іл}аміно)-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
41	(3Z)-3-[(3-фторфеніл)(1H-імідазол-2-іл)метиліден]-5-({1-[2-(метилокси)етил]піперидин-4-іл}аміно)-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
42	(3Z)-3-[1H-бензімідазол-2-іл(3,5-дифторфеніл)метиліден]-5-({1-[2-(метилокси)етил]піперидин-4-іл}аміно)-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
43	(3Z)-3-[1H-бензімідазол-2-іл(3-хлорфеніл)метиліден]-5-[(1-етилпіперидин-4-іл)(метил)аміно]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
44	(3Z)-3-[(3-хлорфеніл)(1H-імідазол-2-іл)метиліден]-5-[(1-етилпіперидин-4-іл)окси]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
45	(3Z)-3-[1H-бензімідазол-2-іл(4-хлорфеніл)метиліден]-5-[(1-етилпіперидин-4-іл)аміно]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
46	(3Z)-3-[1H-бензімідазол-2-іл(3-фторфеніл)метиліден]-5-({1-[2-(метилокси)етил]піперидин-4-іл}аміно)-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
47	(3Z)-3-[1H-бензімідазол-2-іл(4-фторфеніл)метиліден]-5-({1-[2-(метилокси)етил]піперидин-4-іл}аміно)-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
48	(3Z)-3-[(3-хлорфеніл)(1H-імідазол-2-іл)метиліден]-5-[(1-етилпіперидин-4-іл)аміно]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
49	(3Z)-5-[(1-етилпіперидин-4-іл)аміно]-3-[(3-фторфеніл)(1H-імідазол-2-іл)метиліден]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
50	(3Z)-3-[1H-бензімідазол-2-іл(3-фтор-4-метилфеніл)метиліден]-5-[(1-етилпіперидин-4-іл)аміно]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
51	(3Z)-5-[(1-етилпіперидин-4-іл)аміно]-3-[(3-фторфеніл)(4-метил-1H-імідазол-2-іл)метиліден]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
52	(3Z)-3-[1H-бензімідазол-2-іл(4-фтор-3-метилфеніл)метиліден]-5-[(1-етилпіперидин-4-іл)аміно]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
53	(3Z)-3-[(3-хлор-4-фторфеніл)(1H-імідазол-2-іл)метиліден]-5-[(1-етилпіперидин-4-іл)аміно]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он

[illegible]

83	(3Z)-3-[(3-фторфеніл)(1H-імідазол-2-іл)метиліден]-5-[[1-(2-морфолін-4-ілетил)піперидин-4-іл]аміно]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
84	(3Z)-5-[(1-[2-(діетиламіно)етил]піперидин-4-іл)аміно]-3-[(3-фторфеніл)(1H-імідазол-2-іл)метиліден]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
85	(3Z)-3-[(3-фторфеніл)(1H-імідазол-2-іл)метиліден]-5-[[1-(2-піролідін-1-ілетил)піперидин-4-іл]аміно]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
86	(3Z)-3-[1H-імідазол-2-іл(4-метилфеніл)метиліден]-5-[(1-метилпіперидин-4-іл)аміно]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
87	(3Z)-3-[(3-фторфеніл)(1H-1,2,4-триазол-5-іл)метиліден]-5-[(1-[2-(метилоксі)етил]піперидин-4-іл)аміно]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
88	етил 2-[(Z)-(3-фторфеніл)[5-[(1-[2-(метилоксі)етил]піперидин-4-іл)аміно]-2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден]метил]-4-метил-1H-імідазол-5-карбоксилат
89	(3Z)-3-[1H-імідазол-2-іл(феніл)метиліден]-5-[(1-[2-(метилоксі)етил]піперидин-4-іл)аміно]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
90	(3Z)-3-[1H-імідазол-2-іл[4-(метилокси)феніл]метиліден]-5-[(1-[2-(метилоксі)етил]піперидин-4-іл)аміно]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
91	(3Z)-3-[(4-хлорфеніл)(1H-імідазол-2-іл)метиліден]-5-[(1-[2-(метилоксі)етил]піперидин-4-іл)аміно]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
92	(3Z)-3-[(3-фтор-4-(трифторметил)феніл)(1H-імідазол-2-іл)метиліден]-5-[(1-[2-(метилоксі)етил]піперидин-4-іл)аміно]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
93	(3Z)-3-[(3-фторфеніл)(1H-імідазол-2-іл)метиліден]-5-[[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]аміно]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
94	(3Z)-3-[1H-імідазол-2-іл(4пропілфеніл)метиліден]-5-[(1-[2-(метилоксі)етил]піперидин-4-іл)аміно]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
95	(3Z)-5-[(1-етилпіперидин-4-іл)аміно]-3-[(3-фторфеніл)(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)метиліден]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
96	(3Z)-3-[(3-фторфеніл)(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)метиліден]-5-[(1-[2-(метилоксі)етил]піперидин-4-іл)аміно]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
97	(3Z)-3-[(3-фтор-4-метилфеніл)(4-метил-1H-імідазол-2-іл)метиліден]-5-[(1-[2-(метилоксі)етил]піперидин-4-іл)аміно]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
98	(3Z)-3-[1H-імідазол-2-іл[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метиліден]-5-[(1-[2-(метилоксі)етил]піперидин-4-іл)аміно]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
99	(3Z)-5-[(1-етилпіперидин-4-іл)аміно]-3-[(3-фторфеніл)(1H-1,2,4-триазол-5-іл)метиліден]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
100	(3Z)-5-[(1-етилпіперидин-4-іл)аміно]-3-[[2-фтор-4-(трифторметил)феніл](1H-імідазол-2-іл)метиліден]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
101	(3Z)-5-[(1-етилпіперидин-4-іл)аміно]-3-[(4-метил-1H-імідазол-2-іл)[4-(трифторметил)феніл]метиліден]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
102	(3Z)-3-[(4-хлорфеніл)(4-метил-1H-імідазол-2-іл)метиліден]-5-[(1-етилпіперидин-4-іл)аміно]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
103	(3Z)-5-[(1-етилпіперидин-4-іл)аміно]-3-[[3-фтор-4-(трифторметил)феніл](4-метил-1H-імідазол-2-іл)метиліден]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
104	(3Z)-3-[(3,4-дифторфеніл)(4-метил-1H-імідазол-2-іл)метиліден]-5-[(1-етилпіперидин-4-іл)аміно]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
105	(3Z)-3-[(3-хлор-4-фторфеніл)(4-метил-1H-імідазол-2-іл)метиліден]-5-[(1-етилпіперидин-4-іл)аміно]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
106	(3Z)-5-[(1-етилпіперидин-4-іл)аміно]-3-[(4-фторфеніл)(4-метил-1H-імідазол-2-іл)метиліден]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
107	(3Z)-5-[(1-етилпіперидин-4-іл)аміно]-3-[(2-фторфеніл)(1H-імідазол-2-іл)метиліден]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
108	(3Z)-5-[(1-етилпіперидин-4-іл)аміно]-3-[[2-фтор-4-(трифторметил)феніл](4-метил-1H-імідазол-2-іл)метиліден]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
109	(3Z)-3-[(2,3-дифторфеніл)(1H-імідазол-2-іл)метиліден]-5-[(1-етилпіперидин-4-іл)аміно]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
110	(3Z)-3-[(2,3-дифторфеніл)(4-метил-1H-імідазол-2-іл)метиліден]-5-[(1-етилпіперидин-4-іл)аміно]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
111	(3Z)-3-[(2,4-дифторфеніл)(4-метил-1H-імідазол-2-іл)метиліден]-5-[(1-етилпіперидин-4-іл)аміно]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он

112	(3Z)-3-[(2,4-дифторфеніл)(1H-імідазол-2-іл)метиліден]-5-[(1-етилпіперидин-4-іл)аміно]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
113	(3Z)-3-[(2-фторфеніл)(4-метил-1H-імідазол-2-іл)метиліден]-5-[(1-етилпіперидин-4-іл)аміно]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
114	(3Z)-3-[(3-трифторметилфеніл)(1H-імідазол-2-іл)метиліден]-5-[(1-етилпіперидин-4-іл)аміно]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
115	(3Z)-3-[(3-трифторметилфеніл)(4-метил-1H-імідазол-2-іл)метиліден]-5-[(1-етилпіперидин-4-іл)аміно]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
116	(3Z)-3-[(2,4-дихлор-5-фторфеніл)(1H-імідазол-2-іл)метиліден]-5-[(1-етилпіперидин-4-іл)аміно]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
117	(3Z)-3-[(2,4-дихлор-5-фторфеніл)(4-метил-1H-імідазол-2-іл)метиліден]-5-[(1-етилпіперидин-4-іл)аміно]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он
118	(3Z)-3-[(4-хлор-2-фторфеніл)(4-метил-1H-імідазол-2-іл)метиліден]-5-[(1-етилпіперидин-4-іл)аміно]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он

Таблиця 8

Інгібітори c-KIT

- 5 Сполуки, представлені в таблиці 8, можуть бути виготовлені у вигляді їх фармацевтично прийнятних солей, сольватів, гідратів й/або ізомерів. Будь-яка комбінація таких солей, сольватів, гідратів, ізомерів сполук, представлених у таблиці 8, може бути використана для практичного застосування винаходу.

Таблиця 8

№	Назва
1	N-[5-хлор-2-(метилокси)феніл]-2-[[3-(1H-тетразол-1-іл)феніл]оксі]ацетамід
2	N-феніл-2-[[3-(1H-тетразол-1-іл)феніл]оксі]ацетамід
3	N-(2-метилфеніл)-2-[[3-(1H-тетразол-1-іл)феніл]оксі]ацетамід
4	N-(2-хлорфеніл)-2-[[3-(1H-тетразол-1-іл)феніл]оксі]ацетамід
5	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-2-[[3-(1H-тетразол-1-іл)феніл]оксі]ацетамід
6	етил 2-[[3-(1H-тетразол-1-іл)феніл]оксі]ацетил(аміно)-4,5,6,7-тетрагідро-1-бензотіофен-3-карбоксилат
7	N-(3-хлор-2-метилфеніл)-2-[[3-(1H-тетразол-1-іл)феніл]оксі]ацетамід
8	N-(3-фторфеніл)-2-[[3-(1H-тетразол-1-іл)феніл]оксі]ацетамід
9	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-2-[[3-(2H-тетразол-5-іл)феніл]оксі]ацетамід
10	N-(4-хлор-2-фторфеніл)-2-[[3-(1H-тетразол-1-іл)феніл]оксі]ацетамід
11	N-(4-бром-3-метилфеніл)-2-[[3-(1H-тетразол-1-іл)феніл]оксі]ацетамід
12	N-(4-морфолін-4-ілфеніл)-2-[[3-(1H-тетразол-1-іл)феніл]оксі]ацетамід
13	N-[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]-2-[[3-(1H-тетразол-1-іл)феніл]оксі]ацетамід
14	N-[4-бром-3-(трифторметил)феніл]-2-[[3-(1H-тетразол-1-іл)феніл]оксі]ацетамід
15	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-2-[[4-(1H-тетразол-1-іл)феніл]оксі]ацетамід
16	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-2-[[3-(1H-тетразол-1-іл)феніл]оксі]пропанамід
17	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-2-[[3-(5-метил-1H-тетразол-1-іл)феніл]оксі]ацетамід
18	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-2-[[2-метил-5-(1H-тетразол-1-іл)феніл]оксі]ацетамід
19	N-(4-хлорфеніл)-N-метил-2-[[3-(1H-тетразол-1-іл)феніл]оксі]ацетамід
20	N-[4-хлор-2-(трифторметил)феніл]-2-[[3-(1H-тетразол-1-іл)феніл]оксі]ацетамід
21	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-2-[[3-(2,5-діоксопіролідин-1-іл)феніл]оксі]ацетамід
22	(2E)-N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-3-[3-(1H-тетразол-1-іл)феніл]проп-2-енамід
23	N-[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]-2-[[4-(1H-тетразол-1-іл)феніл]оксі]ацетамід
24	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-2-[[3-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)феніл]оксі]ацетамід
25	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-2-[[2,4-дихлор-5-(1H-тетразол-1-іл)феніл]оксі]ацетамід
26	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-2-[[3-(1H-тетразол-1-іл)феніл]тіо]ацетамід
27	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-N ² -[3-(1H-тетразол-1-іл)феніл]гліцинамід
28	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-2-[[2-(1H-тетразол-1-іл)феніл]оксі]ацетамід
29	метил 1-{3-[(2-[[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]аміно]-2-оксоетил)окси]феніл}-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат
30	1,1-диметилетил {4-[[3-(1H-тетразол-1-іл)феніл]оксі]ацетил(аміно)феніл}карбамат
31	1,1-диметилетил {4-[[4-(1H-тетразол-1-іл)феніл]оксі]ацетил(аміно)феніл}карбамат
32	N-{4-[(1-етилпіперидин-4-іл)аміно]феніл}-2-[[3-(1H-тетразол-1-іл)феніл]оксі]ацетамід

33	N-{4-[(1-етилпіперидин-3-іл)аміно]феніл}-2-{[3-(1H-тетразол-1-іл)феніл]оксі}ацетамід
34	N-(4-амінофеніл)-2-{[4-(1H-тетразол-1-іл)феніл]оксі}ацетамід
35	N-{4-[(1-етилпіперидин-4-іл)аміно]феніл}-2-{[4-(1H-тетразол-1-іл)феніл]оксі}ацетамід
36	N-{4-[(1-етилпіперидин-3-іл)аміно]феніл}-2-{[4-(1H-тетразол-1-іл)феніл]оксі}ацетамід
37	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-2-{[3-піридин-4-ілфеніл]оксі}ацетамід
38	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-N'-метил-N'-[3-(1H-тетразол-1-іл)феніл]гліцинамід
39	N-1,3-бензотіазол-2-іл-2-{[3-(1H-тетразол-1-іл)феніл]оксі}ацетамід
40	N-хінолін-8-іл-2-{[3-(1H-тетразол-1-іл)феніл]оксі}ацетамід
41	N-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)-2-{[3-(1H-тетразол-1-іл)феніл]оксі}ацетамід
42	N-ізохінолін-5-іл-2-{[3-(1H-тетразол-1-іл)феніл]оксі}ацетамід
43	N-{3-[(фенілметил)окси]феніл}-2-{[3-(1H-тетразол-1-іл)феніл]оксі}ацетамід
44	N-[5-метил-2-(метилокси)феніл]-2-{[3-(1H-тетразол-1-іл)феніл]оксі}ацетамід
45	N-[2,5-біс(метилокси)феніл]-2-{[3-(1H-тетразол-1-іл)феніл]оксі}ацетамід
46	N-(6-фтор-1,3-бензотіазол-2-іл)-2-{[3-(1H-тетразол-1-іл)феніл]оксі}ацетамід
47	метил 3-{[3-(1H-тетразол-1-іл)феніл]оксі}ацетил)аміно]бензоат
48	5-хлор-2-{[3-(1H-тетразол-1-іл)феніл]оксі}ацетил)аміно]бензамід
49	N-[5-хлор-2,4-біс(метилокси)феніл]-2-{[3-(1H-тетразол-1-іл)феніл]оксі}ацетамід
50	N-[2-(фенілокси)феніл]-2-{[3-(1H-тетразол-1-іл)феніл]оксі}ацетамід
51	N-[3-(аміносультоніл)феніл]-2-{[3-(1H-тетразол-1-іл)феніл]оксі}ацетамід
52	N-[2-(метилокси)-5-(трифторметил)феніл]-2-{[3-(1H-тетразол-1-іл)феніл]оксі}ацетамід
53	N-{4-[(4-метилфеніл)сульфоніл]аміно}феніл}-2-{[3-(1H-тетразол-1-іл)феніл]оксі}ацетамід
54	N-(5-феніл-1H-піразол-3-іл)-2-{[3-(1H-тетразол-1-іл)феніл]оксі}ацетамід
55	N-1,3-бензотіазол-2-іл-2-{[4-(1H-тетразол-1-іл)феніл]оксі}ацетамід
56	N-хінолін-8-іл-2-{[4-(1H-тетразол-1-іл)феніл]оксі}ацетамід
57	1,1-диметилетил 2-{3-[(2-{[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]аміно}-2-оксоетил)окси]феніл}-1H-пірол-1-карбоксилат
58	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-2-{[3-(1H-пірол-2-іл)феніл]оксі}ацетамід
59	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-2-{[3-піримідин-5-ілфеніл]оксі}ацетамід
60	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-2-{[3-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)феніл]оксі}ацетамід
61	4-хлор-N-(2-{[3-(1H-тетразол-1-іл)феніл]оксі}етил)-3-(трифторметил)анілін
62	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-N-(2-{[3-(1H-тетразол-1-іл)феніл]оксі}етил)формамід
63	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-2-{[3-піридин-3-ілфеніл]оксі}ацетамід
64	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-2-{[3-фуран-3-ілфеніл]оксі}ацетамід
65	(2E)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]-3-[3-(1H-тетразол-1-іл)феніл]проп-2-енамід
66	N-[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]-3-[3-(1H-тетразол-1-іл)феніл]пропанамід
67	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-2-{[6-(1H-тетразол-1-іл)піримідин-4-іл]оксі}ацетамід
68	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-2-{[3-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)феніл]оксі}ацетамід
69	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-2-{[3-хінолін-7-ілфеніл]оксі}ацетамід
70	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-2-{[3-фуран-2-ілфеніл]оксі}ацетамід
71	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-2-[3-(1H-тетразол-1-іл)феніл]гідразинкарбоксамід
72	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-2-{[3-дibenzo[b, d]фуран-4-ілфеніл]оксі}ацетамід
73	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-2-{[4-піримідин-5-ілфеніл]оксі}ацетамід
74	N-метил-N-[4-(метилокси)феніл]-2-{[3-(1H-тетразол-1-іл)феніл]оксі}ацетамід
75	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-N'-[3-(1H-тетразол-1-іл)феніл]метил]сечовина
76	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-N-метил-2-{[3-(1H-тетразол-1-іл)феніл]оксі}ацетамід
77	N-[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]-N'-[3-(1H-тетразол-1-іл)феніл]гліцинамід
78	N-[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]-2-{[3-(піридин-2-іламіно)феніл]оксі}ацетамід
79	N-[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]-2-[3-(1H-тетразол-1-іл)феніл]гідразинкарбоксамід
80	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-2-{[4-піридин-3-ілфеніл]оксі}ацетамід
81	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-N'-[3-піримідин-5-ілфеніл]метил]сечовина
82	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-N'-[4-піримідин-5-ілфеніл]метил]сечовина
83	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-N'-[4-піридин-3-ілфеніл]метил]сечовина
84	[3-(1H-тетразол-1-іл)феніл]метил[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]карбамат
85	N-[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]-2-{[4-піримідин-5-ілфеніл]оксі}ацетамід
86	N'-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-N-[3-(1H-тетразол-1-іл)феніл]гліцинамід
87	2-{[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]оксі}-N-[3-(1H-тетразол-1-іл)феніл]ацетамід
88	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-2-{[3-метил-4-(1H-тетразол-1-іл)феніл]оксі}ацетамід
89	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-2-{[4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)феніл]оксі}ацетамід

90	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-2-{{[3-фтор-4-(1H-тетразол-1-іл)феніл]окси}ацетамід
91	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-2-{{[2-фтор-4-(1H-тетразол-1-іл)феніл]окси}ацетамід
92	N-([4-хлор-3-(трифторметил)феніл]аміно)карбоніл)-3-(1H-тетразол-1-іл)бензолсульфонамід
93	N-([4-хлор-3-(трифторметил)феніл]аміно)карбоніл)-N-метил-3-(1H-тетразол-1-іл)бензолсульфонамід
94	N-[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]-2-[(4-піридин-3-ілфеніл)окси]ацетамід
95	2-([4-[2,4-біс(метилокси)піримідин-5-іл]феніл]окси)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]ацетамід
96	2-([4-[2,4-біс(метилокси)піримідин-5-іл]феніл]окси)-N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]ацетамід
97	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-2-[(4-піридин-4-ілфеніл)окси]ацетамід
98	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-N ² -[3-(метилокси)-4-(1H-тетразол-1-іл)феніл]гліцинамід
99	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-N ² -[4-(метилокси)-3-(1H-тетразол-1-іл)феніл]гліцинамід
100	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-N ² -[4-(1H-тетразол-1-іл)феніл]гліцинамід
101	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-2-(2,3,5,6-тетрафтор-4-піримідин-5-ілфеніл)гідразинкарбоксамід
102	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-N'-[4-(1H-тетразол-1-іл)феніл]метил]сечовина
103	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-2-(4-піримідин-5-ілфеніл)гідразинкарбоксамід
104	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-N'-[3-піридин-3-ілфеніл]метил]сечовина
105	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-2-метил-2-{{[3-(1H-тетразол-1-іл)феніл]окси}пропанамід
106	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-2-{{[4-(1H-тетразол-1-іл)феніл]окси}пропанамід
107	N-([4-[2,4-біс(метилокси)піримідин-5-іл]феніл]метил)-N'-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]сечовина
108	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-N'-([3-[2-(метилокси)піримідин-5-іл]феніл]метил)сечовина
109	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-N'-([3-[6-(метилокси)піридин-3-іл]феніл]метил)сечовина
110	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-N'-([4-[2-(метилокси)піримідин-5-іл]феніл]метил)сечовина
111	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-N'-([4-[6-(метилокси)піридин-3-іл]феніл]метил)сечовина
112	1,1-диметилетил 2-{4-[(2-{[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]аміно}-2-оксоетил)окси]феніл}-1H-індол-1-карбоксилат
113	N-([4-хлор-3-(трифторметил)феніл]аміно)карбоніл)-4-(1H-тетразол-1-іл)бензолсульфонамід
114	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-N ² -[3-(2H-тетразол-5-іл)феніл]гліцинамід
115	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-2-{{[2,6-дифтор-4-(1H-тетразол-1-іл)феніл]окси}ацетамід
116	(3-піридин-3-ілфеніл)метил [4-хлор-3-(трифторметил)феніл]карбамат
117	(3-піримідин-5-ілфеніл)метил [4-хлор-3-(трифторметил)феніл]карбамат
118	(3-піридин-4-ілфеніл)метил [4-хлор-3-(трифторметил)феніл]карбамат
119	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-2-[4-(1H-тетразол-1-іл)феніл]гідразинкарбоксамід
120	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-2-(4-піридин-3-ілфеніл)гідразинкарбоксамід
121	(4-піридин-3-ілфеніл)метил [4-хлор-3-(трифторметил)феніл]карбамат
122	(4-піридин-4-ілфеніл)метил [4-хлор-3-(трифторметил)феніл]карбамат
123	(4-піримідин-5-ілфеніл)метил [4-хлор-3-(трифторметил)феніл]карбамат
124	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-N'-[(4-піридин-4-ілфеніл)метил]сечовина
125	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-2-(3-піридин-3-ілфеніл)гідразинкарбоксамід
126	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-2-(3-піримідин-5-ілфеніл)гідразинкарбоксамід
127	N-[5-хлор-2,4-біс(метилокси)феніл]-N'-[(4-піримідин-5-ілфеніл)метил]сечовина
128	N-[5-хлор-2,4-біс(метилокси)феніл]-N'-[(4-піридин-3-ілфеніл)метил]сечовина
129	(4-піримідин-5-ілфеніл)метил [5-хлор-2,4-біс(метилокси)феніл]карбамат
130	(4-піридин-3-ілфеніл)метил [5-хлор-2,4-біс(метилокси)феніл]карбамат
131	1-(4-піридин-3-ілфеніл)етил [4-хлор-3-(трифторметил)феніл]карбамат
132	1-(4-піримідин-5-ілфеніл)етил [4-хлор-3-(трифторметил)феніл]карбамат
133	N-[5-хлор-2,4-біс(метилокси)феніл]-N'-[(3-піридин-3-ілфеніл)метил]сечовина
134	N-[5-хлор-2,4-біс(метилокси)феніл]-N'-[(3-піримідин-5-ілфеніл)метил]сечовина
135	(3-піридин-3-ілфеніл)метил [5-хлор-2,4-біс(метилокси)феніл]карбамат
136	(3-піримідин-5-ілфеніл)метил [5-хлор-2,4-біс(метилокси)феніл]карбамат
137	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-2-метил-2-(3-піримідин-5-ілфеніл)гідразинкарбоксамід

138	N-[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]-N'-[(4-піридин-3-ілфеніл)метил]сечовина
139	N-[[3-(6-амінопіридин-3-іл)феніл]метил]-N'-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]сечовина
140	N-[[4-(6-амінопіридин-3-іл)феніл]метил]-N'-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]сечовина
141	N-[[3-(2-амінопіримідин-5-іл)феніл]метил]-N'-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]сечовина
142	N-[[4-(2-амінопіримідин-5-іл)феніл]метил]-N'-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]сечовина
143	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-N'-[1-(4-піридин-3-ілфеніл)етил]сечовина
144	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-N'-[1-(4-піримідин-5-ілфеніл)етил]сечовина
145	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-2-[[4-(1H-індол-2-іл)феніл]оксі]ацетамід
146	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-2-(ізохінолін-7-ілокси)ацетамід
147	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-2-(4-піридин-4-ілфеніл)гідразинкарбоксамід
148	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-2-(3-піридин-4-ілфеніл)гідразинкарбоксамід
149	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-N'-[(3-піридин-4-ілфеніл)метил]сечовина
150	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-N'-[(3-хіноксалин-6-ілфеніл)метил]сечовина
151	метил 3-аміно-6-(3-[[[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]аміно]карбоніл]-аміно)метил]фенілпіразин-2-карбоксилат
152	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-N'-[(4-хіноксалин-6-ілфеніл)метил]сечовина
153	N-[[3-(2-аміно-5-метилпіридин-3-іл)феніл]метил]-N'-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]сечовина
154	метил 3-аміно-6-(4-[[[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]аміно]карбоніл]-аміно)метил]фенілпіразин-2-карбоксилат
155	[3-(1H-тетразол-1-іл)феніл]метил [3-хлор-4-(метилокси)феніл]карбамат
156	N-[3-хлор-4-(метилокси)феніл]-N'-[[3-(1H-тетразол-1-іл)феніл]метил]сечовина
157	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-2-[[4-(5-гідрокси-1H-тетразол-1-іл)феніл]оксі]ацетамід
158	N-[[3-(2-аміно-5-хлорпіридин-3-іл)феніл]метил]-N'-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]сечовина
159	N-[[4-(2-аміно-5-хлорпіридин-3-іл)феніл]метил]-N'-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]сечовина
160	N-[[3-(6-хлорпіридин-3-іл)феніл]метил]-N'-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]сечовина
161	N-[[4-(6-хлорпіридин-3-іл)феніл]метил]-N'-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]сечовина
162	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-N'-[[4-(піримідин-2-ілокси)феніл]метил]сечовина
163	N-[[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]аміно]карбоніл)-3-(1H-тетразол-1-іл)бензамід
164	3-аміно-6-(3-[[[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]аміно]карбоніл]аміно)метил]феніл)-N-[2-(диметиламіно)етил]піразин-2-карбоксамід
165	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-N'-[[3-(6-фторпіридин-3-іл)феніл]метил]сечовина
166	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-N'-[[3-[2-(метилокси)піридин-3-іл]феніл]метил]сечовина
167	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-N'-[[4-(6-фторпіридин-3-іл)феніл]метил]сечовина
168	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-N'-[[4-[2-(метилокси)піридин-3-іл]феніл]метил]сечовина
169	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-N'-[[4-(6-метилпіридин-3-іл)феніл]метил]сечовина
170	N-[[4-(2-аміно-5-фторпіридин-3-іл)феніл]метил]-N'-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]сечовина
171	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-N'-[[3-(6-метилпіридин-3-іл)феніл]метил]сечовина
172	N-[[4-(2-амінопіридин-3-іл)феніл]метил]-N'-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]сечовина
173	N-[[3-(2-амінопіридин-3-іл)феніл]метил]-N'-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]сечовина
174	[3-(6-метилпіридин-3-іл)феніл]метил [4-хлор-3-(трифторметил)феніл]карбамат
175	[3-(2-аміно-5-фторпіридин-3-іл)феніл]метил [4-хлор-3-(трифторметил)феніл]карбамат
176	[3-(2-амінопіридин-3-іл)феніл]метил [4-хлор-3-(трифторметил)феніл]карбамат
177	(3-піразин-2-ілфеніл)метил [4-хлор-3-(трифторметил)феніл]карбамат
178	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-N'-[[3-[6-(гідроксиметил)піридин-3-іл]феніл]метил]сечовина
179	N-[[3-(6-ацетилпіридин-3-іл)феніл]метил]-N'-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]сечовина
180	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-N'-[[3-(6-ціанопіридин-3-іл)феніл]метил]сечовина
181	1,1-диметилетил (3S)-3-([3-аміно-6-(3-[[[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]аміно]карбоніл]аміно)метил]феніл)піразин-2-іл]карбоніл]аміно)піперидин-1-карбоксилат
182	3-аміно-6-(3-[[[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]аміно]карбоніл]аміно)метил]феніл)-N-[(3S)-піперидин-3-іл]піразин-2-карбоксамід
183	1,1-диметилетил (3S)-3-([3-аміно-6-(4-[[[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]аміно]карбоніл]аміно)метил]феніл)піразин-2-іл]карбоніл]аміно)піперидин-1-карбоксилат

184	3-аміно-6-(4-([4-хлор-3-(трифторметил)феніл]аміно)карбоніл)аміно]метил}феніл)-N-[(3S)-піперидин-3-іл]піразин-2-карбоксамід
185	[3-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)феніл]метил [4-хлор-3-(трифторметил)феніл]карбамат
186	N-([3-(2-аміно-5-фторпіридин-3-іл)феніл]метил)-N'-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]сечовина
187	[6-(1H-тетразол-1-іл)піридин-2-іл]метил [4-хлор-3-(трифторметил)феніл]карбамат
188	[3-(1H-бензімідазол-2-іл)феніл]метил [4-хлор-3-(трифторметил)феніл]карбамат
189	[3-(6-аміно-2-метилпіридин-3-іл)феніл]метил [4-хлор-3-(трифторметил)феніл]карбамат
190	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-N'-([3-[5-(метилтіо)піридин-3-іл]феніл]метил)сечовина
191	[4-(6-метилпіридин-3-іл)феніл]метил [4-хлор-3-(трифторметил)феніл]карбамат
192	[4-(2-аміно-5-фторпіридин-3-іл)феніл]метил [4-хлор-3-(трифторметил)феніл]карбамат
193	[4-(2-амінопіридин-3-іл)феніл]метил [4-хлор-3-(трифторметил)феніл]карбамат
194	(4-піразин-2-ілфеніл)метил [4-хлор-3-(трифторметил)феніл]карбамат
195	[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)феніл]метил [4-хлор-3-(трифторметил)феніл]карбамат
196	[4-(6-аміно-2-метилпіридин-3-іл)феніл]метил [4-хлор-3-(трифторметил)феніл]карбамат
197	[3-(1H-тетразол-1-іл)феніл]метил 1,3-бензотіазол-2-ілкарбамат
198	[3-(1H-тетразол-1-іл)феніл]метил (5-бромпіридин-2-іл)карбамат
199	(3-піридин-3-ілфеніл)метил (3,5-диметилфеніл)карбамат
200	(3-піридин-3-ілфеніл)метил [5-хлор-2-(метилокси)феніл]карбамат
201	[4-(1H-тетразол-1-іл)феніл]метил [4-хлор-3-(трифторметил)феніл]карбамат
202	(3-піримідин-5-ілфеніл)метил [5-хлор-2-(метилокси)феніл]карбамат
203	(4-піримідин-5-ілфеніл)метил (3,4-диметилфеніл)карбамат
204	(3-піридин-3-ілфеніл)метил (3,4-диметилфеніл)карбамат
205	1,1-диметилетил 3-([3-аміно-6-(3-([4-хлор-3-(трифторметил)феніл]аміно)карбоніл)аміно]метил}феніл)піразин-2-іл]карбоніл)аміно)піперидин-1-карбоксилат
206	1,1-диметилетил 3-([3-аміно-6-(4-([4-хлор-3-(трифторметил)феніл]аміно)карбоніл)аміно]метил}феніл)піразин-2-іл]карбоніл)аміно)піперидин-1-карбоксилат
207	3-аміно-6-(3-([4-хлор-3-(трифторметил)феніл]аміно)карбоніл)-аміно]метил}феніл)-N-піперидин-3-ілпіразин-2-карбоксамід
208	3-аміно-6-(4-([4-хлор-3-(трифторметил)феніл]аміно)карбоніл)-аміно]метил}феніл)-N-піперидин-3-ілпіразин-2-карбоксамід
209	1,1-диметилетил 4-{[3-аміно-6-(3-([4-хлор-3-(трифторметил)феніл]аміно)карбоніл)аміно]метил}феніл)піразин-2-іл]карбоніл)піперазин-1-карбоксилат
210	1,1-диметилетил 4-{[3-аміно-6-(4-([4-хлор-3-(трифторметил)феніл]аміно)карбоніл)аміно]метил}феніл)піразин-2-іл]карбоніл)піперазин-1-карбоксилат
211	N-([3-[5-аміно-6-(піперазин-1-ілкарбоніл)піразин-2-іл]феніл]метил)-N'-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]сечовина
212	N-([4-[5-аміно-6-(піперазин-1-ілкарбоніл)піразин-2-іл]феніл]метил)-N'-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]сечовина
213	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-N'-[3-(1H-піразол-4-іл)феніл]метил}сечовина
214	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-N'-[4-(1H-піразол-4-іл)феніл]метил}сечовина
215	[3-(2-піперазин-1-ілпіримідин-5-іл)феніл]метил [4-хлор-3-(трифторметил)феніл]карбамат
216	[4-(2-піперазин-1-ілпіримідин-5-іл)феніл]метил [4-хлор-3-(трифторметил)феніл]карбамат
217	N-([3-(2-хлорпіридин-3-іл)феніл]метил)-N'-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]сечовина
218	N-([4-(2-хлорпіридин-3-іл)феніл]метил)-N'-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]сечовина
219	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-N'-[3-(2-фторпіридин-3-іл)феніл]метил}сечовина
220	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-N'-[4-(2-фторпіридин-3-іл)феніл]метил}сечовина
221	[3-(1H-тетразол-1-іл)феніл]метил [3-(трифторметил)феніл]карбамат
222	[3-(1H-тетразол-1-іл)феніл]метил [6-(трифторметил)піридин-2-іл]карбамат
223	[3-(1H-тетразол-1-іл)феніл]метил [4-(трифторметил)піридин-2-іл]карбамат
224	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-N'-([3-[5-(метилтіо)піридин-2-іл]феніл]метил)сечовина
225	[3-(2,6-диметилпіридин-3-іл)феніл]метил [4-хлор-3-(трифторметил)феніл]карбамат
226	[3-[5-(метилокси)піридин-3-іл]феніл]метил [4-хлор-3-(трифторметил)феніл]карбамат
227	2,3'-біпіридин-6-ілметил [4-хлор-3-(трифторметил)феніл]карбамат
228	(6-піримідин-5-ілпіридин-2-іл)метил [4-хлор-3-(трифторметил)феніл]карбамат
229	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-N'-[3-ізохінолін-4-ілфеніл]метил}сечовина
230	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-N'-[4-ізохінолін-4-ілфеніл]метил}сечовина
231	[6-(1H-тетразол-1-іл)піридин-2-іл]метил [4-(трифторметил)піридин-2-іл]карбамат

232	[3-(1H-піразол-4-іл)феніл]метил [4-хлор-3-(трифторметил)феніл]карбамат
233	[4-(1H-піразол-4-іл)феніл]метил [4-хлор-3-(трифторметил)феніл]карбамат

Таблиця 9

Інгібітори c-KIT й/або Flt-3

- 5 Сполуки, представлені в таблиці 9, можуть бути виготовлені у вигляді їх фармацевтично прийнятних солей, сольватів, гідратів й/або ізомерів. Будь-яка комбінація таких солей, сольватів, гідратів, ізомерів сполук, представлених у таблиці 9, може бути використана для практичного застосування винаходу.

Таблиця 9

№	Назва
1	4-((E)-2-{3-[6-(4-метилпіперазин-1-іл)-1H-бензімідазол-2-іл]-1H-піразол-5-іл}етеніл)фенол
2	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-N'-(4-{3-[5-(4-етилпіперазин-1-іл)-1H-бензімідазол-2-іл]-1H-піразол-5-іл}феніл)сечовина
3	N-(3-етилфеніл)-N'-(4-{3-[5-(4-етилпіперазин-1-іл)-1H-бензімідазол-2-іл]-1H-піразол-5-іл}феніл)сечовина
4	N-(4-{3-[5-(4-етилпіперазин-1-іл)-1H-бензімідазол-2-іл]-1H-піразол-5-іл}феніл)-N'-[3-(трифторметил)феніл]сечовина
5	N-(3-ацетилфеніл)-N'-(4-{3-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)-1H-бензімідазол-2-іл]-1H-піразол-5-іл}феніл)сечовина
6	N-(3,4-дихлорфеніл)-N'-(4-{3-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)-1H-бензімідазол-2-іл]-1H-піразол-5-іл}феніл)сечовина
7	N-(3-бромфеніл)-N'-(4-{3-[6-(4-метилпіперазин-1-іл)-1H-бензімідазол-2-іл]-1H-піразол-5-іл}феніл)сечовина
8	N-[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]-N'-(4-{3-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)-1H-бензімідазол-2-іл]-1H-піразол-5-іл}феніл)сечовина
9	N-(4-{3-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)-1H-бензімідазол-2-іл]-1H-піразол-5-іл}феніл)-N'-[4-(фенілокси)феніл]сечовина
10	N-(3-хлорфеніл)-N'-(4-{3-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)-1H-бензімідазол-2-іл]-1H-піразол-5-іл}феніл)сечовина
11	N-[3,5-біс(метилокси)феніл]-N'-(4-{3-[6-(4-метилпіперазин-1-іл)-1H-бензімідазол-2-іл]-1H-піразол-5-іл}феніл)сечовина
12	N-(4-{3-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)-1H-бензімідазол-2-іл]-1H-піразол-5-іл}феніл)-N'-[4-[(трифторметил)окси]феніл]сечовина
13	N-(4-{3-[6-(4-метилпіперазин-1-іл)-1H-бензімідазол-2-іл]-1H-піразол-5-іл}феніл)-N'-[4-(трифторметил)феніл]сечовина
14	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-N'-(4-{3-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)-1H-бензімідазол-2-іл]-1H-піразол-5-іл}феніл)сечовина
15	N-(4-{3-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)-1H-бензімідазол-2-іл]-1H-піразол-5-іл}феніл)-N'-[3-(трифторметил)феніл]сечовина
16	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-N'-(4-{3-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]-1H-піразол-5-іл}феніл)сечовина
17	N-(3,4-диметилфеніл)-N'-(4-{5-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]-1H-піразол-3-іл}феніл)сечовина
18	N-(4-хлорфеніл)-N'-(4-{3-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)-1H-бензімідазол-2-іл]-1H-піразол-5-іл}феніл)сечовина
19	N-(3,5-дифторфеніл)-N'-(4-{3-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)-1H-бензімідазол-2-іл]-1H-піразол-5-іл}феніл)сечовина
20	N-[3-(метилокси)феніл]-N'-(4-{3-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)-1H-бензімідазол-2-іл]-1H-піразол-5-іл}феніл)сечовина
21	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-N'-(4-{3-[4-(4-етилпіперазин-1-іл)феніл]-1H-піразол-5-іл}феніл)сечовина
22	N-(3-фторфеніл)-N'-(4-{3-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)-1H-бензімідазол-2-іл]-1H-піразол-5-іл}феніл)сечовина
23	N-(4-фторфеніл)-N'-(4-{3-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)-1H-бензімідазол-2-іл]-1H-піразол-5-іл}феніл)сечовина

24	N-(3-ціанофеніл)-N'-(4-{3-[6-(4-метилпіперазин-1-іл)-1H-бензімідазол-2-іл]-1H-піразол-5-іл}феніл)сечовина
25	N-(3,4-дифторфеніл)-N'-(4-{3-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)-1H-бензімідазол-2-іл]-1H-піразол-5-іл}феніл)сечовина
26	N-[3,4-біс(метилокси)феніл]-N'-(4-{3-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)-1H-бензімідазол-2-іл]-1H-піразол-5-іл}феніл)сечовина
27	N-[5-хлор-2-(метилокси)феніл]-N'-(4-{5-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]-1H-піразол-3-іл}феніл)сечовина
28	N-(4-{5-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]-1H-піразол-3-іл}феніл)-N'-[4-(фенілокси)феніл]сечовина
29	N-(2,4-дифторфеніл)-N'-(4-{3-[6-(4-етилпіперазин-1-іл)-1H-бензімідазол-2-іл]-1H-піразол-5-іл}феніл)сечовина
30	N-(4-{3-(1H-бензімідазол-2-іл)-1H-піразол-5-іл}феніл)-N'-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]сечовина
31	N-(4-{3-(1H-бензімідазол-2-іл)-1H-піразол-5-іл}феніл)-N'-[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]сечовина
32	N-(2,4-дифторфеніл)-N'-(4-{3-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)-1H-бензімідазол-2-іл]-1H-піразол-5-іл}феніл)сечовина
33	N-(4-{3-(1H-бензімідазол-2-іл)-1H-піразол-5-іл}феніл)-N'-фенілсечовина
34	N-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N'-(4-{3-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)-1H-бензімідазол-2-іл]-1H-піразол-5-іл}феніл)сечовина
35	N-(2-фторфеніл)-N'-(4-{3-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)-1H-бензімідазол-2-іл]-1H-піразол-5-іл}феніл)сечовина
36	4-((E)-2-{5-[(E)-2-фенілетеніл]-1H-піразол-3-іл}етеніл)фенол
37	2-(метилокси)-4-((E)-2-{5-[(E)-2-фенілетеніл]-1H-піразол-3-іл}етеніл)фенол
38	N-(5-фтор-2-метилфеніл)-N'-(4-{3-[6-(4-метилпіперазин-1-іл)-1H-бензімідазол-2-іл]-1H-піразол-5-іл}феніл)сечовина
39	N-(4-{3-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)-1H-бензімідазол-2-іл]-1H-піразол-5-іл}феніл)-N'-фенілсечовина
40	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-N'-(4-{3-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]-1H-піразол-5-іл}феніл)сечовина
41	N-(2,4-дифторфеніл)-N'-(4-{3-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]-1H-піразол-5-іл}феніл)сечовина
42	N-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)-N'-(4-{5-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]-1H-піразол-3-іл}феніл)сечовина
43	N-[2,4-біс(метилокси)феніл]-N'-(4-{5-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]-1H-піразол-3-іл}феніл)сечовина
44	4-((E)-2-{3-[(E)-2-(4-фторфеніл)етеніл]-1H-піразол-5-іл}етеніл)-2-(метилокси)фенол
45	4-((E)-2-{3-(1-бензофуран-2-іл)-1H-піразол-5-іл}етеніл)фенол
46	N-(4-{3-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]-1H-піразол-5-іл}феніл)-N'-(2-фенілетил)етандіамід
47	4-((E)-2-{3-(1H-бензімідазол-2-іл)-1H-піразол-5-іл}етеніл)фенол
48	4-((E)-2-{3-[(E)-2-(4-хлорфеніл)етеніл]-1H-піразол-5-іл}етеніл)-2-(метилокси)фенол
49	4-((E)-2-{3-(1-бензотієн-2-іл)-1H-піразол-5-іл}етеніл)фенол
50	N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-N'-[4-(3-феніл-1H-піразол-5-іл)феніл]сечовина
51	4-((E)-2-{3-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]-1H-піразол-5-іл}етеніл)фенол
52	1,1-диметилетил 4-[3-(1H-бензімідазол-2-іл)-1H-піразол-5-іл]фенілкарбамат
53	N-(5-фтор-2-метилфеніл)-N'-(4-{5-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]-1H-піразол-3-іл}феніл)сечовина
54	4-[(E)-2-(3-феніл-1H-піразол-5-іл)етеніл]фенол
55	2-(метилокси)-4-[(E)-2-(5-феніл-1H-піразол-3-іл)етеніл]фенол
56	4-[(E)-2-(5-нафталін-2-іл-1H-піразол-3-іл)етеніл]фенол
57	4-((E)-2-[5-(2-фторфеніл)-1H-піразол-3-іл]етеніл)фенол
58	4-((E)-2-{3-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]-1H-піразол-5-іл}етеніл)фенол
59	4-((E)-2-{3-[(E)-2-(2,4-дифторфеніл)етеніл]-1H-піразол-5-іл}етеніл)-2-(метилокси)фенол
60	4-((E)-2-[5-(4-фторфеніл)-1H-піразол-3-іл]етеніл)фенол
61	4-((E)-2-[3-(4-хлорфеніл)-1H-піразол-5-іл]етеніл)фенол
62	4-[(E)-2-(5-піридин-2-іл-1H-піразол-3-іл)етеніл]фенол
63	4-((E)-2-[3-(5-хлор-1-бензофуран-2-іл)-1H-піразол-5-іл]етеніл)фенол

64	N-(1,1-диметилетил)-N'-(4-{3-[5-(4-етилпіперазин-1-іл)-1H-бензімідазол-2-іл]-1H-піразол-5-іл}феніл)сечовина
65	4-[(E)-2-(3-піридин-4-іл-1H-піразол-5-іл)етеніл]фенол
66	4-[(E)-2-[3-(3-хлорфеніл)-1H-піразол-5-іл]етеніл]фенол
67	4-[(E)-2-[5-[2-(метилокси)феніл]-1H-піразол-3-іл]етеніл]фенол
68	4-[(E)-2-[3-(2-хлорфеніл)-1H-піразол-5-іл]етеніл]фенол
69	4-[(E)-2-(3-піридин-3-іл-1H-піразол-5-іл)етеніл]фенол
70	4-[(E)-2-[5-[3-(метилокси)феніл]-1H-піразол-3-іл]етеніл]фенол
71	1,1-диметилетил 4-{3-[(E)-2-фенілетеніл]-1H-піразол-5-іл}фенілкарбамат
72	4-[(E)-2-[3-(3,4-дихлорфеніл)-1H-піразол-5-іл]етеніл]фенол
73	2-[5-[(E)-2-фенілетеніл]-1H-піразол-3-іл]-1-бензофуран-6-фенол
74	4-[(E)-2-[5-(3-фторфеніл)-1H-піразол-3-іл]етеніл]фенол
75	2-(5-феніл-1H-піразол-3-іл)-1H-бензімідазол
76	N-феніл-N'-[4-(3-феніл-1H-піразол-5-іл)феніл]сечовина
77	4-[3-(1H-бензімідазол-2-іл)-1H-піразол-5-іл]анілін
78	4-[(E)-2-(5-біфеніл-3-іл-1H-піразол-3-іл)етеніл]фенол
79	4-[(E)-2-[5-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)-1H-бензімідазол-2-іл]-1H-піразол-3-іл]етеніл]фенол

Загальні аспекти введення сполук

В одному з аспектів, винахід стосується фармацевтичних композицій, що містять інгібітор РІЗК згідно із даним винаходом й фармацевтично прийнятний носій, наповнювач або розріджувач. У деяких інших окремих варіантах реалізації винаходу, введення здійснюється перорально. Введення сполук відповідно до винаходу або їх фармацевтично прийнятних солей, у чистому вигляді або в складі відповідної фармацевтичної композиції, може проводитися загальноприйнятим способом введення або за допомогою агентів, застосовуваних у подібних випадках. Так, введення може здійснюватися, наприклад, перорально, назально, парентерально (внутрішньовенно, внутрішньом'язово або підшкірно), місцево, трансдермально, інтравагінально, інтравезикулярно, інтрацистернально або ректально, у вигляді твердих, напівтвердих, ліофілізованих порошкових або рідких лікарських форм, таких як, наприклад, таблетки, супозиторії, пігулки, м'які еластичні й тверді желатинові капсули, порошки, розчини, суспензії або аерозолі або тому подібне, зокрема, у стандартних лікарських формах, придатних для простого введення точних доз.

Композиції містять традиційний фармацевтичний носій або допоміжну речовину й сполуку згідно із даним винаходом як активний компонент, а також додатково можуть містити носії, ад'юванти й так далі.

Ад'юванти включають консерванти, змочувальні агенти, суспендуючі агенти, підсолоджувачі, смакові добавки, ароматизатори, емульгатори й диспергатори. Попередження мікробіологічного розвитку може бути досягнуте шляхом застосування різних антибактеріальних і протигрибкових засобів, наприклад, парабенів, хлорбутанолу, фенолу, сорбінової кислоти й тому подібне. Іноді необхідно включити до складу засоби для підтримання ізотонічності, наприклад, цукри, хлорид натрію тощо. Пролонгована абсорбція фармацевтичної форми, що вводиться шляхом ін'єкції, може бути досягнута за рахунок використання засобів, що сповільнюють абсорбцію, наприклад, моностеарату алюмінію й желатину.

Якщо необхідно, фармацевтична композиція згідно із даним винаходом також може містити незначні кількості добавок, таких як змочувальні або емульгуючі засоби, буферні агенти, що регулюють рН, антиоксиданти тощо, такі як, наприклад, лимонна кислота, сорбітанмонолаурат, триетаноламінолеат, бутильований гідрокситолуол і так далі.

Вибір складу залежить від різних факторів, таких як спосіб введення лікарського засобу (наприклад, для перорального введення використовують склад у вигляді таблеток, пігулок або капсул) і біодоступність лікарської речовини. Нещодавно, спеціально для лікарських засобів з низкою біодоступністю, були розроблені фармацевтичні склади на основі того принципу, що біодоступність може бути збільшена за рахунок збільшення площі поверхні, тобто шляхом зменшення розміру частинок. Наприклад, патент США № 4107288 описує фармацевтичний склад, що має частинки розміром у діапазоні від 10 до 1000 нм, у якому активний компонент наноситься на поперечношиту матрицю з макромолекул. Патент США № 5145684 описує виробництво фармацевтичного складу, у якому лікарська речовина здрібнена до розміру наночастинок (середній розмір часток становить 400 нм) у присутності модифікатора поверхні й потім диспергована в рідкому середовищі з одержанням фармацевтичного складу, що проявляє вражаюче високу біодоступність.

Композиції, придатні для парентерального введення (ін'єкції), можуть містити фізіологічно

прийнятні стерильні водні або неводні розчини, дисперсії, суспензії або емульсії, і стерильні порошки для їх відновлення в стерильні розчини для ін'єкцій або дисперсії. Приклади придатних водних і неводних носіїв, розріджувачів, розчинників або наповнювачів включають воду, етанол, багатоатомні спирти (пропіленгліколь, поліетиленгліколь, гліцерин тощо), їх придатні суміші, рослинні олії (такі як маслинова олія) і органічні складні ефіри, придатні для ін'єкцій, такі як етилолеат. Необхідна текучість може підтримуватися, наприклад, за рахунок застосування покриття, такого як лецитин, або підтримання необхідного розміру частинок у випадку дисперсій, і за рахунок використання поверхнево-активних речовин.

Одним з окремих прийомів введення є пероральний, при якому застосовуються загальноприйняті режими добового введення залежно від ступеня й тяжкості хворобливого стану.

Тверді лікарські форми для перорального введення включають капсули, таблетки, пігулки, порошки й гранули. У таких твердих лікарських формах активний компонент змішують щонайменше з однією інертною загальноприйнятою допоміжною речовиною (або носієм), такою як цитрат натрію або дикальцію фосфат, або (а) наповнювачами або сухими розріджувачами, як, наприклад, крохмалю, лактозою, сахарозою, глюкозою, манітом і кремнієвою кислотою, (b) сполучними агентами, як, наприклад, похідними целюлози, крохмалем, альгінатами, желатином, полівінілпіролідом, сахарозою й гуміарабіом, с) змочувальними речовинами, як, наприклад, гліцерином, (d) дезінтегруючими агентами, як, наприклад, агар-агаром, карбонатом кальцію, картопляним крохмалем або крохмалем з маніоки, альгіновою кислотою, кроскармелозою натрію, комплексними силікатами й карбонатом натрію, (e) сповільнювачами розчинення, як, наприклад, парафіном, (f) прискорювачами абсорбції, як, наприклад, четвертинними амонієвими сполуками, (g) зволожуючими речовинами, як, наприклад, цетиловим спиртом і гліцеринмоностеаратом, стеаратом магнію й тому подібним, (h) адсорбентами, як, наприклад, каоліном і бентонітом, і (i) лубрикантами, як, наприклад, тальком, стеаратом кальцію, стеаратом магнію, твердими поліетиленгліколями, лаурилсульфатом натрію або їх сумішами. У випадку капсул, таблеток і пігулок лікарські форми можуть також містити буферні агенти.

Тверді лікарські форми, описані вище, можуть бути виготовлені з покриттями й оболонками, такими як ентросолубільні покриття й інші покриття, добре відомі фахівцям в даній галузі техніки. Вони можуть містити заспокійливі засоби, а також можуть бути представлені у вигляді композиції, що уповільнено вивільняє активну сполуку або сполуку в певній частині кишкового тракту. Прикладами використовуваних залитих композицій є полімерні речовини й воски. Активні сполуки також можуть бути представлені в мікрокапсульованому вигляді, якщо це необхідно, з одним або більше з вищевказаних наповнювачів.

Рідкі лікарські форми для перорального введення включають фармацевтично прийнятні емульсії, розчини, суспензії, сиропи й еліксири. Для утворення розчину або суспензії такі лікарські форми одержують, наприклад, розчиненням, диспергуванням, і так далі, сполук згідно з даним винаходом або їх фармацевтично прийнятних солей й, можливо, фармацевтичних ад'ювантів у носії, такому як, наприклад, вода, сольовий розчин, водний розчин декстрози, гліцерин, етанол тощо; солубілізуючих засобах або емульгаторах, таких як, наприклад, етиловий спирт, ізопропіловий спирт, етилкарбонат, етилацетат, бензиловий спирт, бензилбензоат, пропіленгліколь, 1,3-бутиленгліколь, диметилформамід; оліях, зокрема бавовняній олії, арахісовій олії, кукурудзяній олії, маслиновій олії, касторовій олії й кунжутній олії, гліцерині, тетрагідрофурфуріловому спирті, поліетиленгліколях і складних ефірах сорбіту й жирної кислоти, або суміші цих речовин, тощо.

Суспензії, крім активних сполук, можуть містити суспендуючі засоби, як, наприклад, етоксировані ізостеарилові спирти, поліоксіетиленсорбіт і складні ефіри сорбітану, мікрокристалічну целюлозу, метатгідроксид алюмінію, бентоніт, агар-агар і трагакант, або суміші цих речовин, тощо.

Композиціями для ректального введення є, наприклад, супозиторії, які можуть бути одержані шляхом змішування сполук згідно з даним винаходом, наприклад, з придатними неподразнюючими наповнювачами або носіями, такими як масло какао, поліетиленгліколь або віск для супозиторіїв, які є твердими при температурі навколишнього середовища, але рідкими при температурі тіла, і, отже, розплавляються в певній області тіла, вивільняючи при цьому активний компонент.

Лікарські форми для зовнішнього введення сполук згідно із даним винаходом включають мазі, порошки, аерозолі й інгаляційні препарати. Активний компонент при необхідності змішують у стерильних умовах з фізіологічно прийнятним носієм і будь-якими консервантами, буферами або пропелентами. Офтальмологічні склади, очні мазі, порошки й розчини також включені в обсяг даного винаходу.

Для введення сполук відповідно до винаходу у формі аерозолю можуть застосовуватися стиснені гази. Інертними газами, придатними для цієї мети, є азот, діоксид вуглецю тощо.

Зазвичай, залежно від вибраного способу введення, фармацевтично прийнятні композиції будуть містити приблизно від 1 % до 99 % по масі сполук(и), згідно з даним винаходом, або їх фармацевтично прийнятних солей, і від 99 % до 1 % по масі фармацевтично прийнятного наповнювача. В одному прикладі композиція містить приблизно між 5 % й 75 % по масі сполук(и) відповідно до винаходу або їх фармацевтично прийнятних солей, а інші компоненти будуть придатними фармацевтичними наповнювачами.

Існуючі способи одержання таких лікарських форм відомі, або є очевидними фахівцеві в даній галузі техніки; наприклад, з публікації Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990). Композиція, призначена для введення, у кожному разі, буде містити терапевтично ефективну кількість сполук згідно із даним винаходом або її фармацевтично прийнятною солі для лікування хворобливого стану відповідно до ідей даного винаходу.

Сполуки відповідно до винаходу або їх фармацевтично прийнятні солі або сольвати вводять у терапевтично ефективній кількості, що залежить від ряду факторів, включаючи активність конкретної застосовуваної сполуки, метаболічну стійкість і тривалість дії сполуки, вік, масу тіла, загальний стан здоров'я, стать хворого, харчування, спосіб і час введення, швидкість виведення, сполучення лікарських засобів, тяжкість окремих хворобливих станів і вид терапії, використовуваної для лікування. Сполуки згідно із даним винаходом можуть вводитись пацієнтові в дозах у діапазоні приблизно від 0,1 до 1000 мг на добу. Для нормальної дорослої людини з масою приблизно 70 кілограмів доза знаходиться в діапазоні приблизно від 0,01 до 100 мг на кілограм маси тіла на добу. Однак, конкретна застосовувана доза може варіюватися. Наприклад, дозування може залежати від ряду факторів, включаючи потреби пацієнта, тяжкість стану, який піддають лікуванню, і фармакологічну активність застосовуваної сполуки. Методики визначення оптимальних доз для конкретного пацієнта добре відомі рядовому фахівцеві в даній галузі техніки.

Якщо введення здійснюють у фіксованій дозі, то така композиція продуктів включає сполуки згідно з даним винаходом у вищевказаному діапазоні дозувань й інші фармацевтично активні засоби у відповідних діапазонах дозувань. Альтернативно, сполуки згідно з даним винаходом можуть застосовуватися послідовно з відомими фармацевтично прийнятними засобами.

Типові фармацевтичні склади, що містять сполуки формули I, описані нижче в прикладах фармацевтичних композицій.

Ефективність

Деякі сполуки формули I досліджували, застосовуючи спосіб аналізу, описаний у розділі "Приклад Біологічного дослідження № 1", у результаті чого встановили, що вони є інгібіторами PI3K. Таким чином дані сполуки формули I можуть бути застосовні для лікування захворювань, зокрема раку, при яких активність PI3K впливає на патологію й/або симптоматику захворювання. Прикладами видів раку, при яких активність PI3K впливає на патологію й/або симптоматику захворювання, є: рак молочної залози, рак товстої кишки, рак прямої кишки, рак ендометрія, рак шлунка, гліобластома, гепатоцелюлярна карцинома, дрібноклітинний рак легенів, недрібноклітинний рак легенів, меланома, рак яєчника, рак шийки матки, рак підшлункової залози, рак передміхурової залози, гострий мієлобластний лейкоз (ГМЛ), хронічний мієлолейкоз (ХМЛ) і рак щитовидної залози тощо.

Відомі аналогічні способи визначення *in vitro* активності PI3K й аналізи її інгібування сполуками. Зазвичай аналітично вимірюють PI3K-викликуване споживання АТФ. Докладний опис способів *in vitro*, що дозволяють визначити активність PI3K, надано нижче в розділі "Приклади Біологічних досліджень, приклад № 1". Клітинна активність може бути визначена способами, представленими нижче в Прикладах Біологічних досліджень №№ 2, 3 й 4. Придатні моделі раку *in vivo* відомі рядовому фахівцеві в даній галузі техніки. Більш детальні описи досліджень *in vivo* представлені нижче в Прикладах Біологічних досліджень 5-10. Приклади, що описують введення сполуки формули I у поєднанні із протираковими агентами, представлені нижче в Прикладах Біологічних досліджень 11-14. На підставі представлених у даному описі прикладів, а також рівня техніки, фахівець у даній галузі техніки зможе визначити, які сполучення сполуки формули I і протиракових агентів будуть ефективними для лікування раку.

Загальні аспекти синтезу

Сполуки згідно з даним винаходом можуть бути одержані нижчеописаними способами синтезу. Вихідні матеріали й реагенти, що застосовуються при одержанні зазначених сполук, є комерційно доступними, постачальники Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis.) або Bachem (Torrance, Calif.), або їх виготовляють способами, відомими фахівцеві в даній галузі техніки,

додержуючись методик, викладених у таких джерелах, як Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4th Edition) і Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989). Представлені схеми лише пояснюють деякі способи, за допомогою яких можна синтезувати сполуки згідно із даним винаходом, крім того, у зазначені схеми можуть вноситися різні зміни, що зрозуміло фахівцеві в даній галузі техніки, який звертається до даного опису. Якщо необхідно, вихідні матеріали й інтермедіати реакції можуть бути виділені й очищені загальноприйнятими способами, включаючи, без обмеження, фільтрування, дистиляцію, кристалізацію, хроматографію тощо. Такі матеріали можуть бути охарактеризовані звичайними способами, включаючи визначення фізичних констант і спектральних даних.

Якщо не зазначене інше, описані реакції відбуваються при атмосферному тиску й у температурному діапазоні від близько -78 до близько 150 °C, в іншому варіанті реалізації від близько 0 до близько 125 °C й в іншому варіанті реалізації при кімнатній температурі (або температурі навколишнього середовища), наприклад, близько 20 °C. Якщо не зазначене інше (як при гідрогенуванні), всі реакції проводять в атмосфері азоту.

Проліки можуть бути одержані способами, відомими фахівцеві в даній галузі техніки. Ці способи зазвичай полягають у модифікації відповідних функціональних груп у заданій сполуці. Такі модифіковані функціональні групи відновлюють до вихідних функціональних груп за допомогою відомих способів або *in vivo*. Аміді й складні ефіри сполук згідно із даним винаходом можна одержати загальноприйнятими способами. Повне дослідження проліків представлено в публікаціях T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, які повністю включені в даний опис за допомогою посилання.

Сполуки згідно із даним винаходом або їх фармацевтично прийнятні солі можуть містити у своїй структурі асиметричні атоми вуглецю або четвертинні атоми азоту. Сполуки формули I, які можна одержати способами синтезу, описаними в даній заявці, можуть існувати у вигляді окремих стереоізомерів, рацематів й у вигляді сумішей енантіомерів і діастереомерів. Сполуки також можуть існувати у вигляді геометричних ізомерів. Всі подібні окремі стереоізомери, рацемати і їх суміші, а також геометричні ізомери включені в обсяг даного винаходу. Деякі із сполук винаходу можуть існувати у вигляді таутомерів. Наприклад, у випадку кетону або альдегіду, молекула може існувати в енольній формі; у випадку аміді, молекула може існувати у вигляді імідокислоти; і у випадку енаміну, молекула може існувати у вигляді іміну. Всі такі таутомери включені в обсяг винаходу. Зокрема, кожен імідазол-5-іл і піразол-5-іл також може існувати в їх відповідних таутомерних формах імідазол-4-іл і піразол-3-іл. Незалежно від того, яка зі структур або яка з термінологій застосовується, кожен таутомер включений в обсяг даного винаходу.

Даний винахід також включає N-оксидні похідні, а також захищені похідні сполук формули I. Наприклад, якщо сполуки формули I містять атом азоту, здатний до окислювання, його можна перетворити в N-оксид способами, добре відомими фахівцеві в даній галузі техніки. Якщо сполуки формули I містять групи, такі як гідроксил, карбоксильну групу, тіол або будь-яку групу, що містить атом(и) азоту, такі групи можуть бути захищені придатною "захищаючою групою" або "захисною групою". Повний перелік придатних для захисту захисних груп можна знайти в публікації T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc. 1991, зміст якої повністю включено в опис за допомогою посилання. Захищені похідні сполуки формули I можуть бути одержані способами, добре відомими в даній галузі техніки.

Способи приготування й/або розділення й виділення окремих стереоізомерів з рацемічних сумішей або нерацемічних сумішей стереоізомерів добре відомі фахівцеві в даній галузі техніки. Наприклад, оптично активні (R)- і (S)-ізомери можна приготувати, застосовуючи хіральні синтони або хіральні реагенти, або шляхом їх розділення, застосовуючи загальноприйнятні методики. Енантіомери (R- і S-ізомери) можна розділяти способами, добре відомими в даній галузі техніки, наприклад: утворенням діастереоізомерних солей або комплексів, які можна розділити, наприклад, кристалізацією; утворенням діастереоізомерних похідних, які можуть бути розділені, наприклад, кристалізацією, вибіркою реакцією одного з енантіомерів з енантіоспецифічним реагентом, наприклад, ферментативним окислюванням або відновленням з наступним розділенням модифікованих і немодифікованих енантіомерів; або газорідинною або рідинною хроматографією з хіральною фазою, наприклад, на хіральному носії, такому як силікагель зі зв'язаним хіральним лігандом, або в присутності хірального розчинника. Слід

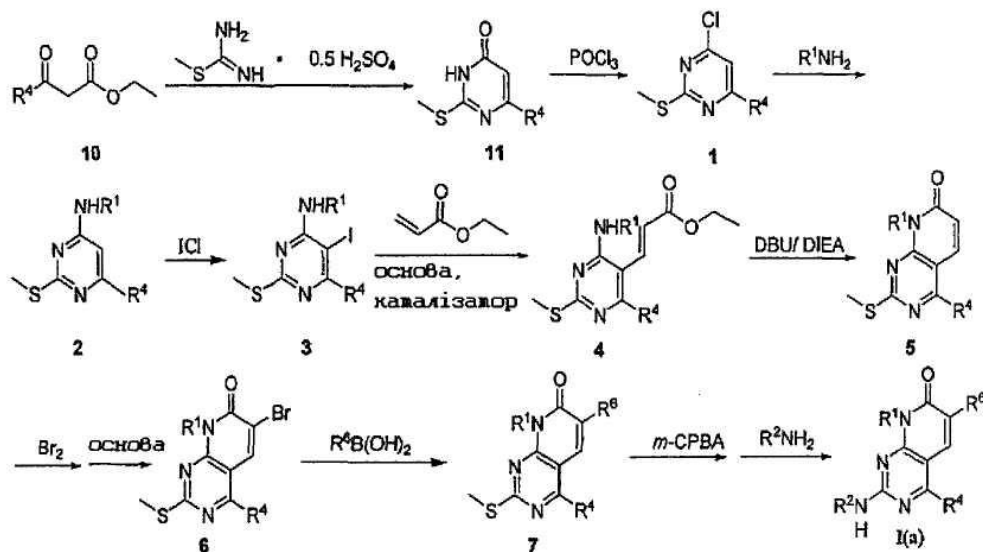
зазначити, що у випадку, якщо у необхідного енантіомера відбувається хімічна зміна в процесі однієї з вищевказаних процедур розділення, може знадобитися додаткова стадія для виділення бажаної енантіомерної форми. Альтернативно, конкретний енантіомер можна синтезувати шляхом асиметричного синтезу, застосовуючи оптично активні реагенти, субстрати, каталізатори або розчинники або конвертуючі один енантіомер в інший шляхом асиметричної трансформації. Суміш енантіомерів, збагачену одним з енантіомерів, можна додатково збагатити основним енантіомерним компонентом шляхом перекристалізації (з деякою втратою виходу).

Крім того, сполуки згідно із даним винаходом можуть існувати в несольватованому, а також сольватованому вигляді з фармацевтично прийнятними розчинниками, такими як вода, етанол тощо. Як правило, сольватовані форми сполук розглядається рівнозначними несольватованим формам в описі даного винаходу.

Хімічні підходи одержання сполук згідно з даним винаходом відомі фахівцям в даній галузі техніки. В дійсності може існувати більше ніж один спосіб одержання сполук відповідно до винаходу. Для конкретних прикладів, можна звернутися до публікацій M. Barvian et al. J. Med. Chem. 2000, 43, 4606-4616; S. N. VanderWei et al. J. Med. Chem. 2005, 48, 2371-2387; P. L. Toogood et al. J. Med. Chem. 2005, 48, 2388-2406; J. Kaspares et al. Tetrahedron Letters 2003, 44, 4567-4570; і зазначених у них посилань. Також можна звернутися до публікації США US2004/0009993 A1 (M. Angiolini et al.), що повністю включена в опис за допомогою посилання, і зазначених у ній посилань. Наступні приклади пояснюють, але не обмежують обсяг винаходу. Всі посилання, зазначені в даному описі, повністю включені в нього за допомогою посилання.

Сполука за винаходом, де група R^1 можливо являє собою заміщений алкіл, R^2 являє собою водень або можливо заміщений алкіл, R^4 являє собою метил або етил, R^6 являє собою феніл або гетероарил, кожний з яких можливо заміщений однією, двома, трьома, чотирма або п'ятьма групами R^9 (як визначено в розділі "Короткий виклад суті винаходу"), і R^2 являє собою водень, може бути одержана за схемою 1.

Схема 1



До комерційно доступного розчину сульфату 2-метил-2-тіопсевдосечовини в розчиннику, такому як вода, при кімнатній температурі додавали основу, таку як карбонат натрію, і інтермедіат формули 10. Реакційну суміш перемішували протягом ночі або менше. Після нейтралізації сполуки 11 виділяли фільтруванням і потім сушили під вакуумом. Після цього сполуки 11 обробляли POCl_3 , і реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом приблизно 2 год. і потім концентрували під вакуумом до сухого стану. Сполука 1 може бути безпосередньо використана в наступній реакції без додаткового очищення.

Інтермедіат формули 2 одержували при нагріванні, шляхом проведення реакції інтермедіату формули 1 з первинним аміном R^1NH_2 у розчиннику, такому як вода. Потім сполуку 2 обробляли однохлористим йодом у розчиннику, такому як метанол, приблизно при 0°C і витримували до завершення утворення сполуки 3 (протягом ночі або менше). По закінченні реакції залишок розтирали з ацетоном. Потім проводили реакцію інтермедіату 3 з

етилакрилатом у присутності основи, такої як триетиламін, у розчиннику, такому як DMA, у присутності каталізатора, такого як $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ й (+)BINAP. Реакційну суміш нагрівали приблизно до $100\text{ }^\circ\text{C}$ і витримували до завершення утворення сполуки 4 (протягом ночі або менше). Після чого сполуку 4 очищали за допомогою колонкової хроматографії.

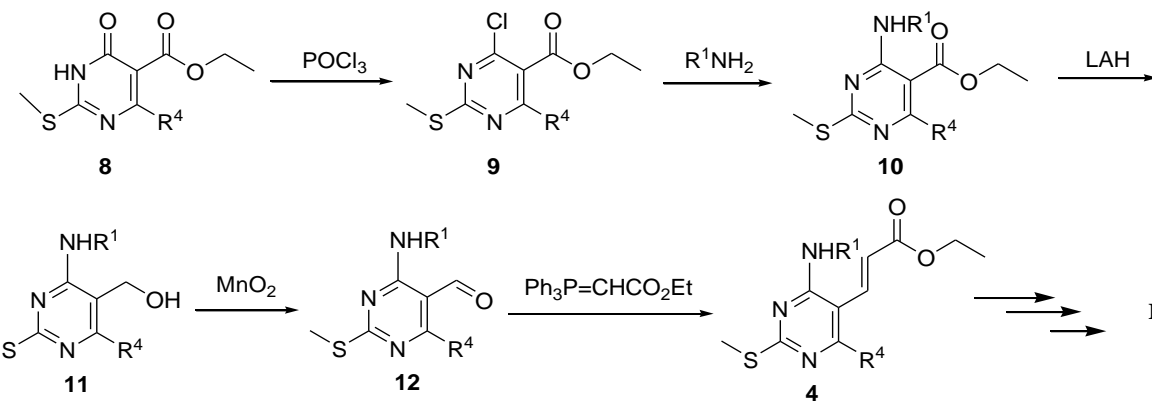
Сполуку 5 одержували обробкою сполуки 4 DBU у присутності основи, такої як DIPEA, при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником і витримували протягом приблизно 15 годин. Після упарювання розчинника залишок розтирали з ацетоном і виділяли фільтруванням, одержуючи в підсумку сполуку 5.

Сполуку 6 одержували обробкою сполуки 5 бромуючим агентом, таким як Br_2 у розчиннику, такому як DCM, при кімнатній температурі. Потім реакційну масу перемішували приблизно протягом ночі. Одержаний продукт відфільтровували й потім суспендували в розчиннику, такому як DCM, і обробляли основою, такою як триетиламін. Після чого суміш промивали водою й сушили з використанням осушувача, такого як Na_2SO_4 , одержуючи в підсумку сполуку 6.

Далі застосовували реакцію сполучення Сузукі використовуючи реакцію сполуки 6 з бороновою кислотою (або складним ефіром) формули $\text{R}^6\text{B}(\text{OH})_2$ при кімнатній температурі в розчиннику(ax), такому як суміш $\text{DME-H}_2\text{O}$, у присутності каталізатора, такого як $\text{Pd}(\text{dpppf})$, і основи, такої як триетиламін. Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником приблизно протягом 4 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розшаровували з використанням води й етилацетату. Після розділення органічний шар висушували над осушувачем, таким як Na_2SO_4 , одержуючи в підсумку сполуку 7.

Потім метилтіогрупу сполуки 7 окислювали мета-CPBA при кімнатній температурі в розчиннику, такому як DCM, перемішуючи протягом приблизно 4 годин. Після видалення розчинника при зниженому тиску продукт обробляли аміном формули R^2NH_2 , у розчиннику, такому як діоксан, і перемішували при кімнатній температурі приблизно протягом ночі, одержуючи сполуку формули I.

Альтернативно, сполука відповідно до винаходу, де R^1 являє собою можливо заміщений алкіл, R^4 являє собою метил або етил, R^6 являє собою феніл або гетероарил, кожний з яких можливо заміщений однією, двома, трьома, чотирма або п'ятьма групами R^9 (як визначено в "Короткий виклад суті винаходу"), і R^2 являє собою водень, можна одержати за схемою 2.

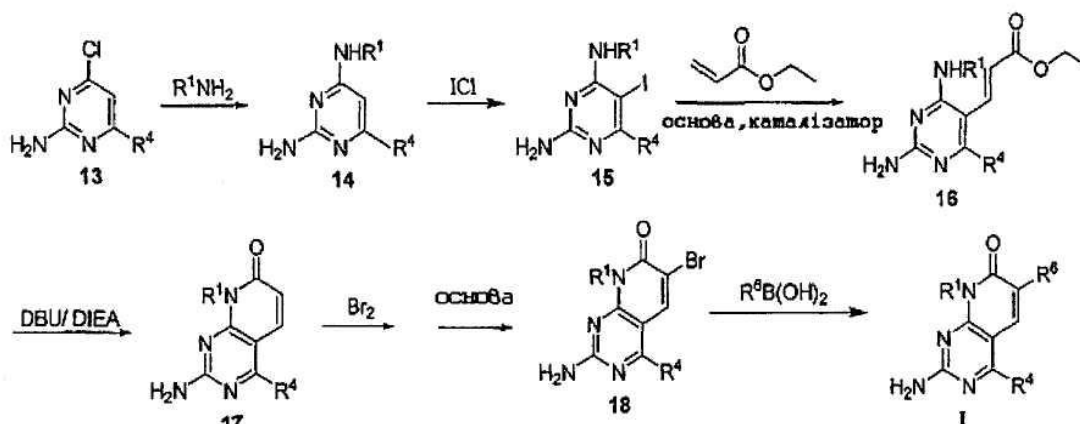


Інтермедіат формули 9 одержували по реакції інтермедіату формули 8 при нагріванні з нерозбавленим POCl_3 . Потім сполуку 9 при $0\text{ }^\circ\text{C}$ обробляли первинним аміном R^1NH_2 у розчинниках, таких як вода або ТГФ + триетиламін, одержуючи сполуку 10. Після видалення розчинника при зниженому тиску на інтермедіат 10 при $0\text{ }^\circ\text{C}$ діяли літійалюмінійгідридом у розчиннику, такому як ТГФ. Після гасіння реакції й обробки водою, видалення розчинника привело до утворення кристалічної сполуки 11 без необхідності в її подальшому очищенні. Обробка сполуки 11 діоксидом марганцю(II) у розчиннику, такому як хлористий метилен або хлороформ, при кімнатній температурі після фільтрування й видалення розчинника сприяло утворенню альдегіду 12. Для одержання інтермедіату 4 (загального для схем 1 й 2) можна застосувати реакцію Віттіга з (карбетоксиметилен)трифенілфосфораном й альдегідом 12 при кип'ятінні в ТГФ. Потім сполуку 4 можна використовувати для одержання сполуки формули I способами, представленими на схемі 1.

Сполука згідно із даним винаходом, де R^1 являє собою можливо заміщений алкіл, R^4 являє собою метил або етил, R^6 являє собою феніл або гетероарил, кожний з яких можливо заміщений однією, двома, трьома, чотирма або п'ятьма групами R^9 (як визначено в "Короткий

виклад суті винаходу"), і R^2 являє собою водень, можна одержати за схемою 3.

Схема 3

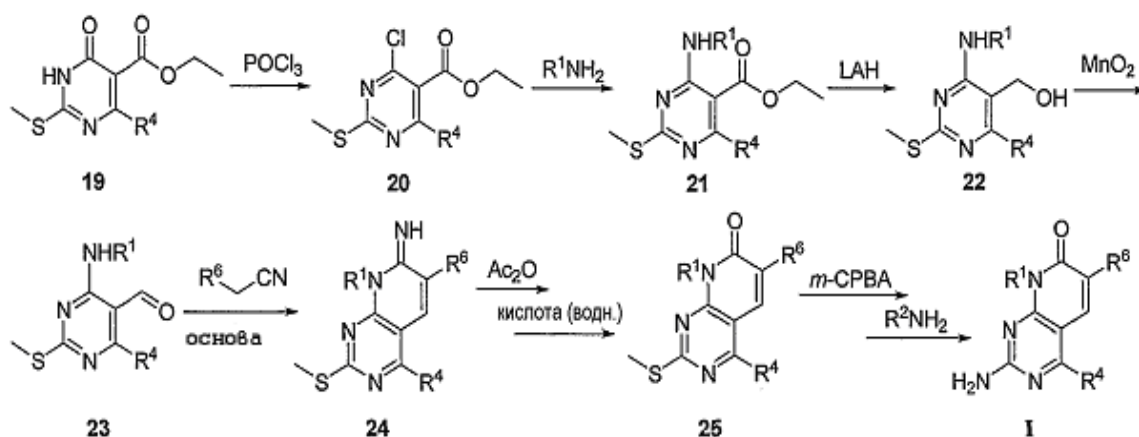


5

Інтермедіат формули 14 одержували по реакції інтермедіату формули 13 з первинним аміном R^1NH_2 у розчиннику, такому як вода, при нагріванні. Потім сполуку 14 при температурі приблизно 0 °С обробляли однохлористим йодом у розчиннику, такому як метанол, і витримували до завершення реакції утворення сполуки 15 (протягом ночі або менше). По закінченні реакції залишок розтирали з ацетоном. Потім на інтермедіат 15 діяли етилакрилатом у розчиннику, такому як DMA, у присутності основи, такої як триетиламін, і в присутності каталізатора, такого як $Pd(OAc)_2$ й (+)BINAP. Реакційну суміш нагрівали приблизно до 100 °С і витримували до завершення реакції утворення сполуки 16 (протягом ночі або менше). Після цього сполука 16 може бути очищена за допомогою колонкової хроматографії. Далі сполука формули I може бути одержана із сполуки 16 у тих самих умовах реакції, які описані для схеми 1 (починаючи зі стадії 4 одержання сполуки 5).

Сполука згідно з даним винаходом, де R^1 являє собою можливо заміщений алкіл, R^4 являє собою метил або етил, R^6 являє собою феніл або гетероарил, кожний з яких можливо заміщений однією, двома, трьома, чотирма або п'ятьма групами R^9 (як визначено в "Короткий виклад суті винаходу"), і R^2 являє собою водень, альтернативно можна одержати за схемою 4.

Схема 4



Інтермедіат формули 20 одержували за реакцією інтермедіату формули 19 при нагріванні з нерозбавленим $POCl_3$. Потім сполуку 20 при 0 °С обробляли первинним аміном R^1NH_2 у розчинниках, таких як вода або ТГФ + триетиламін, одержуючи сполуку 21. Після видалення розчинника при зниженому тиску на інтермедіат 21 при 0 °С діяли літіялюмінійгідридом у розчиннику, такому як ТГФ. Після гасіння реакції, обробки водою й видалення розчинника було одержано кристалічну сполуку 22, яку можна використовувати без додаткового очищення. Обробка сполуки 22 при кімнатній температурі діоксидом марганцю(II) у розчиннику, такому як

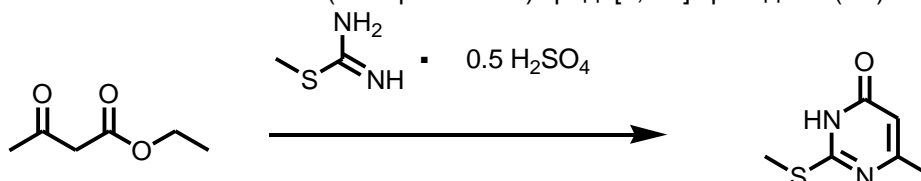
метиленхлорид або хлороформ, після фільтрування й видалення розчинника привела до одержання альдегіду 23. Циклоімін 24 одержують реакцією конденсації по типу Кновенагеля із сполукою 23 й арилацетонітрилом у присутності основи, такої як карбонат калію або гідроксид натрію, у протонному розчиннику. Ацетилювання іміну оцтовим ангідридом необхідно провести до гідролізу, який проводили при нагріванні у водному розчині кислоти, з одержанням у підсумку сполуки 25.

Далі, сполуку 25 при кімнатній температурі можна окислити за допомогою мета-СРВА з одержанням відповідного сульфону, який потім заміщується на амоній з одержанням сполуки І.

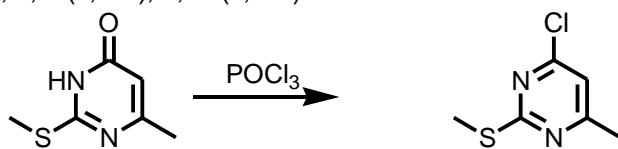
Приклади синтезів

Приклад 1

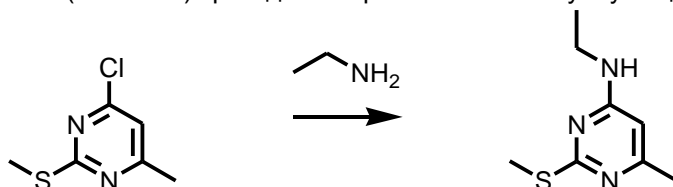
2-аміно-8-етил-4-метил-6-(1H-піразол-5-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он



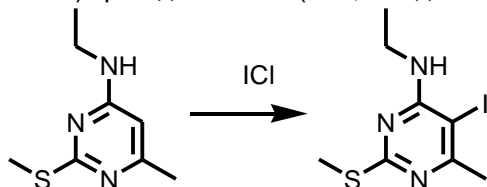
При кімнатній температурі до розчину сульфату 2-метил-2-тіопсевдосечовини (Aldrich, 58,74 г, 0,422 моль) у воді (1000 мл) додавали карбонат натрію (81,44 г, 0,768 моль) і етилацетоацетат (50 г, 0,384 моль). Реакційну суміш витримували протягом ночі при перемішуванні. Після нейтралізації до pH = 8, тверду речовину виділяли шляхом фільтрування з наступним сушінням під вакуумом протягом ночі, одержували 6-метил-2-(метилтіо)піримідин-4(3H)-он (57,2 г, вихід 95 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 12,47 (ушир.с, 1H), 5,96 (ушир.с, 1H), 2,47(с, 3H), 2,17 (с, 3H).



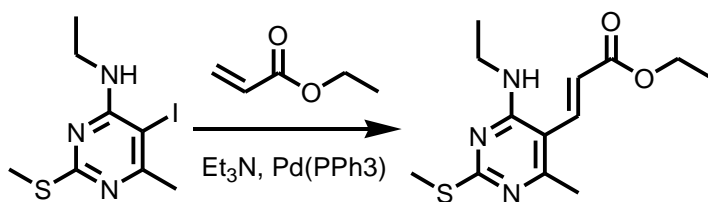
У круглодонну колбу, що містить 6-метил-2-(метилтіо)піримідин-4(3H)-он (19 м, 121,6 моль), додавали POCl_3 (30 мл). Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 годин і потім концентрували до сухого стану на роторному випарнику. Неочищений 4-хлор-6-метил-2-(метилтіо)піримідин направляли на наступну стадію без додаткового очищення.



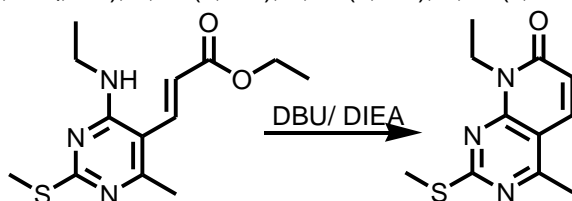
До 4-хлор-6-метил-2-(метилтіо)піримідину аналогічно раніше описаній методиці додавали 30 мл 70 % водного розчину етиламіну. Реакційну суміш нагрівали до 50 °C протягом 3 годин. Після цього надлишковий етиламін випарювали на роторному випарнику під вакуумом. Тверду речовину відфільтровували й висушували під вакуумом, одержуючи N-етил-6-метил-2-(метилтіо)піримідин-4-амін (20 г, вихід 90 %).



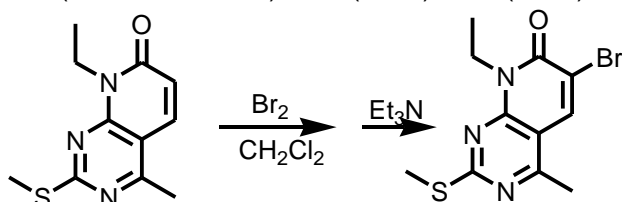
До розчину N-етил-6-метил-2-(метилтіо)піримідин-4-аміну (20 г, 121,6 моль) у метанолі при 0 °C маленькими порціями додавали однохлористий йод (26,58 г, 163,7 моль). Потім реакційну суміш витримували протягом ночі при перемішуванні. Після упарювання розчинника залишок розтирали з ацетоном. N-етил-5-йод-6-метил-2-(метилтіо)піримідин-4-амін, що утворився (25,2 г, вихід 75 %), виділяли фільтруванням. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 5,37 (ушир.с, 1H), 3,52 (кв., J=7,2 Гц, 1H), 2,50 (с, 3H), 1,26 (т, J=7,2 Гц, 3H).



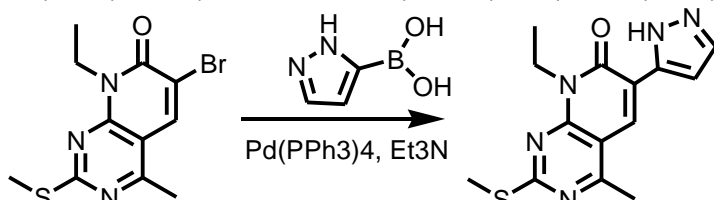
До розчину N-етил-5-йод-6-метил-2-(метилтіо)піримідин-4-аміну (25,2 г, 81,48 моль) в DMA (260 мл) додавали етилакрилат (12,23 г, 122,2 моль), Pd(OAc)₂ (3,65 г, 16,25 моль), (+)BINAP і триетиламін (24,68 г, 244,4 моль). Потім реакційну суміш нагрівали до 100 °C і витримували протягом ночі. Після упарювання розчинника залишок розбавляли водою й водний шар екстрагували етилацетатом. (E)-етил-3-(4-(етиламіно)-6-метил-2-(метилтіо)піримідин-5-іл)акрилат, що утворився (16,8 г, вихід 73 %), виділяли колонковою хроматографією на силікагелі, застосовуючи як елюент 6-8 % етилацетату в гексані. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,65 (д, J=16,4 Гц, 1H), 6,20 (д, J=16,4 Гц, 1H), 5,15 (ушир.с, 1H), 4,28 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 3,54 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 2,53 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 1,35 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,24 (т, J=7,2 Гц, 3H).



До розчину (E)-етил-3-(4-(етиламіно)-6-метил-2-(метилтіо)піримідин-5-іл)акрилату (16,8 г, 59,8 моль) в DIPEA при кімнатній температурі додавали 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU, 18,21 г, 119,6 моль). Потім реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником і витримували протягом 15 годин. Після упарювання розчинника залишок розтирали з ацетоном. Одержаний 8-етил-4-метил-2-(метилтіо)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он (10,77 г, вихід 77 %) виділяли фільтруванням. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,78 (д, J=9,6 Гц, 1H), 6,63 (д, J=9,6 Гц, 1H), 4,5 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 2,67 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 1,33 (т, J=7,2 Гц, 3H).

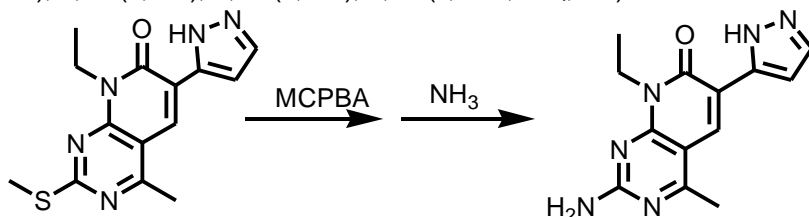


До розчину 8-етил-4-метил-2-(метилтіо)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону (6,31 г, 26,84 моль) в DCM при кімнатній температурі по краплях додавали Br₂ (4,79 г, 29,52 моль). Потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Після фільтрування тверду речовину суспендували в DCM (100 мл) і додавали триетиламін (20 мл). Суміш промивали водою й сушили Na₂SO₄, і, після упарювання DCM, одержували продукт, 6-бром-8-етил-4-метил-2-(метилтіо)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он (6,96 г, вихід 83 %). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,22 (с, 1H), 4,56 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 2,68 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 1,34 (т, J=7,2 Гц, 3H).



До розчину 6-бром-8-етил-4-метил-2-(метилтіо)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону (0,765 г, 2,43 моль) в DME-H₂O (10:1 11 мл) при кімнатній температурі додавали 1H-піразол-5-ілборонову кислоту (Frontier, 0,408 г, 3,65 моль), комплекс [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) і CH₂Cl₂ (Pd(dpppf) 0,198 г, 0,243 моль) і триетиламін (0,736 г, 7,29 моль). Потім реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником і витримували протягом 4 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розшаровували з використанням води й етилацетату. Після розділення органічний шар висушували Na₂SO₄ і за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі одержували продукт 8-етил-4-метил-2-(метилтіо)-6-(1H-піразол-5-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он (0,567 г, вихід 77%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 13,3 (ушир.с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,82-7,07 (м, 2H), 4,45 (кв., J=7,2

Гц, 2H), 2,71 (с, 3H), 2,60 (с, 3H), 1,26 (т, J=7,2 Гц, 3H).



До розчину 8-етил-4-метил-2-(метилтіо)-6-(1H-піразол-5-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону (0,123 г, 0,41 моль) в DCM (2 мл) маленькими порціями при кімнатній температурі додавали MCPBA (0,76 г, 77 %, 0,785 моль). Потім реакційну суміш перемішували протягом 4 годин. Після упарювання DCM вводили діоксан (1 мл) і рідкий аміак (1 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Продукт, 2-аміно-8-етил-4-метил-6-(1H-піразол-5-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он (50,4 мг) одержували після проведення колонкової хроматографії на силікагелі. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,41 (с, 1H), 7,62 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,96 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,51 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 2,64 (с, 3H), 1,29 (т, J=7,2 Гц, 3H); МС (EI) для C₁₃H₁₄N₆O: 271,3 (M⁺).

Застосовуючи ті ж самі або аналогічні методики синтезу й використовуючи відповідні реагенти, були одержані наступні сполуки:

Приклад 1a. 2-(Аміно)-8-етил-4-етил-6-(1H-піразол-5-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,40 (с, 1H), 7,27 (ушир.с, 1H), 7,00 (с, 1H), 4,40 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 2,95 (д, J=7,20 Гц, 2H), 1,14 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,08 (т, J=7,2 Гц, 3H), 0,89 (м, 1H), 0,24 (м, 2H), 0,01 (м, 2H); МС (EI) для C₁₄H₁₆N₆O: 285,2 (M⁺).

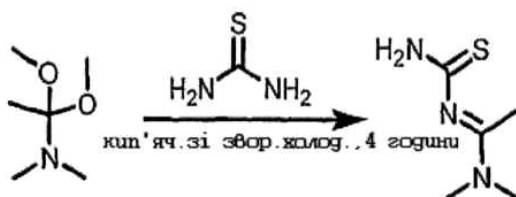
Приклад 1b. 8-Етил-4-метил-2-(метиламіно)-6-(1H-піразол-5-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он. ¹H-ЯМР (400 МГц, CH₃OH-d₄): δ 8,39 (с, 1H), 7,60 (ушир.с, 1H), 6,93 (ушир.с, 1H), 4,53 (ушир.с, 2H), 3,02 (с, 3H), 2,84 (ушир.с, 3H), 1,33 (ушир.с, 3H); МС (EI) для C₁₄H₁₆N₆O: 285,3 (M⁺).

Приклад 1c. 8-Етил-2-[(2-фторетил)аміно]-4-метил-6-(1H-піразол-5-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он. ¹H-ЯМР (400 МГц, CH₃OH-d₄): δ 8,34 (ушир.с, 1H), 7,25 (ушир.с, 1H), 6,90 (ушир.с, 1H), 4,60 (дт, J=5,2, 2,2 Гц, 2H), 4,49 (кв., J=7,20 Гц, 2H), 3,78 (дт, J=5,2, 2,2 Гц, 2H), 2,64 (с, 3H), 1,30 (т, J=7,2 Гц, 3H); МС (EI) для C₁₅H₁₇FN₆O: 317,3 (M⁺).

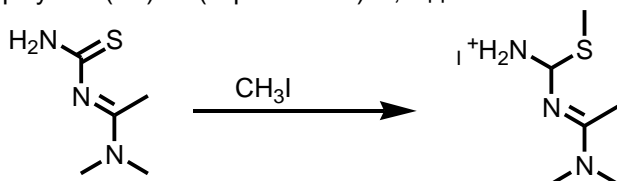
Приклад 1d. 2-Аміно-8-циклопентил-4-метил-6-(1H-піразол-3-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 13,10 (с, 1H), 8,42 (д, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,20 (ушир.с, 2H), 6,01 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,30 (м, 2H), 2,10 (м, 2H), 1,80 (м, 2H), 1,60 (м, 2H); МС (EI) для C₁₆H₁₈N₆O: 311,8 (M+H).

Інтермедіат 1

Альтернативний шлях одержання (Е)-етил-3-(4-(етиламіно)-6-метил-2-(метилтіо)піримідин-5-іл)акрилату

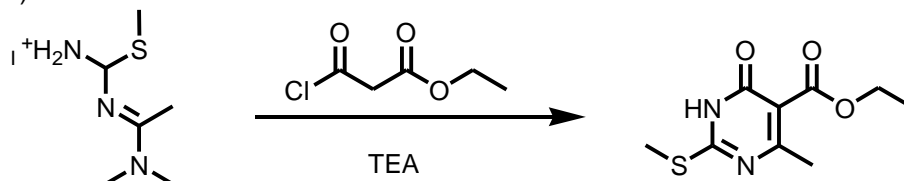


N,N-диметилацетаміддиметилацеталь (75 г, 0,56 моль) додавали до суспензії тіосечовини (33,0 г, 0,43 моль) у метиленхлориді. Суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Розчинник видаляли і залишок кристалізували із 5 % MeOH і діетилового ефіру, одержуючи (1E)-N'-(карбонотіол)-N,N-диметилетанімідамід (47,8 г, вихід 76 %).

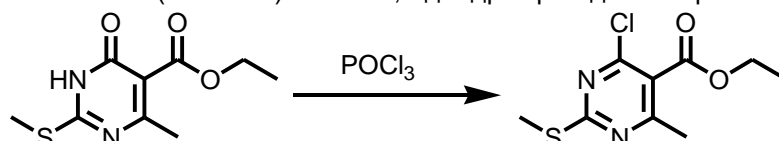


Суспензію (1E)-N'-(амінокарбонотіол)-N, N-диметилетанімідаміду (47 г, 0,33 моль) у йодистому метилі (150 мл) і THF (350 мл) перемішували протягом 18 годин при кімнатній температурі. Суміш упарювали при зниженому тиску. Після додавання 5 % MeOH і діетилового ефіру відбувалося осадження сполуки, потім проводили фільтрування, одержуючи йодистоводневу сіль (1E)-N'-[аміно(метилтіо)метил]-N,N-диметилетанімідаміду (91,0 г, вихід

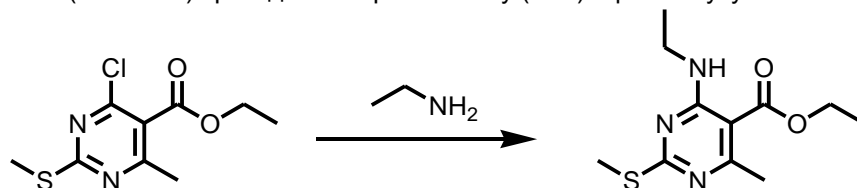
96 %).



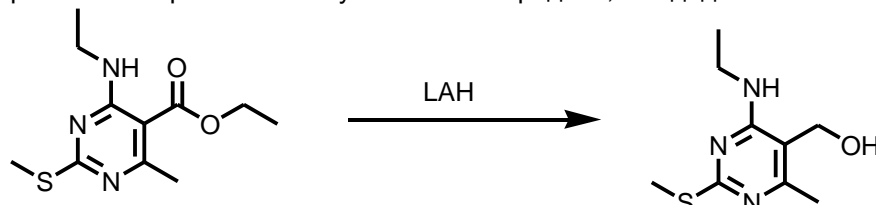
До розчину йодистоводневої солі (1E)-N'-[аміно(метилтіо)метил]-N,N-диметилетанімідаміду (73,0 г, 0,26 моль) у сухому дихлорметані (900 мл) в атмосфері азоту додавали етил 3-хлор-3-оксoproпаноат (44 мл, 95 % Lancaster, 0,34 моль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин, охолоджували до 0 °C, потім додавали триетиламін (107 мл, 0,78 моль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі. Розчинник видаляли й додавали H₂O. Значення pH доводили оцтовою кислотою до pH = 5,0 й екстрагували етилацетатом, потім упарювали й кристалізували з придатного розчинника (розчинником є суміш етилцетату й гексанів, приблизно 20 % етилацетат-гексани). Після висушування під вакуумом одержували етил 4-метил-2-(метилтіо)-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-5-карбоксилат (36,5 г, вихід 62 %).



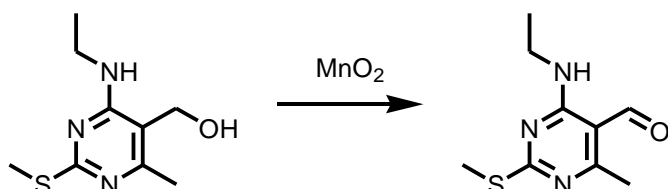
Розчин етил 4-метил-2-(метилтіо)-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-5-карбоксилату (60 г, 0,26 моль) і оксихлориду фосфору (POCl₃, 320 мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 4-5 год. (хід реакції контролювали по ТШХ, застосовуючи як рухливу фазу 30 % етилацетату й гексанів). Після завершення реакції оксихлорид фосфору видаляли на роторному випарнику. Залишок виливали в льодяну воду й кілька разів екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари упарювали на роторному випарнику з утворенням неочищеного етил 4-хлор-6-метил-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксилату (65 г). Цю сполуку застосовували без очищення.



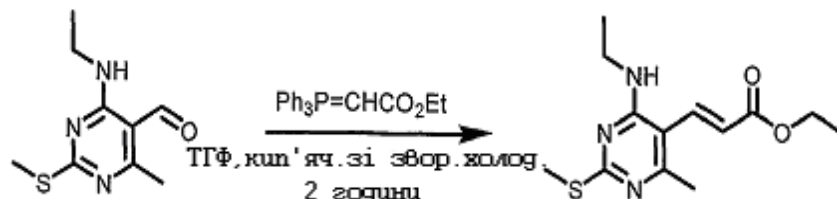
До розчину етил 4-хлор-6-метил-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксилату (65 г) в THF (1000 мл) і триетиламіну (110 мл, 0,81 моль) при 0 °C додавали етиламін (2,0 М в THF, 0,81 моль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, і потім розчинники видаляли на роторному випарнику. Додавали H₂O і суміш кілька разів екстрагували етилацетатом. Розчинники з об'єднаних органічних шарів видаляли на роторному випарнику, одержуючи 58 г (вихід 86 %) етил 4-(етиламіно)-6-метил-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксилату. Одержаний матеріал застосовували безпосередньо, без додаткового очищення.



До розчину літійалюмінійгідриду (LAH, 1,0 М розчин в THF, Aldrich, 450 мл) додавали розчин етил 4-(етиламіно)-6-метил-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксилату (57 г) в THF (1000 мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі. Після охолодження до 0 °C реакційну суміш обережно гасили сумішшю 1:9 H₂O/THF до припинення газоутворення, потім розбавляли H₂O (500 мл) і ретельно перемішували протягом 2 годин. Одержану суспензію кілька разів екстрагували етилацетатом. Потім водний шар фільтрували через целіт і знову промивали етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, висушували й концентрували при зниженому тиску з утворенням 41,0 г (вихід 85 %) [4-(етиламіно)-6-метил-2-(метилтіо)піримідин-5-іл]метанолу у вигляді жовтих кристалів, які направляли на наступну стадію без очищення.



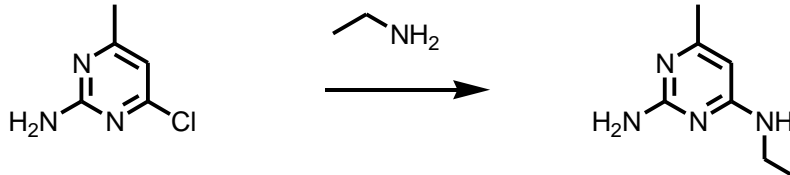
До розчину [4-(етиламіно)-6-метил-2-(метилтіо)піримідин-5-іл]метанолу (41,0 г) у хлороформі (4000 мл) при кімнатній температурі додавали діоксид марганцю (125 г, 1,4 моль) і перемішували протягом 4 годин. Додаткова кількість діоксиду марганцю додавали до повного зникнення спиртової сполуки. Реакційну суміш фільтрували через целіт, промивали деякою кількістю хлороформу й упарювали всі органічні розчинники, одержуючи 38 г (вихід 92 %) 4-(етиламіно)-6-метил-2-(метилтіо)піримідин-5-карбальдегіду у вигляді безбарвної твердої речовини, яку направляли на наступну стадію без додаткового очищення.



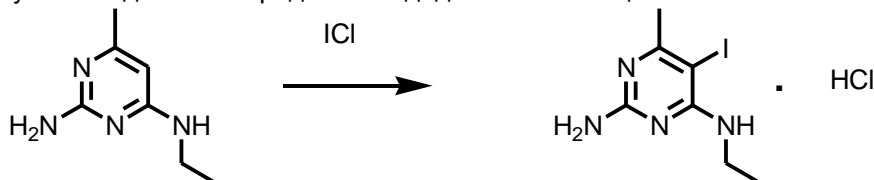
До розчину 4-(етиламіно)-6-метил-2-(метилтіо)піримідин-5-карбальдегіду (38 г, 180 моль) в THF (500 мл) додавали (карбетоксиметил)ен)трифенілфосфоран (95 %, Aldrich, 85,18 г, 244 моль). Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1,5 години, контролюючи хід реакції по ТШХ (4:1 гексани/етилацетат). Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури й концентрували на роторному випарнику. Потім суміш безпосередньо подавали на колонкову хроматографію (4:1 гексани/етилацетат) для одержання (Е)-етил-3-(4-(етиламіно)-6-метил-2-(метилтіо)піримідин-5-іл)акрилату у вигляді білих кристалів, 46,14 г (вихід 91 %).

Приклад 2

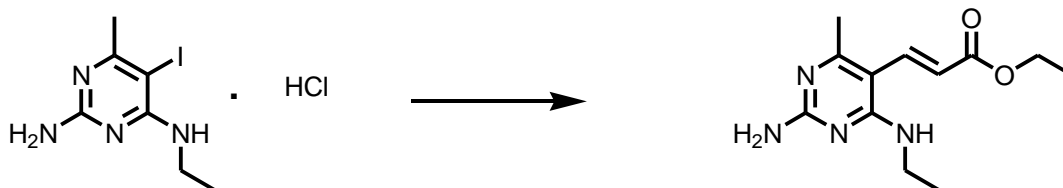
2-аміно-6-бром-8-етил-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он



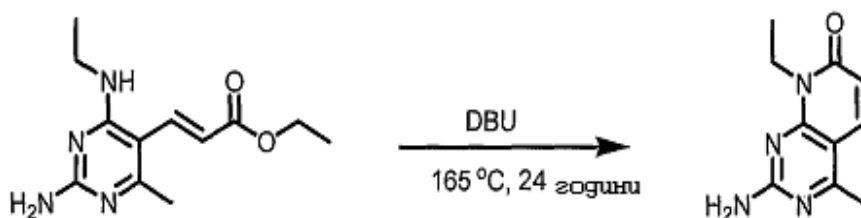
У тригорлу колбу місткістю 3 л, обладнану верхньою мішалкою, послідовно додавали 2-аміно-4-хлор-6-метилпіримідин (Aldrich, 100 г, 0,696 моль, 1 еквівалент), етиламін (70 % водний етиламін, Lancaster, 625 мл), 625 мл H₂O й 125 мл ТЕА (0,889 моль, 1,28 еквівалента). Суміш перемішували й нагрівали зі зворотним холодильником протягом 20 годин, протягом яких реакційна суміш ставала гомогенною. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Леткий етиламін видаляли на роторному випарнику. Утворився осад. Водну суміш, що містить осад, витримували при кімнатній температурі протягом двох годин і потім фільтрували. Після висушування під вакуумом одержували 106 г (вихід 100 %) 2-аміно-6-етиламінопіримідину у вигляді безбарвної твердої речовини. Цю речовину застосовували на наступній стадії безпосередньо без додаткового очищення.



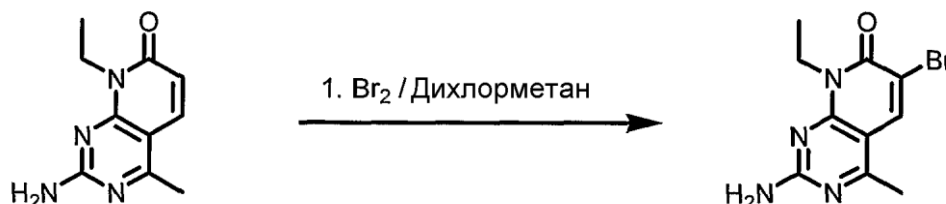
До розчину 2-аміно-6-етиламінопіримідину (98 г, 0,64 моль) у метанолі (1,6 г) маленькими порціями при 15 °С додавали ICl (115,0 г, 0,71 моль). Потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин (хід реакції контролювали за РХ/МС). Після упарювання розчинника на роторному випарнику залишок розтирали з ацетоном. Після вакуумного фільтрування й висушування одержували хлористоводневу сіль 2-аміно-6-етиламіно-4-йодпіримідину (188,5 г, вихід виділеної сполуки 93 %). ¹Н-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 3,58 (кв., 2H), 2,14 (с, 3H), 1,11 (т, 3H); МС (EI) для C₇H₁₁N₄Cl: 279,1 (M⁺).



У тригорлу колбу місткістю 3 л, обладнану верхньою механічною мішалкою, додавали хлористоводневу сіль 2-аміно-6-етиламіно-4-йодпіримідину (188,5 г, 0,60 моль), етилакрилат (221 мл, 2,0 моль), триетиламін (285 мл, 2,0 моль), DMF (1,3 л) і тетраакис(трифенілфосфін)паладій(0) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 31,3 г, 0,027 моль). Реакційну суміш нагрівали до 95 °С і перемішували протягом 3 годин (хід реакції контролювали за РХ/МС). Після завершення реакції реакційну суміш упарювали до приблизно 1/10 вихідного об'єму й розшаровували шляхом додавання 500 мл етилацетату й 1000 мл води. Водний шар п'ять разів екстрагували етилацетатом. (Е)-етил-3-(2-аміно-4-(етиламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)акрилат (100 г, вихід 67 %) одержували шляхом перекристалізації з ацетону після упарювання етилацетату. ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,48 (дд, $J_1=16,0$ Гц, $J_2=4,0$ Гц, 1H), 6,20 (дд, $J_1=16$ Гц, $J_2=4$ Гц, 1H), 4,25 (кв., $J=7,2$ Гц, 2H), 3,51 (кв., $J=7,6$ Гц, 2H), 2,39 (с, 3H), 1,3 (т, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,2 (т, $J=7,6$ Гц, 3H). МС (EI) для $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$: 251,3 (MH^+).



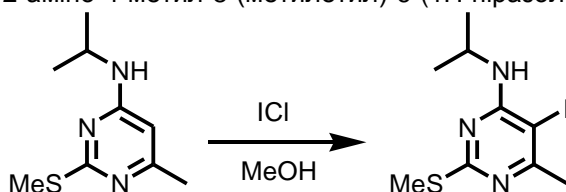
(Е)-етил-3-(2-аміно-4-(етиламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)акрилат (4,50 г, 18,0 ммоль) додавали до DBU (10, 95 г, 4,0 еквіваленти), суміш нагрівали до 165 °С і перемішували протягом 24 години. Після цього суміш охолоджували до 70 °С з наступним додаванням H_2O (20 мл) з метою осадження кристалів і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Кристали збирали, промивали H_2O , ацетоном і висушували під вакуумом, одержуючи 2,70 г (вихід 73,5 % 2-аміно-8-етил-4-метилпіrido[2,3- d]піримідин-7(8H)-ону у вигляді світлої жовто-коричневої твердої речовини. РХ/МС: розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$ (204,2). Знайдено: 205,31 ($\text{M}+1$); чистота за аналізом ВЕРХ: 98,5 %. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 7,9 (д, 1H), 7,20 (ушир.с, 2H), 6,20 (м, 1H), 4,20 (кв., 2H), 2,50 (с, 3H), 1,20 (т, 3H); МС (EI) для $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$: 205,11 (MH^+).



2-Аміно-8-етил-4-метилпіrido[2,3- d]піримідин-7(8H)-он (2,70 г, 13,2 ммоль) додавали до дихлорметану (100 мл) і після цього повільно додавали бром (0,75 мл, 1,10 еквівалента). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Після цього розчинник упарювали під вакуумом приблизно на 80 % об'єму реакційної суміші і потім додавали ацетон, одержуючи 3,54 г 2-аміно-6-бром-8-етил-4-метилпіrido[2,3- d]піримідин-7(8H)-ону у вигляді жовто-коричневих кристалів. РХ/МС: розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{Br}_4\text{O}$ (283,12). Знайдено: 285,15 ($\text{M}+2$). Аналітична чистота за ВЕРХ: 97,7 %.

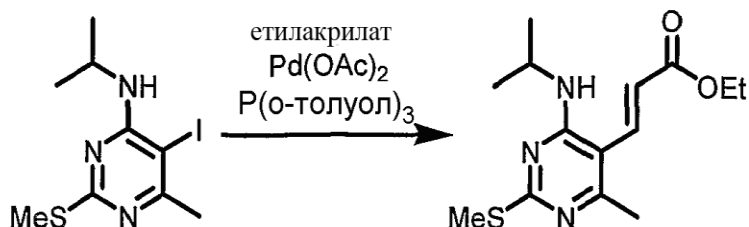
Приклад 3

2-аміно-4-метил-8-(метилетил)-6-(1H-піразол-3-іл)піrido[2,3- d]піримідин-7(8H)-он

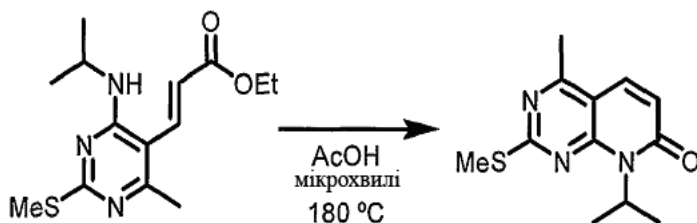


До неочищеного розчину N-ізопропіл-6-метил-2-(метилтіо)піримідин-4-аміну (44,6 г, 224

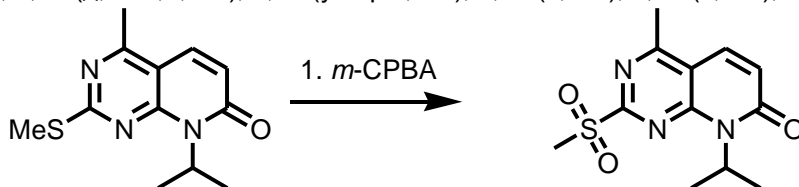
ммоль), виготовленого із застосуванням методик, аналогічних описаним у прикладі 1, в 400 мл метанолу маленькими порціями при кімнатній температурі додавали ICl (40,0 г, 246 ммоль). Реакційну суміш потім перемішували протягом 3 годин, контролюючи хід реакції за РХ/МС. Після упарювання розчинника на роторному випарнику залишок розтирали з ацетоном, одержуючи 5-йод-N-ізопропіл-6-метил-2-(метилтіо)піримідин-4-амін. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 6,37 (ушир.м, 1H), 4,47 (м, 1H), 2,78 (с, 3H), 2,67 (с, 3H), 1,41 (д, J=6,4 Гц, 6H).



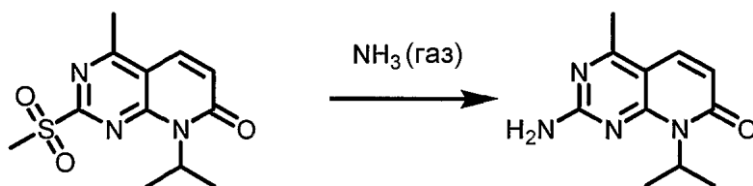
5-Йод-N-ізопропіл-6-метил-2-(метилтіо)піримідин-4-амін (8,1 г, 26,2 ммоль), етилакрилат (5,24 г, 52,4 ммоль), триетиламін (10,6 г, 105 ммоль), ацетат паладію(II) (1,17 г, 5,23 ммоль) триортотолілфосфін (1,59 г, 5,23 ммоль) послідовно додавали до 10,8 мл DMA у реакційну посудину й запаювали. Реакційну суміш нагрівали до 100 °C і залишали перемішуватися протягом ночі. Реакцію гасили фільтруванням через коротку силікагелеву колонку, промивали ACN. Розчинник упарювали й розбавляли етилацетатом, потім екстрагували 10 % водним LiCl, далі водою й насиченим сольовим розчином. ПРИМІТКА: екстракція необхідна для видалення всього DMA, що впливає на розрізнення при хроматографії. Зразок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, застосовуючи як елюент 20 % етилацетат/гексан. Потрібні фракції об'єднували й зменшували об'єм, одержуючи 2,5 г (вихід 34 %) етил (2E)-3-[4-(ізопропіламіно)-6-метил-2-(метилтіо)піримідин-5-іл]акрилати у вигляді жовто-оранжевого масла.



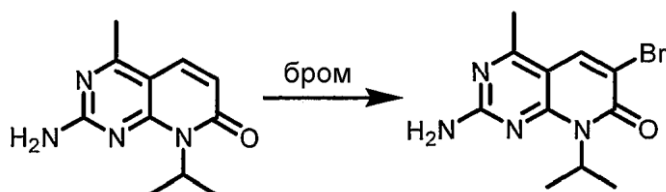
(E)-етил-3-(4-(ізопропіламіно)-6-метил-2-(метилтіо)піримідин-5-іл)акрилат (2,5 г, 8,46 ммоль) при легкому нагріванні розчиняли в оцтовій кислоті. Пробу на 6 годин поміщали в мікрохвильовий реактор при 180°C, 300 Вт і 200 фунтів/кв. дюйм (1,38 МПа). Продукт очищали за допомогою колонковою хроматографії на силікагелі, елюючи 20 % сумішшю етилацетат/гексан. Необхідні фракції збирали й концентрували, одержуючи, після висушування у високому вакуумі протягом ночі, 8-ізопропіл-4-метил-2-(метилтіо)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону у вигляді жовтого порошку (1,20 г, 57 % вихід). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,74 (д, J=9,6, 1H), 6,58 (д, J=9,6, 1H), 5,84 (ушир.с, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,63 (с, 3H), 1,63 (д, J=6,8, 6H).



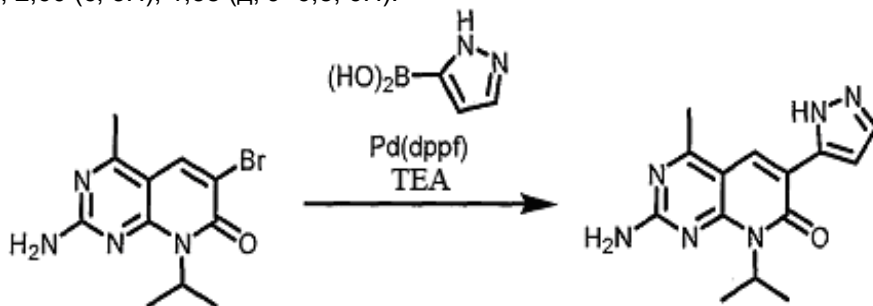
8-Ізопропіл-4-метил-2-(метилтіо)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он (5,38 г, 21,59 ммоль) розчиняли в 100 мл DCM. До перемішаного розчину додавали m-CPBA, метаклорнадбензойну кислоту (13,97 г, 64,78 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 годин. До цього часу за даними РХ/МС реакція завершилася. Суміш розбавляли 300 мл DCM й 300 мл K₂CO₃, після додавання основи утворився білий осад, який розчинявся при додаванні надлишку води. Органічний шар додатково екстрагували H₂O і насиченим сольовим розчином і потім висушували над Na₂CO₃. Розчинник упарювали, одержуючи продукт, 8-ізопропіл-4-метил-2-(метилсульфоніл)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он (6,0 г, 99 % вихід) у вигляді світло-жовтого масла, яке негайно застосовували на наступній стадії.



- 5 8-Ізопропіл-4-метил-2-(метилсульфоніл)піридо[2,3-*d*]піримідин-7(8Н)-он (приблизно 3,0 г) розчиняли в 50 мл THF у реакційній посудині місткістю 350 мл. Через розчин при перемішуванні протягом 1,5 хвилин пропускали NH₃ (г). Приблизно через 120 хвилин спостерігали зміну кольору від світло-жовтого до оливково-зеленого. Посудину запаювали й залишали при перемішуванні на ніч при кімнатній температурі. Формувався осад. Реакційну суміш, включаючи осад, концентрували майже до сухого стану, фільтрували й промивали мінімальним об'ємом холодного THF, одержуючи 2,88 г 2-аміно-8-ізопропіл-4-метилпіридо[2,3-*d*]піримідин-7(8Н)-ону.

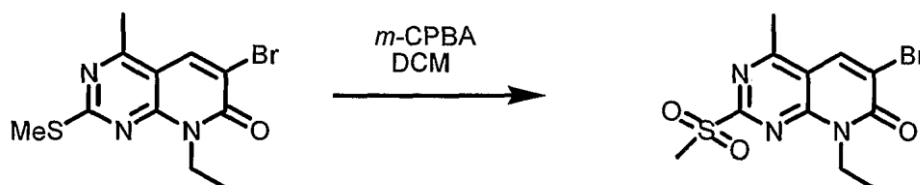


- 10 До розчину 2-аміно-8-ізопропіл-4-метилпіридо[2,3-*d*]піримідин-7(8Н)-ону (2,88 г, 13,19 ммоль), розчиненого в 80 мл DCM при 0 °С, додавали бром (4,21 г, 26,39 ммоль). Реакційну колбу витягали із льодяної бані і суміш витримували протягом ночі. До цього часу, за даними РХ/МС, вихідна речовина повністю прореагувала з одержаним продуктом. Пробу упарювали для видалення DCM і надлишкового броду. Оранжеву тверду речовину розбавляли етилацетатом і екстрагували 10 % NaHSO₃, H₂O і насиченим сольовим розчином. Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували до сухого стану, одержуючи 2-аміно-6-бром-8-ізопропіл-4-метилпіридо[2,3-*d*]піримідин-7(8Н)-он у вигляді світло-жовтого порошку (2,2 г, 56 % вихід). ¹Н-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,08 (с, 1Н), 5,83 (м, 1Н), 5,69 (ушир.с, 2Н), 2,60 (с, 3Н), 1,58 (д, J=6,8, 6Н).

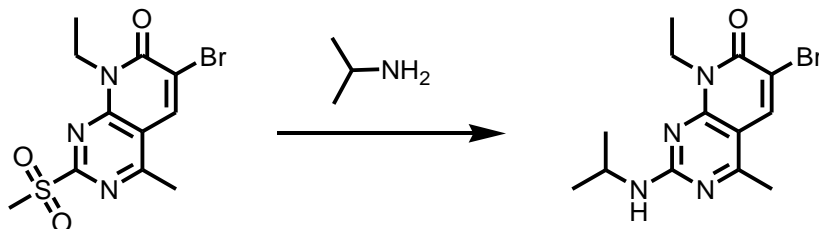


- 20 У реакційній посудині місткістю 350 мл в 50 мл діоксану й 5 мл води розчиняли 2-аміно-6-бром-8-ізопропіл-4-метилпіридо[2,3-*d*]піримідин-7(8Н)-он (1,50 г, 5,05 ммоль), 1Н-піразол-3-ілборонову кислоту (1,12 г, 10,09 ммоль), K₂CO₃ (336 г, 15,1 ммоль) і тетракис(трифенілфосфін)паладій(0) (583 мг, 0,0504 ммоль). Посудину запаювали, нагрівали до 100 °С і реакційну суміш витримували протягом ночі. Спостерігали зміну кольору. За даними РХ/МС вихідна речовина була відсутня. Пробу фільтрували через шприцевий фільтр й упарювали до сухого стану. Сполуку розчиняли в етилацетаті й розтирали з гексаном. Світло-жовтий порошок 2-аміно-8-ізопропіл-4-метил-6-(1Н-піразол-5-іл)піридо[2,3-*d*]піримідин-7(8Н)-ону (195 мг, 13,7 % вихід) за даними ВЕРХ мав чистоту 98 %. ¹Н-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 12,97 (ушир.с, 1Н), 8,35 (с, 1Н), 7,60 (ушир.с, 1Н), 7,21 (с, 2Н), 6,94 (с, 1Н), 5,86 (ушир.с, 1Н), 2,50 (м, 6Н), 1,54 (с, 3Н). МС (EI) для C₁₄H₁₆N₆O: 285,0 (МН⁺).

Приклад 4



До розчину 6-бром-8-етил-4-метил-2-(метилтіо)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону (0,308 г, 0,980 ммоль) у дихлорметані (5,0 мл) при кімнатній температурі додавали 3-хлорнадбензойну кислоту (0,565 г, 3,27 ммоль). Через 30 хвилин реакційну суміш розбавляли дихлорметаном (50 мл) і двічі промивали насиченим розчином NaHCO_3 , і потім насиченим сольовим розчином. Органічну фазу відокремлювали й висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й концентрували під вакуумом. Залишок одержували шляхом осадження етилацетатом, одержуючи 8-етил-4-метил-2-(метилсульфоніл)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он (302 мг, 89 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.



До перемішаного розчину 8-етил-4-метил-2-(метилсульфоніл)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону (76,5 мг, 0,221 ммоль) в 1,5 мл CH_2Cl_2 додавали ізопропіламін (709,9 мг, 12,0 ммоль, 54 еквівалента). Реакційну суміш перемішували протягом 15 годин при кімнатній температурі, після чого розбавляли CH_2Cl_2 й екстрагували 2н. NaOH , H_2O і насиченим сольовим розчином. Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й концентрували. Неочищену речовину очищали, застосовуючи препаративну ВЕРХ. Після ліофілізації фракцій, що містять продукт, одержували 19,9 мг (27,6 % вихід) 6-бром-8-етил-2-(ізопропіламіно)-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,08 (с, 1H), 5,30 (ушир.с, 1H), 4,48 (ушир.д, 2H), 4,18 (ушир.с, 1H), 2,52 (с, 3H), 1,62 (ушир.с, 3H), 1,29 (м, 9H). МС (EI) для $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{Br}_4\text{O}$: 325,2 (MH^+).

Застосовуючи такі ж або аналогічні методики і використовуючи відповідні реагенти були одержані наступні сполуки:

Приклад 4б. 6-Бром-2-(трет-бутиламіно)-8-етил-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,08 (с, 1H), 5,47 (ушир.с, 1H), 4,48 (м, 2H), 2,50 (с, 3H), 1,58 (ушир.с, 3H), 1,49 (с, 9H). МС (EI) для $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{Br}_4\text{O}$: 339,2 (MH^+).

Приклад 4с. 6-Бром-2-(циклопентиламіно)-8-етил-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,07 (с, 1H), 5,89 (ушир.с, 1H), 4,49 (ушир.д, 2H), 2,51 (с, 3H), 2,07 (м, 2H), 1,71 (м, 2H), 1,58 (м, 2H), 1,31 (т, 3H). МС (EI) для $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{Br}_4\text{O}$: 351,2 (MH^+).

Приклад 4д. 6-Бром-2-(циклогексиламіно)-8-етил-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,07 (с, 1H), 5,41 (ушир.с, 1H), 4,47 (ушир.д, 2H), 3,84 (ушир.с, 1H), 2,51 (с, 3H), 2,05 (д, $J=12,4$ Гц, 2H), 1,77 (м, 2H), 1,64 (ушир.м, 4H), 1,39 (м, 2H), 1,30 (м, 3H). МС (EI) для $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{Br}_4\text{O}$: 365,2 (MH^+).

Приклад 4е. 6-Бром-8-етил-4-метил-2-(2-морфоліноетиламіно)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,08 (с, 1H), 6,22 (ушир.с, 1H), 4,48 (кв., $J=6,4$ Гц, 2H), 3,74 (т, $J=4,4$ Гц, 1H), 3,57 (кв., $J=4,8$ Гц, 3H), 2,98 (ушир.с, 2H), 2,63 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,53 (с, 3H), 1,30 (т, $J=6,8$ Гц, 2H). МС (EI) для $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{Br}_5\text{O}$: 396,2 (MH^+).

Приклад 4ф. 6-Бром-8-етил-4-метил-2-[(3-морфоліно-4-ілпропіл)аміно]-піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,07 (с, 1H), 6,23 (ушир.с, 1H), 4,47 (ушир.с, 1H), 3,75 (м, 4H), 3,57 (м, 2H), 2,52 (м, 4H), 2,48 (м, 2H), 1,82 (м, 2H), 1,28 (с, 3H). МС (EI) для $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{Br}_5\text{O}$: 410,2 (MH^+).

Приклад 4г. 6-Бром-2-[[3-(диметиламіно)пропіл]аміно]-8-етил-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,08 (с, 1H), 7,26 (ушир.с, 1H), 4,47 (м, 2H), 3,54 (м, 2H), 2,78 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,52 (с, 3H), 2,50 (с, 3H), 2,04 (с, 3H), 2,00 (м, 2H), 1,29 (т, $J=7,2$ Гц, 3H). МС (EI) для $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{Br}_5\text{O}$: 369,2 (MH^+).

Приклад 4h. 8-Етил-2-(етиламіно)-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,67 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,39 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 5,31 (ушир.с, 1H), 2,54 (с, 3H), 4,32 (кв., $J=6,8$ Гц, 2H), 3,52 (кв., $J=6,8$ Гц, 2H), 2,53 (с, 3H), 1,15 (м, 6H); МС (EI) для $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$: 233,2 (MH^+).

Приклад 4j. 6-Бром-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-8-етил-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$): δ 8,37 (с, 1H), 7,83 (ушир.т, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,34 (кв., $J=8,0$ Гц, 2H), 3,42 (кв., $J=4,0$ Гц, 2H), 2,51 (с, 3H), 2,45 (т, $J=4,0$ Гц, 2H), 1,83 (с, 6H), 1,20 (т, $J=8,0$ Гц, 3H); МС (EI) для $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{Br}_5\text{O}$: 354,3 (M^+).

Приклад 4к. 6-Бром-2-(етиламіно)-4-метил-8-(1-метилетил)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,04 (с, 1H), 6,66 (ушир.с, 1H), 5,83 (септ., $J=6,8$ Гц, 1H), 3,54 (дкв., $J=12,8$, 7,6 Гц, 2H), 2,62 (с, 3H), 1,60 (д, $J=6,8$ Гц, 6H), 1,34 (т, $J=7,2$ Гц, 3H); МС (EI) для

$C_{13}H_{17}Br_4O$: 324,9 (M^+).

Приклад 4м. 6-Бром-8-етил-4-метил-2-морфолін-4-ілпіридо[2,3-d]піримідин-7(8Н)-он. 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,09 (с, 1H), 4,45 (кв., $J=6,8$ Гц, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 2,55 (с, 3H), 1,30 (т, $J=6,8$ Гц, 3H); МС (EI) для $C_{14}H_{17}Br_4O_2$: 355,1 ($M2H^+$).

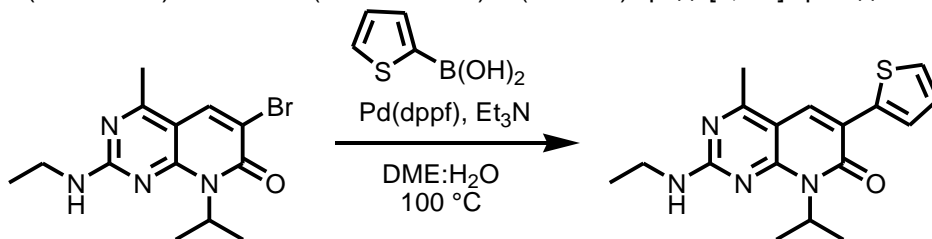
5 Приклад 4п. 6-Бром-8-етил-4-метил-2-[(фенілметил)аміно]піридо[2,3-d]піримідин-7(8Н)-он. 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,09 (с, 1H), 7,32 (м, 5H), 5,86 (ушир. с, 1H), 4,68 (с, 2H), 4,43 (кв., $J=7,2$ Гц, 2H), 2,54 (с, 3H), 1,13 (т, $J=7,2$ Гц, 3H); МС (EI) для $C_{17}H_{17}Br_4O$: 375,1 ($M2H^+$).

Приклад 4р. 6-Бром-8-етил-2-(етиламіно)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8Н)-он. 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,09 (с, 1H), 5,71 (ушир.с, 1H), 4,48 (ушир.с, 2H), 3,54 (кв., $J=6,8$ Гц, 2H), 2,53 (с, 3H), 1,16 (м, 6H); МС (EI) для $C_{12}H_{15}Br_4O$: 311,9 (MH^+).

10

Приклад 5

2-(етиламіно)-4-метил-8-(1-метилетил)-6-(2-тієніл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8Н)-он



Аддукт Pd(dppf) і дихлорметану (0,077 г, 0,095 ммоль) додавали до суспензії 6-бром-2-(етиламіно)-4-метил-8-(1-метилетил)піридо[2,3-d]піримідин-7(8Н)-ону (0,154 г, 0,474 ммоль), 2-тіюфенборонової кислоти (0,079 г, 0,616 ммоль) і триетиламіну (165 мкл, 1,19 ммоль) у суміші 10:1 DME: вода (1,5 мл). Реакційну суміш нагрівали до 100 °С. Через 5 годин реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували через коротку колонку з целітом і концентрували у вакуумі. Залишок очищали на Si_2 (3:2 гексани:етилацетат), одержуючи 2-(етиламіно)-4-метил-8-(1-метилетил)-6-(2-тієніл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8Н)-он (28 мг, 18 % вихід) у вигляді світло-жовтої речовини. 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,06 (с, 1H), 7,60 (дд, $J=4,0$, 1,2 Гц, 1H), 7,38 (дд, $J=5,2$, 0,8 Гц, 1H), 7,10 (дд, $J=4,8$, 3,2 Гц, 1H), 5,93 (ушир.септ., 1H), 5,13 (ушир.с, 1H), 3,54 (пент., $J=7,2$ Гц, 2H), 2,61 (с, 3H), 1,66 (д, $J=6,8$ Гц, 6H), 1,28 (т, $J=7,6$ Гц, 3H); МС (EI) для $C_{17}H_{20}N_4OS$: 329,0 (MH^+).

15

20

25

Застосовуючи такі ж або аналогічні методики синтезу і використовуючи відповідні реагенти, були одержані наступні сполуки:

Приклад 5а. 2-(Етиламіно)-6-фуран-2-іл-4-метил-8-(1-метилетил)піридо[2,3-d]піримідин-7(8Н)-он. 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,43 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,47 (т, $J=2$ Гц, 1H), 6,75 (дд, $J=2,0$, 0,8 Гц, 1H), 5,92 (ушир.септ., 1H), 5,25 (ушир.с, 1H), 3,53 (дкв., $J=12,5$, 7,6 Гц, 2H), 2,60 (с, 3H), 1,65 (д, $J=6,8$ Гц, 6H), 1,29 (т, $J=7,2$ Гц, 3H); МС (EI) для $C_{17}H_{20}N_4O_2$: 313,1 (MH^+).

30

Приклад 5б. 2-(Етиламіно)-4-метил-8-(1-метилетил)-6-(1H-піразол-3-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8Н)-он. 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,08 (с, 1H), 7,61 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,65 (ушир.с, 1H), 5,93 (ушир.с, 1H), 5,44 (ушир.с, 1H), 3,55 (дкв., $J=12,8$, 6,4 Гц, 2H), 2,62 (с, 3H), 1,66 (д, $J=6,4$ Гц, 6H), 1,30 (т, $J=7,6$ Гц, 3H); МС (EI) для $C_{16}H_{20}N_6O$: 313,3 (MH^+).

35

Приклад 5с. 2-(Етиламіно)-4-метил-6-(1H-піразол-3-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8Н)-он. 1H -ЯМР (400 МГц, $MeOH-d_4$:ТФО-d, 10:1): δ 8,59 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,30 (с, 1H), 3,59 (кв., $J=8,0$ Гц, 2H), 2,88 (с, 3H), 1,28 (т, $J=8,0$ Гц, 3H); МС (EI) для $C_{13}H_{14}N_6O$: 271,0 (MH^+).

Приклад 5е. 8-Циклопентил-2-(етиламіно)-4-метил-6-(1H-піразол-3-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8Н)-он. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 8,32 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 6,916 (с, 1H), 5,95 (м, 1H), 2,35 (ушир.с, 2H), 1,95 (ушир.с, 2H), 1,73 (ушир.с, 2H), 1,61 (ушир.с, 2H), 1,12 (т, $J=6,8$ Гц, 3H). МС (EI) для $C_{18}H_{22}N_6O$: 339,1 (MH^+).

40

Приклад 5ф. 6-(2,4-Дифторфеніл)-8-етил-2-(етиламіно)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8Н)-он. 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,78 (д, 2H), 7,52 (м, 1H), 6,85 (м, 2H), 5,38 (ушир.с, 1H), 4,48 (м, 2H), 3,56 (м, 2H), 2,57 (с, 3H), 1,39 (м, 6H); МС (EI) для $C_{18}H_{18}F_2N_4O$: 345,1 (MH^+).

45

Приклад 5г. 6-(3-Хлор-4-фторфеніл)-8-етил-2-(етиламіно)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8Н)-он. 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,79 (с, 2H), 7,57 (м, 1H), 7,19 (м, 1H), 5,41 (ушир.с, 1H), 4,45 (ушир.с, 2H), 3,58 (м, 2H), 2,59 (м, 3H), 1,36 (м, 6H); МС (EI) для $C_{18}H_{18}ClFN_4O$: 361,0 (MH^+).

Приклад 5h. 6-(2,4-Дихлорфеніл)-8-етил-2-(етиламіно)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8Н)-он. 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,75 (с, 1H), 7,42 (д, 1H), 7,38 (м, 2H), 5,38 (ушир.с, 1H), 4,42 (м, 2H), 3,59 (м, 2H), 2,56 (с, 3H), 1,24 (м, 6H); МС (EI) для $C_{18}H_{18}Cl_2N_4O$: 377,0 (M^+), 379,0 ($M+2$).

50

Приклад 5i. 6-(3,4-Дифторфеніл)-8-етил-2-(етиламіно)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8Н)-он. 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,79 (с, 1H), 7,59 (м, 1H), 7,39 (м, 1H), 7,18 (м, 1H), 5,39 (ушир.с, 1H), 4,46 (м, 2H), 3,58 (м, 2H), 2,59 (с, 3H), 1,27 (м, 6H); МС (EI) для $C_{18}H_{18}F_2N_4O$: 345,1 (MH^+).

Приклад 5j. 8-Етил-2-(етиламіно)-4-метил-6-[4-(фенілокси)феніл]-піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,78 (с, 1H), 7,63 (д, 2H), 7,39 (т, 2H), 7,16 (т, 1H), 7,04 (д, 4H), 5,38 (ушир.с, 1H), 4,47 (м, 2H), 3,57 (м, 2H), 2,59 (с, 3H), 1,26 (м, 6H); МС (EI) для $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$: 401,1 (MH^+).

5 Приклад 5к. 8-Етил-2-(етиламіно)-4-метил-6-нафталін-1-ілпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,84 (д, 2H), 7,80 (с, 1H), 7,73 (д, 1H), 7,48 (м, 4H), 5,39 (ушир.с, 1H), 4,55 (ушир.с, 2H), 3,59 (м, 2H), 2,54 (с, 3H), 1,37 (м, 6H); МС (EI) для $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}$: 359,1 (MH^+).

10 Приклад 5m. 8-Етил-2-(етиламіно)-4-метил-6-[3-(трифторметил)феніл]-піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,82 (м, 3H), 7,56 (м, 2H), 5,59 (ушир.с, 1H), 4,47 (д, 2H), 3,51 (м, 2H), 2,58 (с, 3H), 1,30 (м, 6H); МС (EI) для $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$: 377,1 (MH^+).

Приклад 5n. 8-Етил-2-(етиламіно)-4-метил-6-(2-тієніл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,09 (с, 1H), 7,64 (дд, $J=3,60$, 1,20 Гц, 1H), 7,38 (дд, $J=5,20$, 1,20 Гц, 1H), 7,10 (дд, $J=4,78$, 3,60 Гц, 2H), 3,54 (квіт., 2H), 2,62 (с, 3H), 1,30 (м, 6H); МС (EI) для $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}$: 315,0 (MH^+).

15 Приклад 5p. 6-(3-Хлорфеніл)-8-етил-2-(етиламіно)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,78 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,56 (дд, 1H), 7,34 (м, 2H), 5,39 (ушир.с, 1H), 4,43 (м, 2H), 3,57 (м, 2H), 2,59 (с, 3H), 1,32 (м, 6H); МС (EI) для $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{Cl}_4\text{O}$: 343,0 (MH^+).

20 Приклад 5q. 6-(4-Хлорфеніл)-8-етил-2-(етиламіно)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,77 (с, 1H), 7,62 (дд, 2H), 7,40 (дд, 2H), 5,38 (ушир.с, 1H), 4,47 (м, 2H), 3,58 (м, 2H), 2,59 (с, 3H), 1,39 (м, 6H); МС (EI) для $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{Cl}_4\text{O}$: 343,0 (MH^+).

Приклад 5r. 8-Етил-2-(етиламіно)-4-метил-6-[4-(трифторметил)феніл]-піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,80 (м, 3H), 7,63 (дд, 2H), 5,39 (ушир.с, 1H), 4,51 (м, 2H), 3,58 (м, 2H), 2,58 (с, 3H), 1,33 (м, 6H); МС (EI) для $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$: 343,0 (MH^+).

25 Приклад 5s. 8-Етил-2-(етиламіно)-4-метил-6-(3-тієніл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,11 (дд, $J=2,10$, 0,90 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,52 (дд, $J=3,90$, 1,20 Гц, 1H), 7,35 (кварт., 1H), 5,33 (ушир.с, 1H), 4,52 (кварт., 2H), 3,54 (м, 2H), 2,58 (с, 3H), 1,28 (м, 6H); МС (EI) для $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}$: 315,0 (MH^+).

30 Приклад 5t. 8-Етил-2-(етиламіно)-4-метил-6-(4-метил-2-тієніл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,01 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 5,38 (ушир.с, 1H), 4,58 (кварт., 2H), 3,57 (м, 2H), 2,61 (с, 1H), 2,33 (с, 1H), 1,60 (с, 3H); МС (EI) для $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{OS}$: 329,0 (MH^+).

35 Приклад 5u. 8-Етил-2-(етиламіно)-4-метил-6-(4-метил-3-тієніл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,69 (с, 1H), 7,38 (д, 1H), 6,99 (м, 1H), 5,35 (ушир.с, 1H), 4,51 (кварт., 2H), 3,57 (м, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 1,32 (м, 6H); МС (EI) для $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{OS}$: 329,0 (MH^+).

Приклад 5v. 1,1-Диметилетил 2-[8-етил-2-(етиламіно)-4-метил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-6-іл]-1H-пірол-1-карбоксилат. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,65 (с, 1H), 7,38 (д, 1H), 6,22 (м, 2H), 5,29 (ушир.с, 1H), 4,41 (м, 2H), 3,57 (м, 2H), 2,56 (с, 3H), 1,41 (с, 9H), 1,22 (м, 6H); МС (EI) для $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3$: 398,0 (MH^+).

40 Приклад 5w. 8-Етил-2-(етиламіно)-4-метил-6-(1H-пірол-2-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 11,1 (ушир.с, 1H), 7,99 (с, 1H), 6,85 (д, 1H), 6,62 (д, 1H), 6,29 (д, 1H), 5,28 (ушир.с, 1H), 4,57 (м, 2H), 3,56 (м, 2H), 2,61 (с, 3H), 1,35 (м, 6H); МС (EI) для $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}$: 298,1 (MH^+).

45 Приклад 5x. 8-етил-2-(етиламіно)-6-фуран-3-іл-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,42 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 6,76 (с, 1H), 5,37 (ушир.с, 1H), 4,52 (м, 2H), 3,58 (м, 2H), 2,61 (с, 3H), 1,30 (м, 6H); МС (EI) для $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$: 299,1 (MH^+).

50 Приклад 5y. 8-Етил-2-(етиламіно)-4-метил-6-[1-(фенілметил)-1H-піразол-4-іл]піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,39 (с, 1H), 7,98 (д, 1H), 7,96 (д, 1H), 7,35 (м, 5H), 5,39 (с, 2H), 5,35 (ушир.с, 1H), 4,52 (м, 2H), 3,58 (м, 2H), 2,62 (с, 3H), 1,35 (м, 6H); МС (EI) для $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}$: 389,3 (MH^+).

Приклад 5z. 6-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-8-етил-2-(етиламіно)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,59 (с, 1H), 7,24 (с, 1H), 5,43 (ушир.с, 1H), 4,47 (ушир.с, 2H), 3,56 (м, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,29 (м, 6H); МС (EI) для $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$: 328,1 (MH^+).

55 Приклад 5aa. 8-Етил-2-(етиламіно)-4-метил-6-(1H-піразол-5-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,11 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 6,65 (д, 1H), 5,43 (ушир.с, 1H), 4,58 (м, 2H), 3,59 (м, 2H), 2,62 (с, 3H), 1,38 (м, 6H); МС (EI) для $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}$: 299,1 (MH^+).

60 Приклад 5bb. 8-Етил-4-метил-6-(1H-піразол-5-іл)-2-[(2,2,2-трифторетил)-аміно]піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,18 (с, 1H), 7,63 (д, 1H), 6,73 (д, 1H), 5,62 (ушир.с, 1H), 4,58 (м, 2H), 4,30 (м, 2H), 2,74 (с, 3H), 1,35 (т, 3H); МС (EI) для $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}$: 353,0

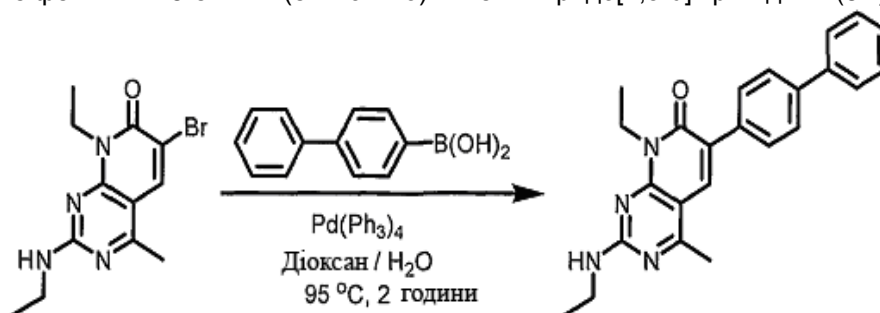
(МН⁺).

Приклад 5с. 8-Етил-2-(етиламіно)-4-метил-6-(1,3-тіазол-2-іл)піридо[2,3-д]піримідин-7(8Н)-он. ¹Н-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,87 (с, 1Н), 7,98 (с, 1Н), 7,43 (с, 1Н), 7,22 (с, 1Н), 5,56 (ушир.с, 1Н), 4,58 (ушир.с, 2Н), 2,72 (с, 3Н), 1,36 (м, 6Н); МС (ЕІ) для C₁₅H₁₇N₅OS: 316,0 (МН⁺).

5

Приклад 6

6-біфеніл-4-іл-8-етил-2-(етиламіно)-4-метилпіридо[2,3-д]піримідин-7(8Н)-он



2-Етиламіно-6-бром-8-етил-4-метилпіридо[2,3-д]піримідин-7(8Н)-он (60 мг, 0,194 ммоль), K₂CO₃ (81,0 мг, 3,0 екв.), біфенілборонову кислоту (17,8 мг, 1,5 екв.) і Pd(PPh₃)₄ (10 мл %, 225 мг) додавали до суміші діоксан/Н₂О (10 мл/3 мл). Реакційну суміш нагрівали до 95 °С і перемішували протягом 2 с, потім розподіляли між органічним і водним шаром (етилацетат, 20 мл, і Н₂О, 10 мл, і насичений водний розчин NaCl, 5 мл). Органічний шар висушували над безводним сульфатом магнію, фільтрували й упарювали, одержуючи 6-біфеніл-4-іл-8-етил-2-(етиламіно)-4-метилпіридо[2,3-д]піримідин-7(8Н)-он (48,42 мг, 65 % вихід). ¹Н-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,81 (с, 1Н), 7,74 (м, 2Н), 7,60 (м, 4Н), 7,42 (м, 2Н), 7,38 (м, 1Н), 4,50 (кв., 2Н), 3,60 (кв., 2Н), 2,60 (с, 3Н), 1,30 (м, 6Н); МС (ЕІ) для C₂₄H₂₄N₄O: 385,1 (МН⁺).

Використовуючи такі ж або аналогічні методики синтезу, і використовуючи відповідні реагенти, були одержані наступні сполуки:

Приклад 6а. 8-Етил-2-(етиламіно)-4-метил-6-[4-(метилокси)феніл]-піридо[2,3-д]піримідин-7(8Н)-он. ¹Н-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,81 (с, 1Н), 7,60 (д, 2Н), 6,96 (д, 2Н), 4,50 (кв., 2Н), 3,82 (с, 3Н), 3,58 (кв., 2Н), 2,58 (с, 3Н), 1,30 (м, 6Н); МС (ЕІ) для C₁₉H₂₂N₄O₂: 339,1 (МН⁺).

Приклад 6б. 8-Етил-2-(етиламіно)-4-метил-6-[2-(метилокси)феніл]-піридо[2,3-д]піримідин-7(8Н)-он. ¹Н-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,81 (с, 1Н), 7,60 (д, 2Н), 6,96 (д, 2Н), 4,50 (кв., 2Н), 3,80 (с, 3Н), 3,58 (кв., 2Н), 2,50 (с, 3Н), 1,30 (м, 6Н); МС (ЕІ) для C₁₉H₂₂N₄O₂: 339,1 (МН⁺).

Приклад 6с. 6-[2,4-Біс(метилокси)феніл]-8-етил-2-(етиламіно)-4-метилпіридо[2,3-д]піримідин-7(8Н)-он. ¹Н-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,70 (с, 1Н), 7,30 (с, 1Н), 6,60 (м, 2Н), 4,50 (кв., 2Н), 3,82 (с, 3Н), 3,80 (с, 3Н), 3,45 (кв., 2Н), 2,50 (с, 3Н), 1,30 (м, 6Н); МС (ЕІ) для C₂₀H₂₄N₄O₃: 369,1 (МН⁺).

Приклад 6д. 8-Етил-2-(етиламіно)-4-метил-6-[3-(метилокси)феніл]-піридо[2,3-д]піримідин-7(8Н)-он. ¹Н-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,81 (с, 1Н), 7,60 (д, 2Н), 6,96 (д, 2Н), 4,50 (кв., 2Н), 3,80 (с, 3Н), 3,58 (кв., 2Н), 2,50 (с, 3Н), 1,30 (м, 6Н); МС (ЕІ) для C₁₉H₂₂N₄O₂: 339,1 (МН⁺).

Приклад 6е. 8-(5-Хлор-2-тієніл)-8-етил-2-(етиламіно)-4-метилпіридо[2,3-д]піримідин-7(8Н)-он. ¹Н-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,00 (с, 1Н), 7,38 (д, 2Н), 6,96 (д, 2Н), 4,50 (кв., 2Н), 3,58 (кв., 2Н), 2,60 (с, 3Н), 1,30 (м, 6Н); МС (ЕІ) для C₁₆H₁₇Cl₄OS: 349,2 (МН⁺).

Приклад 6ф. 8-Етил-2-(етиламіно)-4-метил-6-піримідин-5-ілпіридо[2,3-д]піримідин-7(8Н)-он. ¹Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,19 (с, 1Н), 9,16 (с, 1Н), 8,23 (с, 1Н), 8,00 (м, 1Н), 4,38 (кв., 2Н), 3,40 (кв., 2Н), 2,50 (с, 3Н), 1,30 (м, 6Н); МС (ЕІ) для C₁₆H₁₈N₆O: 311,3 (МН⁺).

Приклад 6г. 8-Етил-2-(етиламіно)-6-(3-фторпіридин-4-іл)-4-метилпіридо[2,3-д]піримідин-7(8Н)-он. ¹Н-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,58 (с, 1Н), 8,42 (д, 1Н), 7,98 (с, 1Н), 7,60 (т, 1Н), 4,50 (кв., 2Н), 3,58 (кв., 2Н), 2,60 (с, 3Н), 1,30 (м, 6Н); МС (ЕІ) для C₁₇H₁₈FN₅O: 328,3 (МН⁺).

Приклад 6h. 8-Етил-2-(етиламіно)-6-(1H-індол-6-іл)-4-метилпіридо[2,3-д]піримідин-7(8Н)-он. ¹Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 11,2 (с, 1Н), 7,90 (с, 1Н), 7,88 (с, 1Н), 7,42 (с, 2Н), 7,38 (с, 1Н), 6,50 (с, 1Н), 4,40 (кв., 2Н), 3,40 (кв., 2Н), 2,42 (с, 3Н), 1,30 (м, 6Н); МС (ЕІ) для C₂₀H₂₁N₅O: 348,3 (МН⁺).

Приклад 6i. 8-Етил-2-(етиламіно)-4-метил-6-(5-феніл-2-тієніл)піридо[2,3-д]піримідин-7(8Н)-он. ¹Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,40 (с, 1Н), 7,81 (д, 1Н), 7,70 (д, 2Н), 7,50 (д, 1Н), 7,42 (м, 2Н), 7,30 (м, 1Н), 4,40 (кв., 2Н), 3,40 (кв., 2Н), 2,42 (с, 3Н), 1,30 (м, 6Н); МС (ЕІ) для C₂₂H₂₂N₄OS: 391,3 (МН⁺).

Приклад 6j. 8-Етил-2-(етиламіно)-4-метил-6-фенілпіридо[2,3-д]піримідин-7(8Н)-он. ¹Н-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,78 (с, 1Н), 7,46 (м, 5Н), 5,41 (ушир.с, 1Н), 4,50 (кв., J=6,8 Гц, 2Н), 3,60 (м, 2Н), 2,57 (с, 3Н), 1,30 (м, 6Н); МС (ЕІ) для C₁₈H₂₀N₄O: 309,2 (МН⁺).

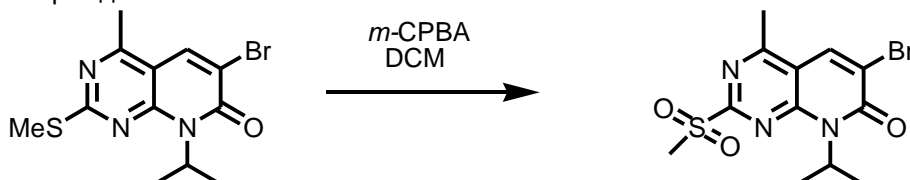
Приклад 6к. 8-Етил-2-(етиламіно)-6-(3-фторфеніл)-4-метилпіридо[2,3-д]піримідин-7(8Н)-он.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,79 (с, 1H), 7,46-7,02 (м, 4H), 5,41 (ушир.с, 1H), 4,51 (кв., J=6,4 Гц, 2H), 3,55 (кв., J=6,8 Гц, 2H), 2,58 (с, 3H), 1,34 (т, J=6,80 Гц, 3H), 1,29 (т, J=6,40 Гц, 3H); МС (EI) для C₁₈H₁₉FN₄O: 327,3 (МН⁺).

Приклад 6м. 8-Етил-2-(етиламіно)-6-(2-фторфеніл)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он.
 5 ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,80 (с, 1H), 7,52-7,12 (м, 4H), 5,33 (ушир.с, 1H), 4,49 (кв., J=6,8 Гц, 2H), 3,53 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 2,55 (с, 3H), 1,34 (т, J=7,20 Гц, 3H), 1,28 (т, J=6,80 Гц, 3H); МС (EI) для C₁₈H₁₉FN₄O: 327,3 (МН⁺).

Приклад 6п. 8-Етил-2-(етиламіно)-6-(4-фторфеніл)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он.
 10 ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,75 (с, 1H), 7,66-7,08 (м, 4H), 5,30 (ушир.с, 1H), 4,52 (кв., J=6,4 Гц, 2H), 3,54 (кв., J=6,8 Гц, 2H), 2,58 (с, 3H), 1,34 (т, J=6,80 Гц, 3H), 1,29 (т, J=6,40 Гц, 3H); МС (EI) для C₁₈H₁₉FN₄O: 327,3 (МН⁺).

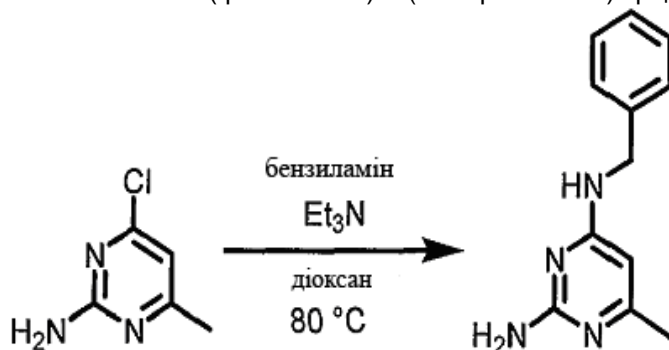
Інтермедіат 2



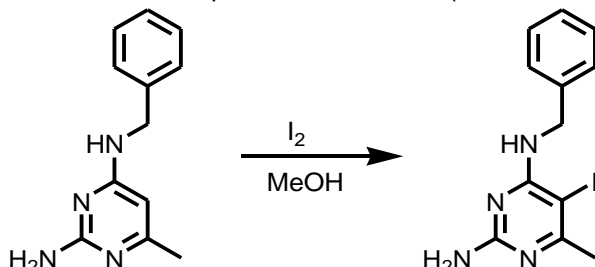
3-Хлорнадбензойну кислоту (1,78 г, 10,4 ммоль) додавали до розчину в дихлорметані (30,0
 15 мл), 6-бром-4-метил-8-(1-метилетил)-2-(метилтіо)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону (1,33 г, 4,14
 ммоль), приготовленому із застосуванням методик, аналогічних описаним вище в прикладі 1,
 при кімнатній температурі. Через 1 годину, реакційну суміш розбавляли дихлорметаном (50 мл)
 і двічі промивали насиченим розчином NaHCO₃, і потім насиченим сольовим розчином.
 20 Органічну фазу відокремлювали й висушували над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували під
 вакуумом. Відповідний сульфон одержували у вигляді осаду в результаті осадження сумішшю
 етилацетат/гексани (1,31 г, 93 % вихід) у вигляді кремової твердої речовини.

Приклад 8

2-аміно-4-метил-8-(фенілметил)-6-(1H-піразол-3-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он

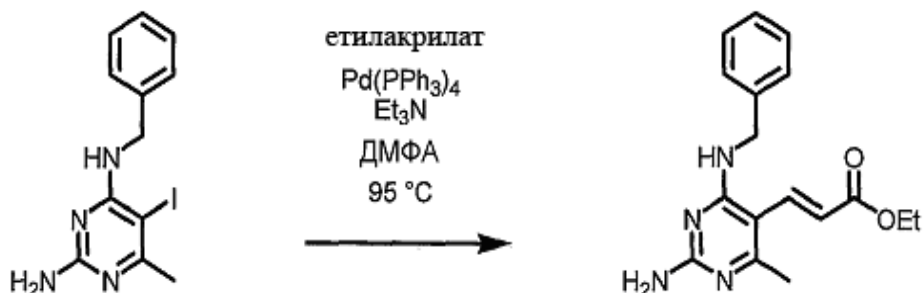


Триетиламін (3,4 мл, 24,6 ммоль) додавали до суспензії 2-аміно-4-хлор-6-метилпіримідину
 25 (Aldrich, 1,77 г, 12,3 ммоль) і бензиламіну (1,98 г, 18,5 ммоль) у безводному діоксані (20 мл).
 Реакційну суміш нагрівали до 80 °С і витримували протягом 12 годин. Після охолодження до
 кімнатної температури білий осад, що сформувався, відокремлювали шляхом вакуумного
 30 фільтрування. Тверду речовину перекристалізовували із суміші ацетон:гексани й одержували
 N⁴-бензил-6-метилпіримідин-2,4-діамін (2,33 г, 89 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

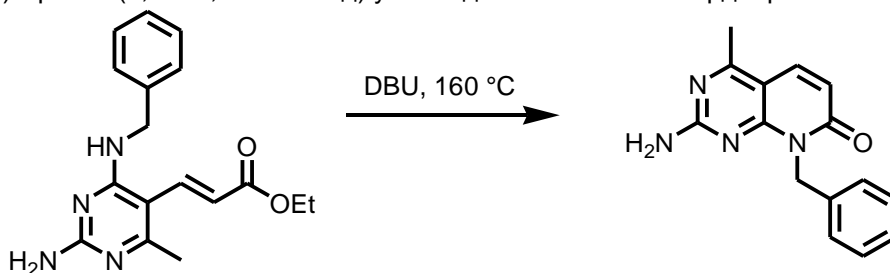


Йод (3,04 г, 12,0 ммоль) додавали до розчину N⁴-бензил-6-метилпіримідин-2,4-діаміну (2,33
 г, 10,9 ммоль) у безводному MeOH (50 мл) при 0 °С. Потім реакційну суміш витримували
 35 протягом ночі при кімнатній температурі. Через 12 годин додавали додатково 0,5 екв. йоду, і
 реакційну суміш нагрівали до 50 °С. Через чотири години реакційну суміш охолоджували до
 кімнатної температури й концентрували у вакуумі. Залишок розбавляли етилацетатом (200 мл) і

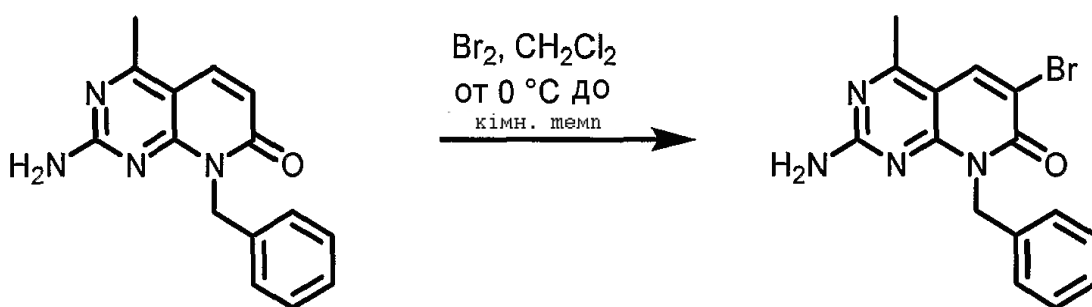
промивали 10 % NaHSO_3 (200 мл). Водну фазу відокремлювали й ще раз промивали етилацетатом (200 мл). Органічні фази об'єднували, промивали один раз насиченим сольовим розчином, розділяли й висушували над Na_2SO_4 . Фільтрат концентрували у вакуумі, одержуючи продукт N⁴-бензил-5-йод-6-метилпіримідин-2,4-діамін (3,14 г, 85 % вихід).



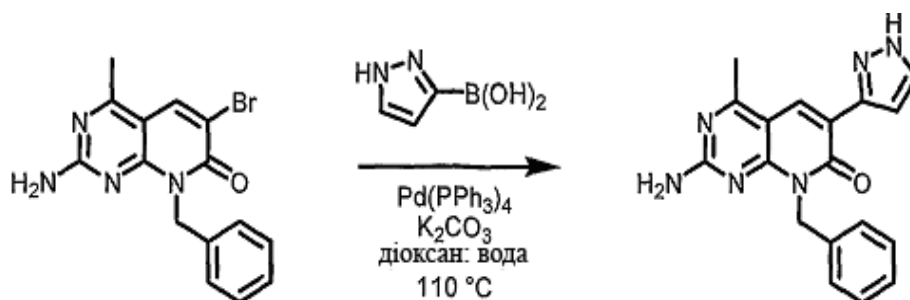
Триетиламін (7,60 мл, 54,5 ммоль) додавали до суспензії N⁴-бензил-5-йод-6-метилпіримідин-2,4-діаміну (3,14 г, 10,9 ммоль), етилакрілату (3,55 мл, 32,7 ммоль) і $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (629 мг, 0,545 ммоль) у безводному DMF (20 мл). Реакційну суміш нагрівали до 95 °C в атмосфері азоту. Після 24 годин реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури й концентрували у вакуумі. Залишок виливали в 10 % розчин LiCl і промивали етилацетатом (100 мл). Органічну фазу відокремлювали й промивали насиченим сольовим розчином і висушували над Na_2SO_4 . Фільтрат концентрували у вакуумі й очищали на Si_2 (3:2 метиленхлорид:етилацетат), одержуючи (Е)-етил-3-(2-аміно-4-(бензиламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)акрілат (0,954 г, 28 % вихід) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.



2-Аміно-4-метил-8-(фенілметил)піридо[2,3-d]піримідин-7(8Н)-он і дізабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU) (1,83 мл, 12,2 ммоль) додавали в колбу, що містить (Е)-етил-3-(2-аміно-4-(бензиламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)акрілат (0,954 г, 3,05 ммоль), і реакційну суміш кип'ятили зі зворотнім холодильником при 160 °C в атмосфері азоту. Через 20 годин реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури й концентрували у вакуумі. Очищення на SiO_2 (1:1 метиленхлорид:етилацетат) привело до одержання продукту (0,508 г, 62 % вихід) у вигляді твердої речовини кремового кольору.



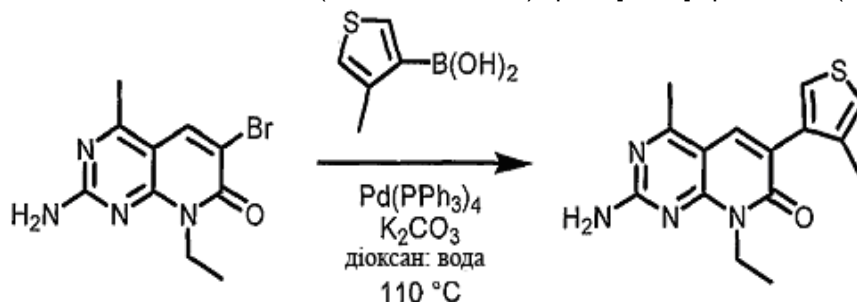
Бром (72 мкл, 1,40 ммоль) додавали при 0 °C до суспензії 2-аміно-4-метил-8-(фенілметил)піридо[2,3-d]піримідин-7(8Н)-ону (0,340 г, 1,27 ммоль) у хлористому метилені (20 мл). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури протягом однієї години, і осад, що утворився, виділяли шляхом вакуумного фільтрування, одержуючи, після висушування, 2-аміно-6-бром-4-метил-(8-фенілметил)піридо[2,3-d]піримідин-7(8Н)-он (0,435 г, 99 % вихід). Жовту тверду речовину направляли на наступну стадію без додаткового очищення.



Розчин діоксану й води у співвідношенні 10:1 (11 мл) додавали в колбу, що містить 2-аміно-6-бром-4-метил-(8-фенілметил)піридо[2,3-*d*]піримідин-7(8H)-он (0,435 г, 1,27 ммоль), 1H-піразол-5-боронову кислоту (0,284 г, 2,54 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0,073 мг, 0,063 ммоль) і K₂CO₃ (0,527 г, 3,81 ммоль). Колбу продували азотом, оснащували зворотнім холодильником і нагрівали до 110 °C. Через 12 годин реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли етилацетатом (100 мл) і промивали водою. Водну фазу підкислювали до pH 1,0 і промивали етилацетатом (100 мл). Органічні фази об'єднували й промивали насиченим сольовим розчином, відокремлювали й висушували над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували у вакуумі. Після осаджування етилацетатом осаджували 2-аміно-4-метил-8-(фенілметил)-6-(1H-піразол-3-іл)піридо[2,3-*d*]піримідин-7(8H)-он (0,062 г, 15 % вихід) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 13,10 (ушир.с, 1H), 12,93 (ушир.с, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,76 (ушир.с, 1H), 7,51 (ушир.с, 1H), 7,28 (м, 5H), 6,97 (с, 1H), 5,55 (с, 2H), 2,55 (ушир.с, 3H); MS (EI) для C₁₈H₁₆N₆O: 333,1 (M⁺).

Приклад 9

2-аміно-8-етил-4-метил-6-(4-метил-3-тієніл)піридо[2,3-*d*]піримідин-7(8H)-он



Розчин діоксану й води у співвідношенні 3:1, (4 мл) додавали в колбу, що містить вищевказаний 2-аміно-6-бром-8-етил-4-метилпіридо[2,3-*d*]піримідин-7(8H)-он (0,140 г, 0,495 ммоль), 4-метилтіофен-3-боронову кислоту (0,140 г, 0,989 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0,057 мг, 0,050 ммоль) і K₂CO₃ (0,205 г, 1,48 ммоль). Колбу продували азотом, обладнували зворотнім холодильником і нагрівали до 100 °C. Через 12 годин реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли етилацетатом (70 мл) і промивали водою. Водну фазу додатково промивали етилацетатом (70 мл). Органічні фази об'єднували й промивали насиченим сольовим розчином, відокремлювали й висушували над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували у вакуумі. Залишок очищали на Si₂ (дихлорметан:етилацетат у співвідношенні 1:1), одержуючи 2-аміно-8-етил-4-метил-6-(4-метил-3-тієніл)піридо[2,3-*d*]піримідин-7(8H)-он (0,081 г, 55 % вихід) у вигляді твердої речовини кремового кольору. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 7,84 (с, 1H), 7,46 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,19 (м, 3H), 4,32 (кв., J=8,0 Гц, 2H), 2,52 (с, 3H), 2,11 (ушир.с, 3H), 1,19 (т, J=8,0 Гц, 3H); MS (EI) для C₁₅H₁₆N₄OS: 301,1 (M⁺).

Застосовуючи такі ж або аналогічні методики синтезу й використовуючи відповідні реагенти, були одержані наступні сполуки:

Приклад 9a. Аміно-8-етил-4-метил-6-(3-тієніл)піридо[2,3-*d*]піримідин-7(8H)-он. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,11 (дд, J=2,8, 1,2 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,51 (дд, J=5,2, 1,2 Гц, 1H), 7,37 (дд, J=4,8, 3,2 Гц, 1H), 5,21, (ушир.с, 2H), 4,48 (кв., J=6,8 Гц, 2H), 2,63 (с, 3H), 1,32 (т, J=7,2 Гц, 3H); MS (EI) для C₁₄H₁₄N₄OS: 287,0 (M⁺).

Приклад 9b. 2-Аміно-8-етил-6-фуран-3-іл-4-метилпіридо[2,3-*d*]піримідин-7(8H)-он. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,47 (ушир.с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,49 (т, J=1,6 Гц, 1H), 6,77 (дд, J=2,0, 0,8 Гц, 1H), 5,19, (ушир.с, 2H), 4,48 (кв., J=6,8 Гц, 2H), 2,64 (с, 3H), 1,31 (т, J=7,2 Гц, 3H); MS (EI) для C₁₄H₁₄N₄O₂: 271,1 (M⁺).

Приклад 9c. 2-Аміно-6-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-8-етил-4-метилпіридо[2,3-*d*]піримідин-7(8H)-он. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,62 (с, 1H), 5,27 (ушир.с, 2H), 4,44 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 2,59

(с, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,31 (т, J=6,8 Гц, 3H); МС (EI) для $C_{15}H_{17}N_5O_2$: 300,1 (МН⁺).

Приклад 9d. 2-Аміно-8-етил-6-ізоксазол-4-іл-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 9,36 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 5,30 (ушир.с, 2H), 4,48 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 2,67 (с, 3H), 1,32 (т, J=6,8 Гц, 3H); МС (EI) для $C_{13}H_{13}N_5O_2$: 272,0 (МН⁺).

5 Приклад 9e. 2-Аміно-8-етил-6-фуран-2-іл-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,19 (с, 1H), 7,48 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,37 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,53 (дд, J=3,6, 2,0 Гц, 1H), 5,21 (ушир.с, 2H), 4,48 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 2,66 (с, 3H), 1,32 (т, J=6,8 Гц, 3H); МС (EI) для $C_{14}H_{14}N_4O_2$: 271,0 (МН⁺).

10 Приклад 9f. 5-(2-Аміно-8-етил-4-метил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-6-іл)тіофен-2-карбонітрил. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,24 (с, 1H), 7,61 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,55 (д, J=4,4 Гц, 1H), 5,33 (ушир.с, 2H), 4,48 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 2,68 (с, 3H), 1,33 (т, J=6,8 Гц, 3H); МС (EI) для $C_{15}H_{13}N_5OS$: 312,0 (МН⁺).

15 Приклад 9g. 2-Аміно-8-етил-4-метил-6-(1H-піразол-4-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,88 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,17 (с, 2H), 7,10 (ушир.с, 2H), 4,35 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 2,59 (с, 3H), 1,20 (т, J=7,2 Гц, 3H); МС (EI) для $C_{13}H_{14}N_6O$: 271,0 (МН⁺).

Приклад 9h. 2-Аміно-8-етил-4-метил-6-(1,3-тіазол-2-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,94 (с, 1H), 7,94 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,46 (д, J=3,2 Гц, 1H), 5,34 (ушир.с, 2H), 4,54 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 2,73 (с, 3H), 1,35 (т, J=7,2 Гц, 3H); МС (EI) для $C_{13}H_{13}N_5OS$: 288,0 (МН⁺).

20 Приклад 9i. 2-Аміно-8-етил-4-метил-6-(1-метил-1H-пірол-2-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,81 (с, 1H), 7,20 (ушир.с, 2H), 6,81-6,11 (дд, J=3,6, 2,0 Гц, 1H), 6,02 (т, J=3,2 Гц, 1H), 4,32 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 3,49 (с, 3H), 2,52 (с, 3H), 1,19 (т, J=7,2 Гц, 3H); МС (EI) для $C_{15}H_{17}N_5O$: 284,1 (МН⁺).

25 Приклад 9j. 2-Аміно-8-етил-4-метил-6-фенілпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,79 (с, 1H), 7,65 (д, J=6,8 Гц, 2H), 7,43 (д, J=7,2 Гц, 2H), 7,36 (д, J=7,2 Гц, 1H), 5,24 (ушир.с, 2H), 4,47 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 2,60 (с, 3H), 1,31 (д, J=7,2 Гц, 3H). МС (EI) для $C_{16}H_{16}N_4O$: 281,2 (МН⁺).

30 Приклад 9k. 2-Аміно-8-етил-6-(4-метоксифеніл)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,75 (с, 1H), 7,62 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,96 (д, J=8,8 Гц, 2H), 5,17 (ушир.с, 2H), 4,47 (кв., J=6,8 Гц, 2H), 3,85 (с, 3H), 2,60 (с, 3H), 1,31 (д, J=7,2 Гц, 3H). МС (EI) для $C_{17}H_{18}N_4O_2$: 311,2 (МН⁺).

Приклад 9m. 2-Аміно-8-етил-6-(2-метоксифеніл)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,75 (м, 1H), 7,36 (м, 2H), 7,01 (м, 2H), 5,20 (ушир.с, 2H), 4,45 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 2,56 (с, 3H), 1,31 (м, 3H). МС (EI) для $C_{17}H_{18}N_4O_2$: 311,2 (МН⁺).

35 Приклад 9n. 2-Аміно-6-(4-хлорфеніл)-8-етил-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,78 (с, 1H), 7,61 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,39 (д, J=8,8 Гц, 2H), 5,23 (ушир.с, 2H), 4,46 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 2,61 (с, 3H), 1,31 (д, J=6,8 Гц, 3H). МС (EI) для $C_{16}H_{15}Cl_4O$: 315,1 (МН⁺).

40 Приклад 9p. 2-Аміно-6-(3-хлорфеніл)-8-етил-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,79 (с, 1H), 7,66 (м, 1H), 7,56 (м, 1H), 7,35 (м, 2H), 5,25 (ушир.с, 2H), 4,46 (кв., J=5,6 Гц, 2H), 2,61 (с, 3H), 1,31 (д, J=7,2 Гц, 3H). МС (EI) для $C_{16}H_{15}Cl_4O$: 315,1 (МН⁺).

Приклад 9q. 2-Аміно-6-(2-хлорфеніл)-8-етил-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,75 (с, 1H), 7,67 (м, 1H), 7,54 (м, 2H), 7,38 (м, 1H), 7,333 (м, 1H), 5,22 (ушир.с, 2H), 4,46 (кв., J=6,8 Гц, 2H), 2,57 (с, 3H), 1,31 (д, J=6,8 Гц, 3H). МС (EI) для $C_{16}H_{15}Cl_4O$: 315,1 (МН⁺).

45 Приклад 9r. 2-Аміно-6-(2,4-дихлорфеніл)-8-етил-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,77 (с, 1H), 7,67 (м, 1H), 7,49 (м, 1H), 7,32 (м, 1H), 5,24 (ушир.с, 2H), 4,45 (кв., J=6,8 Гц, 2H), 2,58 (с, 3H), 1,30 (д, J=7,2 Гц, 3H). МС (EI) для $C_{16}H_{14}Cl_2N_4O$: 349,1 (МН⁺).

50 Приклад 9t. 2-Аміно-8-етил-4-метил-6-(2-тієніл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,39 (с, 1H), 7,85-7,13 (м, 5H), 4,37 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 2,62 (с, 3H), 1,18 (т, J=12 Гц, 3H); МС (EI) для $C_{14}H_{14}N_4OS$: 287,1 (МН⁺).

Приклад 9u. 2-Аміно-8-етил-6-(4-фторфеніл)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,99 (с, 1H), 7,76-7,22 (м, 6H), 4,34 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 2,56 (с, 3H), 1,20 (т, J=7,2 Гц, 3H); МС (EI) для $C_{16}H_{15}FN_4O$: 299,2 (МН⁺).

55 Приклад 9v. 2-Аміно-8-етил-6-(3-фторфеніл)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,06 (с, 1H), 7,61-7,44 (м, 3H), 7,29 (ушир.с, 2H), 7,20-7,15 (м, 1H), 4,34 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 2,58 (с, 3H), 1,20 (т, J=7,2 Гц, 3H); МС (EI) для $C_{16}H_{15}FN_4O$: 299,2 (МН⁺).

Приклад 9w. 2-Аміно-8-етил-6-(2-фторфеніл)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,96 (с, 1H), 7,50-7,23 (м, 6H), 4,32 (кв., J=6,8 Гц, 2H), 2,52 (с, 3H), 1,19 (т, J=6,8 Гц, 3H); МС (EI) для $C_{16}H_{15}FN_4O$: 299,2 (МН⁺).

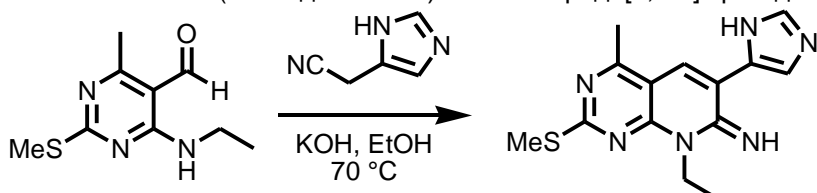
60 Приклад 9x. Метил 3-(2-аміно-8-етил-4-метил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-6-

іл)бензоат. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,34 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,95-7,55 (м, 3H), 7,28 (ушир.с, 1H), 4,35 (кв., $J=6,8$ Гц, 2H), 3,89 (с, 3H), 2,58 (с, 3H), 1,21 (т, $J=6,8$ Гц, 3H); МС (EI) для $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$: 339,2 (MH^+).

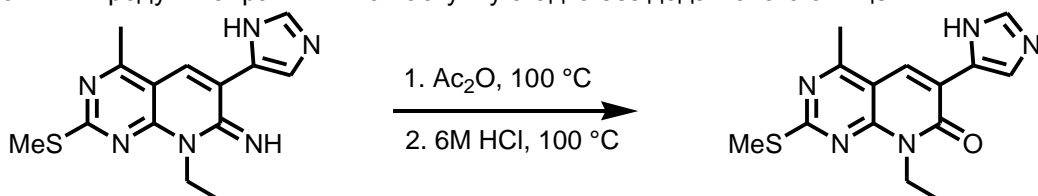
Приклад 9у. 2-Аміно-8-етил-4-метил-6-піримідин-5-ілпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,39 (с, 1H), 7,65-7,30 (м, 5H), 4,31 (кв., $J=7,2$ Гц, 2H), 2,50 (с, 3H), 1,17 (т, $J=7,2$ Гц, 3H); МС (EI) для $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}$: 283,2 (MH^+).

Приклад 10

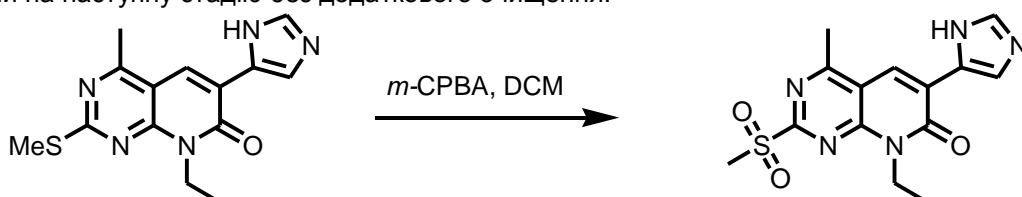
2-аміно-8-етил-6-(1H-імідазол-5-іл)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он



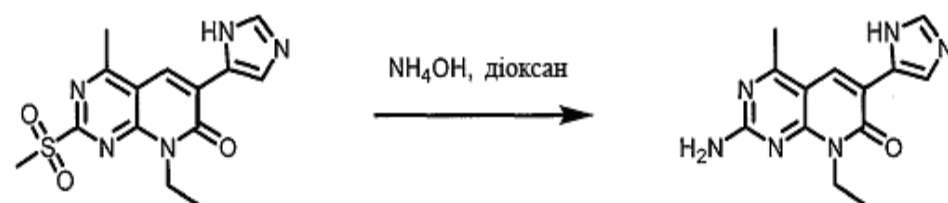
Розчин гідроксиду калію (0,139 г, 2,48 ммоль) в абсолютному етанолі (3,0 мл) додавали в реакційний посуд, що містить 4-(етиламіно)-6-метил-2-(метилтіо)піримідин-5-карбальдегід (0,229 г, 1,08 ммоль), виготовлений за методиками, подібно описаним для інтермедіату 1, і 2-(1H-імідазол-5-іл)ацетонітрил (0,174 г, 162 ммоль) і нагрівали до 70 °С. Через 12 годин реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури й концентрували у вакуумі, одержуючи 8-етил-6-(1H-імідазол-5-іл)-4-метил-2-(метилтіо)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-імін у вигляді твердої речовини. Продукт направляли на наступну стадію без додаткового очищення.



Оцтовий ангідрид, 15,0 мл) додавали в колбу, що містить неочищений 8-етил-6-(1H-імідазол-5-іл)-4-метил-2-(метилтіо)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-імін і нагрівали до 100 °С. Через 30 хвилин реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури й концентрували у вакуумі. Потім ацетилований залишок обробляли 6N. HCl (16 мл), нагрівали до 95 °С протягом 30 хвилин і після цього переносили у велику колбу. При 0 °С додавали насичений розчин NaHCO_3 (150 мл) до значення рН близько 8,0. Водну фазу тричі промивали етилацетатом (100 мл), органічні шари об'єднували, потім промивали насиченим сольовим розчином і висушували над Na_2SO_4 . Осушувач відфільтровували, а органічні шари концентрували у вакуумі, одержуючи неочищений 8-етил-6-(1H-імідазол-5-іл)-4-метил-2-(метилтіо)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он, який направляли на наступну стадію без додаткового очищення.



3-Хлорнадбензойну кислоту (0,299 г, 1,73 ммоль) додавали до розчину неочищеного 8-етил-6-(1H-імідазол-5-іл)-4-метил-2-(метилтіо)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону (0,260 г, 0,866 ммоль) у дихлорметані (10,0 мл) при кімнатній температурі. Через 1,5 години, реакційну суміш розбавляли дихлорметаном (50 мл) і двічі промивали насиченим розчином NaHCO_3 , і після цього насиченим сольовим розчином. Органічну фазу відокремлювали й висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й концентрували у вакуумі. Відповідний сульфон направляли на наступну стадію без додаткового очищення.

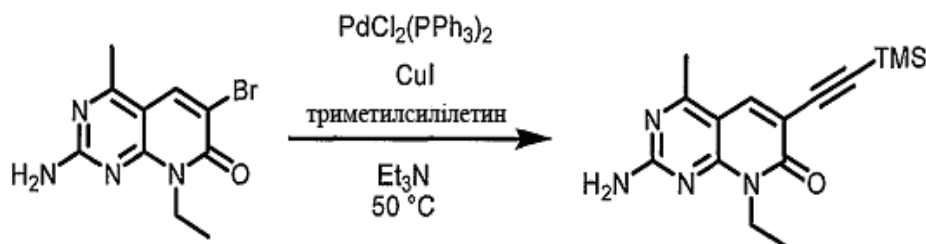


Концентрований водний розчин гідроксиду амонію (400 мкл) додавали до розчину сульфону в діоксані (10 мл) при 0 °С. Реакційну колбу запаювали й витримували протягом ночі при

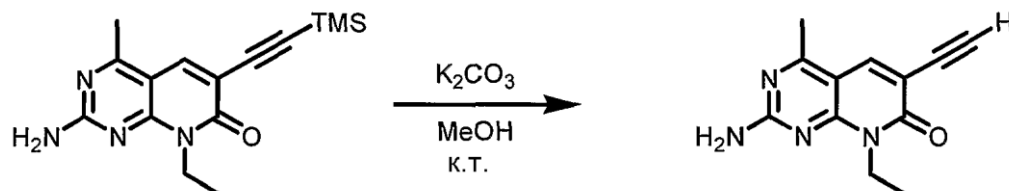
кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрували у вакуумі й очищали оберненофазовою ВЕРХ (ацетонітрил:вода 0,1 % TFA (трифтороцтова кислота), градієнт 20-60 %). Фракції, що містять продукт, відбирали, концентрували до половини об'єму й виливали в насичений розчин NaHCO_3 (50 мл). Водну фазу тричі промивали етилацетатом (50 мл) і висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й концентрували у вакуумі. Залишок розтирали з дихлорметаном й етилацетатом, одержуючи 2-аміно-8-етил-6-(1H-імідазол-5-іл)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он (29 мг, 12 % вихід) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{CH}_3\text{OH}-d_4$): δ 8,52 (ушир.с, 1H), 7,88 (ушир.с, 1H), 7,76 (с, 1H), 4,30 (кв., $J=6,8$ Гц, 2H), 2,65 (с, 3H), 1,29 (т, $J=6,8$ Гц, 3H); МС (EI) для $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}$: 271,0 (M^+).

Приклад 11

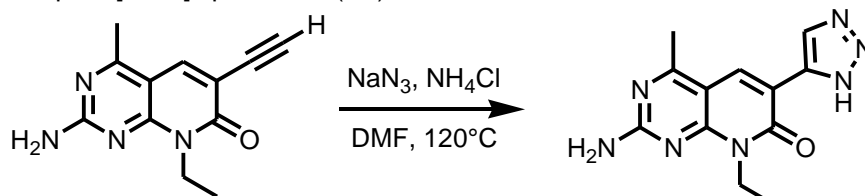
2-аміно-8-етил-4-метил-6-(1H-1,2,3-триазол-5-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он



Триметилсилілетин (1,44 мл, 10,2 ммоль) додавали в реакційний посуд, що містить 2-аміно-6-бром-8-етил-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он (1,58 г, 5,59 ммоль), одержаний як описано вище, CuI (0,053 г, 0,279 ммоль), і $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,211 г, 0,279 ммоль) у триетиламіні (20 мл). Реакційний посуд запаювали в атмосфері азоту й нагрівали до 50 °C протягом 96 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури й виливали в насичений розчин NaHCO_3 (150 мл), потім чотири рази промивали етилацетатом (50 мл). Органічні шари відокремлювали й висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й концентрували у вакуумі. Залишок очищали на SiO_2 (дихлорметан:етилацетат у співвідношенні 2:1), одержуючи 2-аміно-8-етил-4-метил-6-((триметилсиліл)етиніл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он (1,09 г, 65 % вихід) у вигляді речовини кремового кольору.



Карбонат калію (1,00 г, 7,28 ммоль) додавали в колбу, що містить 2-аміно-8-етил-4-метил-6-((триметилсиліл)етиніл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он (1,09 г, 3,64 ммоль) у безводному метанолі (15 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 16 годин. Реакційну суміш концентрували до половини об'єму й шляхом вакуумного фільтрування відокремлювали жовтий осад, одержуючи 2-аміно-8-етил-6-етиніл-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он.

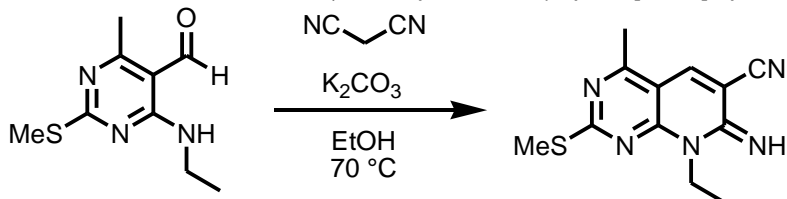


Безводний DMF (5,0 мл) додавали в колбу, що містить 2-аміно-8-етил-6-етиніл-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он (0,204 г, 0,894 ммоль), азид натрію (0,070 г, 1,07 ммоль) і хлористий амоній (0,057 г, 1,07 ммоль). Реакційну суміш закривали кришкою в атмосфері азоту й нагрівали до 120 °C. Через 48 годин реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури й концентрували у вакуумі. Залишок очищали оберненофазовою ВЕРХ (ацетонітрил:вода 0,1 % TFA, градієнт 20-60 %). Фракції, що містять продукт, відбирали, концентрували до половини об'єму й виливали у насичений розчин (50 мл). Водну фазу тричі промивали етилацетатом (50 мл) і висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й концентрували у вакуумі. Залишок розтирали з дихлорметаном й етилацетатом, одержуючи 2-аміно-8-етил-4-метил-6-(1H-1,2,3-триазол-5-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он (14 мг, 6 % вихід) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

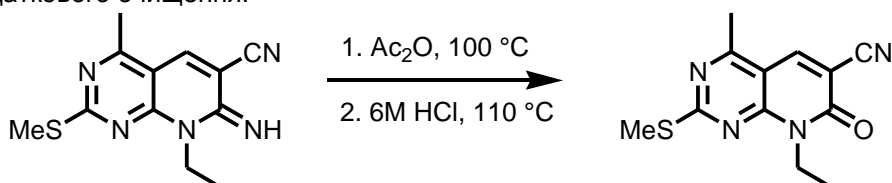
^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,55 (ушир.с, 1H), 8,41 (ушир.с, 1H), 7,32 (ушир.с, 2H), 4,37 (кв., $J=7,2$ Гц, 2H), 2,60 (с, 3H), 1,21 (т, $J=7,2$ Гц, 3H); МС (EI) для $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_7\text{O}$: 272,0 (M^+).

Приклад 12

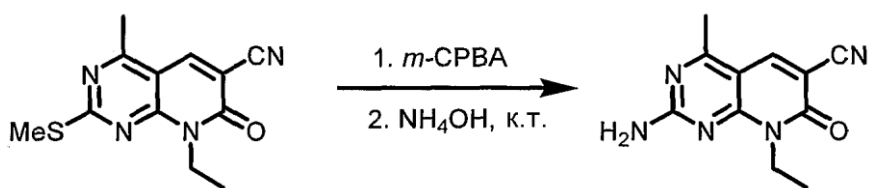
2-аміно-8-етил-4-метил-6-(1H-тетразол-5-іл)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он



Карбонат калію (0,539 г, 3,90 ммоль) додавали до суспензії 4-(етиламіно)-6-метил-2-(метилтіо)піримідин-5-карбальдегіду (0,413 г, 1,95 ммоль), одержаного як описано вище, і малононітрилу (0,194 г, 2,93 ммоль) в абсолютному етанолі (15,0 мл) і нагрівали до 70 °С. Через одну годину реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури й концентрували у вакуумі. Залишок розбавляли етилацетатом (50 мл) і промивали насиченим розчином NaHCO_3 (50 мл) і потім насиченим сольовим розчином. Органічну фазу відокремлювали й концентрували у вакуумі. Осад одержували за допомогою осадження етилацетатом і гексанами з утворенням 8-етил-7-іміно-4-метил-2-(метилтіо)-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-6-карбонітрилу у вигляді коричневої твердої речовини, яку направляли на наступну стадію без додаткового очищення.

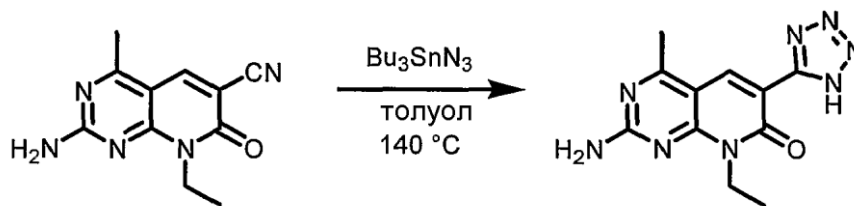


Оцтовий ангідрид (10,0 мл) додавали в колбу, що містить 8-етил-7-іміно-4-метил-2-(метилтіо)-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-6-карбонітрил (0,506 г, 1,95 ммоль) і нагрівали до 100 °С. Через 1 годину реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури й концентрували у вакуумі. Потім ацетилований залишок обробляли 6N. HCl (40 мл) і нагрівали до 95 °С протягом однієї години й потім переносили у велику колбу. При 0 °С повільно додавали насичений розчин NaHCO_3 (500 мл) до досягнення значення рН приблизно 8,0. Водну фазу тричі промивали етилацетатом (100 мл), органічні шари об'єднували, потім промивали насиченим сольовим розчином і висушували над Na_2SO_4 . Осушувач відфільтровували й концентрували у вакуумі, одержуючи неочищений 8-етил-4-метил-2-(метилтіо)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-6-карбонітрил, який направляли на наступну стадію без додаткового очищення.



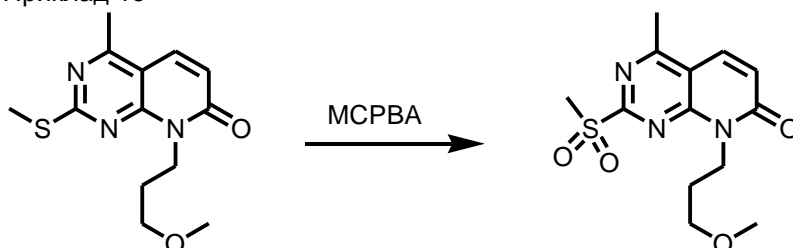
3-Хлорнадбензойну кислоту (1,00 г, 5,85 ммоль) додавали до розчину неочищеного 8-етил-4-метил-2-(метилтіо)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-6-карбонітрилу (0,507 г, 1,95 ммоль) у дихлорметані (30,0 мл) при кімнатній температурі. Через 2,5 години реакційну суміш розбавляли дихлорметаном (50 мл) і двічі промивали насиченим розчином NaHCO_3 і потім насиченим сольовим розчином. Органічну фазу відокремлювали й висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й концентрували у вакуумі. 2-Аміно-8-етил-4-метил-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-6-карбонітрил направляли на наступну стадію без додаткового очищення.

Гідроксид амонію (500 мкл) додавали до розчину вищевказаного сульфону в діоксані (10 мл) при 0 °С. Реакційну колбу запаювали й витримували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, розтирали з етилацетатом, одержуючи продукт, який направляли на наступну стадію без додаткового очищення.

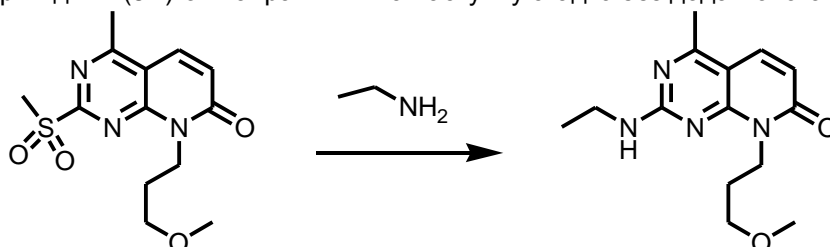


Азид трибутилтину (660 мкл, 2,41 ммоль) додавали в колбу, що містить 2-аміно-8-етил-4-метил-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-6-карбонітрил (0,184 г, 0,803 ммоль) у безводному толуолі (5,0 мл). Реакційну колбу оснащували зворотнім холодильником і нагрівали до 140 °С в атмосфері азоту. Через 20 годин реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і осад виділяли шляхом вакуумного фільтрування, промивали абсолютним етанолом, одержуючи 2-аміно-8-етил-4-метил-6-(1H-тетразол-5-іл)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он (98 мг, 45 % вихід) у вигляді світло-коричневої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, 20 % DCl в D₂O): δ 6,97 (с, 1H), 2,42 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 0,953 (с, 3H), -0,73 (т, J=7,2 Гц, 3H); МС (EI) для C₁₁H₁₁N₈O: 271,0 (МН⁺).

Приклад 13



Суміш 8-(3-метоксипропіл)-4-метил-2-(метилтіо)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону (0,36 г, 1,29 ммоль), виготовленого за методиками, аналогічно описаним у прикладі 1, дихлорметан (10 мл) і 77 % 3-хлорнадбензойної кислоти з водою (0,723 г, 3,23 ммоль) перемішували протягом 1 год. Суміш розбавляли дихлорметаном, промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (3 рази), насиченим сольовим розчином, висушували над сульфатом натрію й DCM видаляли при зниженому тиску. Неочищений 8-(3-метоксипропіл)-4-метил-2-(метилсульфоніл)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он направляли на наступну стадію без додаткового очищення.



8-(3-Метоксипропіл)-4-метил-2-(метилсульфоніл)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он, і 2 М розчин етиламіну в THF (20 мл) перемішували протягом 2 годин. THF видаляли при зниженому тиску і неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією, одержуючи 2-(етиламіно)-8-(3-метоксипропіл)-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он (0,18 г, 50 % вихід за дві стадії).



До розчину 2-(етиламіно)-8-(3-метоксипропіл)-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону (0,18 г, 0,65 ммоль), оцтової кислоти (5 мл) і дихлорметану (3 мл) додавали бром (36 мкл, 0,7 ммоль). Суміш перемішували протягом 5 хвилин потім розбавляли DCM і водою. Органічний шар промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (3 рази), насиченим сольовим

розчином, висушували над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією, одержуючи 0,13 г (56 % вихід) 6-бром-2-(етиламіно)-8-(3-метоксипропіл)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,09 (с, 1H), 5,44 (ушир.с, 1H), 4,55 (м, 2H), 3,54-3,47 (м, 4H), 3,33 (с, 3H), 2,53 (с, 3H), 2,05-2,00 (м, 2H), 1,30-1,23 (м, 3H); МС (EI) для C₁₄H₁₉Br₄O₂: 355 (M⁺).

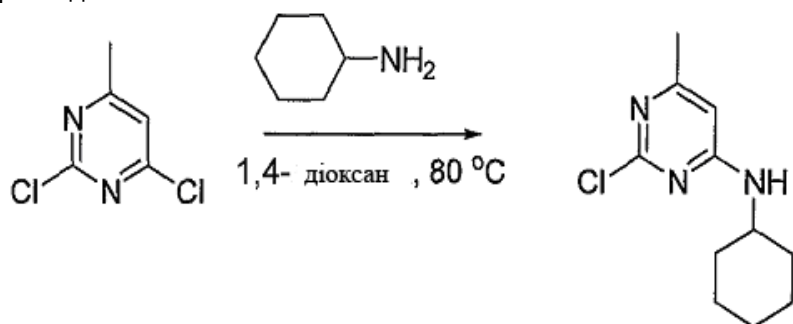
Застосовуючи такі ж або аналогічні методики синтезу й використовуючи відповідні реагенти, були одержані наступні сполуки:

Приклад 13а. 6-Бром-8-(2-етоксіетил)-2-(етиламіно)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,09 (с, 1H), 5,37 (ушир.с, 1H), 4,67 (м, 2H), 3,74 (м, 2H), 3,61-3,56 (т, 2H), 3,51 (м, 2H), 2,53 (с, 3H), 1,29-1,25 (т, 3H), 1,19-1,15 (т, 3H); МС (EI) для C₁₄H₁₉Br₄O₂: 355 (M⁺).

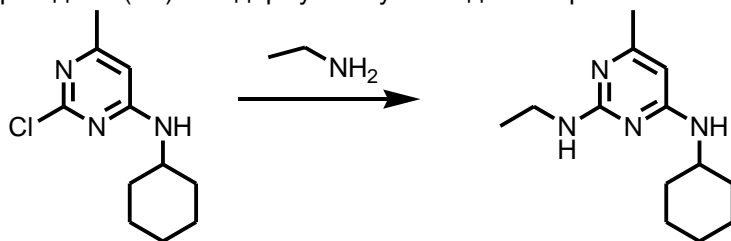
Приклад 13b. 6-Бром-8-(3-етоксипропіл)-2-(етиламіно)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,09 (с, 1H), 5,37 (ушир.с, 1H), 4,53 (м, 2H), 3,52 (м, 4H), 3,48-3,43 (м, 2H), 2,53 (с, 3H), 2,04-2,00 (м, 2H), 1,29-1,25 (т, 3H), 1,19-1,15 (т, 3H); МС (EI) для C₁₅H₂₁Br₄O₂: 369 (M⁺).

Приклад 13с. 6-Бром-2-(етиламіно)-8-(3-ізопропоксипропіл)-4-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,09 (с, 1H), 5,37 (ушир.с, 1H), 4,53 (м, 2H), 3,59-3,49 (м, 5H), 2,52 (с, 3H), 2,01-1,98 (м, 2H), 1,28-1,25 (т, 3H), 1,13-1,11 (т, 6H); МС (EI) для C₁₆H₂₃Br₄O₂: 383 (M⁺).

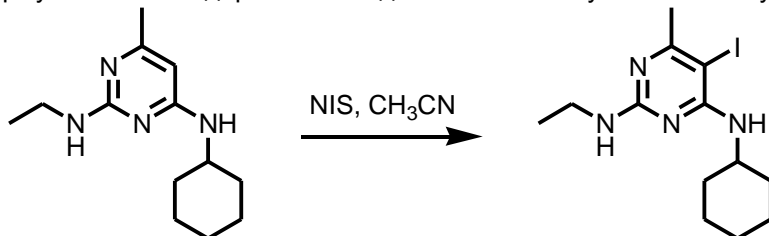
Приклад 14



Суміш 2,4-дихлор-6-метилпіримідину (Aldrich, 5 г, 30 ммоль), циклогексиламіну (3 г, 30 ммоль) і DIEA (10 мл) перемішували при 80 °С протягом 12 годин. Летку речовину видаляли при зниженому тиску. Залишок завантажували в силікагелеву колонку й елюювали сумішшю гексани/етилацетат (3:1). 8-Циклогексил-2-(етиламіно)-4-метил-6-(тіофен-2-іл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он одержували у вигляді безбарвного масла (2,8 г, 41 % вихід).

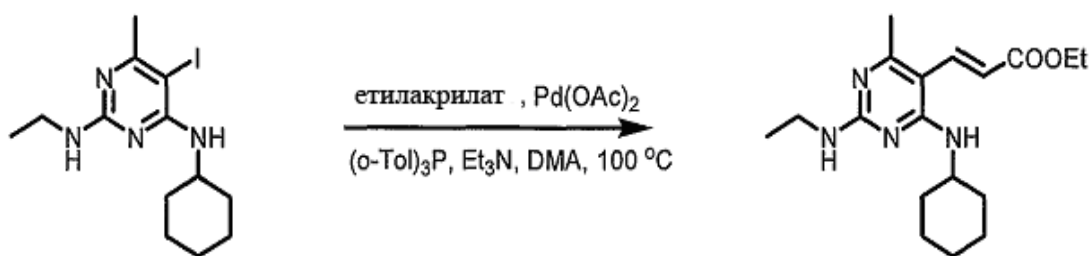


Проводили реакцію взаємодії продукту з розчином етиламіну (10 еквівалентів) в THF при 100 °С протягом 12 годин. Неочищений 2-етиламіно-4-циклогексиламіно-6-метилпіримідин одержували за стандартною методикою і застосовували на наступній стадії.

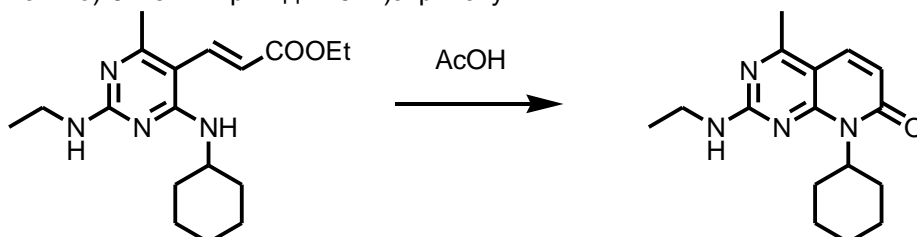


До розчину 2-етиламіно-4-циклогексиламіно-6-метилпіримідину (600 мг, 2,56 ммоль) в CH₃CN (10 мл) додавали N-йодсукцинімід (NIS, 658 мг, 2,92 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Після видалення розчинника залишок розчиняли в EtOAc. Потім органічну фазу промивали бісульфітом натрію, сольовим насиченим розчином і висушували над Na₂SO₄. Очищення колонковою флеш-хроматографією

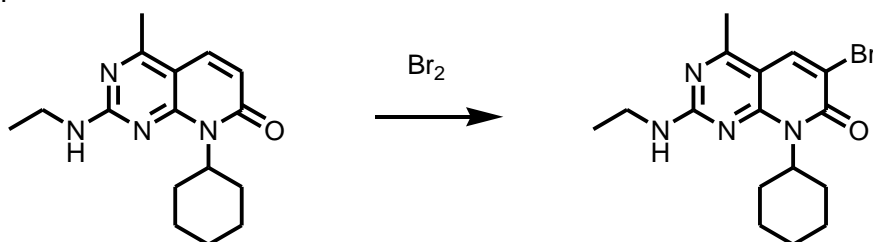
забезпечило одержання 660 мг (73 % вихід) 2-етиламіно-4-циклогексиламіно-5-йод-6-метилпіримідину.



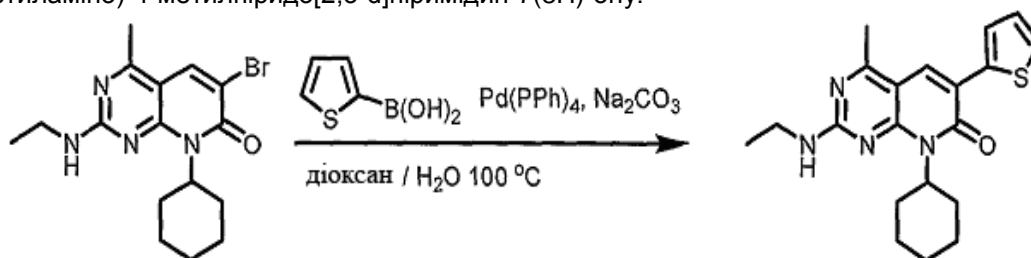
До розчину 2-етиламіно-4-циклогексиламіно-5-йод-6-метилпіримідину (660 мг, 1,83 ммоль) в DMA (7 мл) додавали етилакрилат (458 мг, 4,58 ммоль), Pd(OAc)₂ (121 мг, 0,18 ммоль), (орто-Tol)₃P (110 мг, 0,37 ммоль) і Et₃N (740 мг, 7,32 ммоль). Потім суміш перемішували при 100 °C протягом 12 годин в атмосфері N₂. Стандартна обробка й очищення колонковою хроматографією забезпечили одержання 411 мг (67 % вихід) (Е)-етил-3-(4-(циклогексиламіно)-2-(етиламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)акрилату.



(Е)-етил-3-(4-(циклогексиламіно)-2-(етиламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)акрилат (200 мг, 0,6 ммоль) розчиняли в AcOH (2 мл). Цей розчин нагрівали в запаяній посудині при 186 °C протягом 17 годин. Стандартна обробка й очищення колонковою хроматографією забезпечили одержання 65 мг (38 % вихід) 8-циклогексил-2-(етиламіно)-4-метилпіrido[2,3-*d*]піримідин-7(8Н)-ону.



До 8-циклогексил-2-(етиламіно)-4-метилпіrido[2,3-*d*]піримідин-7(8Н)-ону в AcOH й CH₂Cl₂ додавали Br₂ (22 мкл, 0,42 ммоль) при 80 °C. Стандартна обробка й очищення колонковою хроматографією забезпечили одержання 65 мг (0,17 ммоль, 80 % вихід) 6-бром-8-циклогексил-2-(етиламіно)-4-метилпіrido[2,3-*d*]піримідин-7(8Н)-ону.

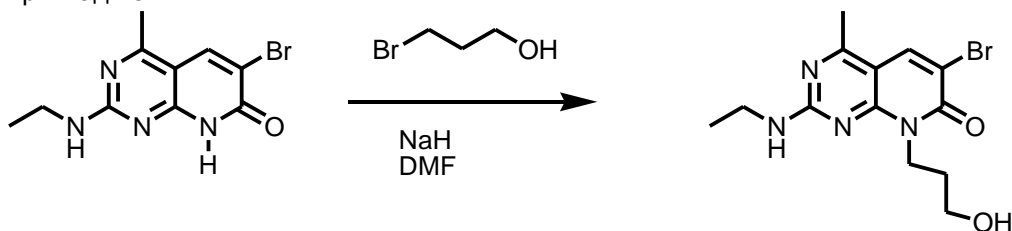


Бромпохідну (65 мг, 0,17 ммоль), одержану як описано вище, при 100 °C вводили в реакцію з 2-тіофенбороною кислотою (45 мг, 0,36 ммоль) у присутності Pd(PPh₃)₄ (20 г, 0,018 ммоль) і Na₂CO₃ (38 мг, 0,36 ммоль) в 1,4-діоксані/H₂O (1:1) протягом 2 годин. Видалення розчинника й очищення колонковою хроматографією забезпечили одержання 33 мг (50 % вихід) 8-циклогексил-2-(етиламіно)-4-метил-6-(тіофен-2-іл)піrido[2,3-*d*]піримідин-7(8Н)-ону. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,01, (ушир.с, 1H), 7,60 (м, 1H), 7,37 (м, 1H), 7,10 (м, 1H), 5,60-5,40 (м, 1H), 3,55 (м, 2H), 2,85 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 1,90 (м, 2H), 1,71 (м, 4H), 1,43 (м, 2H), 1,30-1,2 (м, 2H), 1,30 (т, 3H); МС (EI) для C₂₀H₂₄N₄OS: 369 (МН⁺).

Застосовуючи такі ж або аналогічні методики синтезу й використовуючи відповідні реагенти, були одержані наступні сполуки.

Приклад 14а. 6-Бром-8-циклопропіл-2-(етиламіно)-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он.
¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,06 (с, 1H), 5,37 (ушир.с, 1H), 3,54 (м, 2H), 2,94 (ушир.с, 1H), 2,51 (с, 3H), 1,31-1,25 (м, 5H), 0,91 (ушир.с, 2H); МС (EI) для C₁₃H₁₅Br₄O: 323 (МН⁺).

Приклад 15



5

До розчину 6-бром-2-(етиламіно)-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону (100 мг, 0,35 ммоль) в DMF (2 мл), виготовленому із застосуванням способів, аналогічних описаним у прикладі 14, додавали Na (30 мг, 60 %, 0,7 ммоль). Суміш перемішували протягом 30 хв. при кімнатній температурі й нагрівали до 70 °С. Потім додавали 3-бромпропанол (48 мг, 0,35 ммоль). Перемішування продовжували протягом 12 годин. Стандартна обробка й очищення колонковою хроматографією забезпечили одержання 33 мг (27 % вихід) 6-бром-2-(етиламіно)-8-(3-гідроксипропіл)-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,13 (с, 1H), 5,42 (ушир.с, 1H), 4,59 (ушир.с, 2H), 3,50-3,47 (м, 5H), 2,55 (с, 3H), 2,02 (ушир.с, 2H), 1,28 (т, 3H); МС (EI) для C₁₃H₁₇Br₄O₂: 341 (МН⁺).

10

Застосовуючи такі ж або аналогічні методики синтезу й використовуючи відповідні реагенти, були одержані наступні сполуки:

15

Приклад 15а. 6-Бром-2-(етиламіно)-8-(2-гідроксietил)-4-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,38 (с, 1H), 4,82 (ушир.с, 1H), 4,40 (ушир.с, 2H), 3,62-3,55 (м, 2H), 3,40-3,20 (м, 3H), 2,55 (с, 3H), 1,15 (т, 3H); МС (EI) для C₁₂H₁₅Br₄O₂: 327 (МН⁺).

20

Приклад 15b. 6-Бром-2-(етиламіно)-4-метил-8-(2-піперидин-1-ілетил)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,08 (с, 1H), 5,39 (ушир.с, 1H), 4,59 (ушир.с, 2H), 3,55-3,40 (м, 2H), 2,70-2,50 (м, 6H), 2,52 (с, 3H), 1,62-1,58 (м, 4H), 1,46-1,40 (м, 2H), 1,27 (т, 3H); МС (EI) для C₁₇H₂₄Br₅O.

Приклади Біологічних досліджень

25

Приклад Біологічного дослідження № 1

Протокол хемілюмінесцентного аналізу для визначення активності PI3Kα з використанням люциферази

Активність PI3Kα визначали за результатами вимірювання відсотка АТФ, витраченого в кінзній реакції з використанням хемілюмінесценції з використанням суміші люцифераза-люциферин. Реакції проводили в 384-ямкових білих зв'язуючих середовище мікротитрувальних планшетах (Greiner). Кінзні реакції ініціювали змішуванням тестових сполук, АТФ, субстрату (PIP2) і кінзи в об'ємі 20 мкл у буферному розчині. Стандартний буфер для аналізу PI3Kα складається з 50 mM Tris, pH 7,5, 1 mM EGTA, 10 mM MgCl₂, 1 mM DTT й 0,03 % CHAPS. Стандартні для аналізу концентрації ферменту, АТФ і субстрату - 0,5-1,1 нМ, 1 мкМ й 7,5 мкМ, відповідно. Реакційну суміш інкубували при температурі навколишнього середовища протягом приблизно 2 годин. Після кінзної реакції додавали 10 мкл аліквоту суміші люциферази й люциферину (Promega Kinase-Glo), і на планшетному рідері Victor2 (Perkin Elmer) вимірювали сигнал хемілюмінесценції. Загальне споживання АТФ обмежувалося 40-60 %, і значення IC50 контрольних сполук добре корелюють із довідковою літературою.

30

У даному аналізі були досліджені певні сполуки згідно з даним винаходом, і вони продемонстрували здатність до зв'язування із PI3K.

Наприклад, в одному варіанті реалізації винаходу, інгібітор PI3K вибирається із сполук у Таблиці 1, що мають PI3K-зв'язуючу афінність складової близько 9 мкМ або менше.

45

В іншому варіанті реалізації винаходу, інгібітор PI3K вибирається із сполук у Таблиці 1, що мають PI3K-зв'язуючу афінність складової близько 5 мкМ або менше.

В іншому варіанті реалізації винаходу, інгібітор PI3K вибирається із сполук Таблиці 1, що мають PI3K-зв'язуючу афінність складової близько 3 мкМ або менше.

В іншому варіанті реалізації винаходу, інгібітор PI3K вибирається із сполук Таблиці 1, що мають PI3K-зв'язуючу афінність складової близько 1,5 мкМ або менше.

50

В іншому варіанті реалізації винаходу, інгібітор PI3K вибирається із сполук із Таблиці 1, що мають PI3K-зв'язуючу афінність складової близько 1 мкМ або менше.

В іншому варіанті реалізації винаходу, інгібітор PI3K вибирається із сполук із Таблиці 1, що мають PI3K-зв'язуючу афінність складової близько 0,6 мкМ або менше.

В іншому варіанті реалізації винаходу, інгібітор PI3K вибирається із сполук із Таблиці 1, що

мають PI3K-зв'язуючу афінність складової близько 0,3 мкМ або менше.

В іншому варіанті реалізації винаходу, інгібітор PI3K вибирається із сполук із Таблиці 1, що мають PI3K-зв'язуючу афінність складової близько 0,2 мкМ або менше.

В іншому варіанті реалізації винаходу, інгібітор PI3K вибирається із сполук із Таблиці 1, що мають PI3K-зв'язуючу афінність складової близько 0,1 мкМ або менше.

В іншому варіанті реалізації винаходу, інгібітор PI3K вибирається із сполук із Таблиці 1, що мають PI3K-зв'язуючу афінність складової близько 0,4 мкМ або менше.

В іншому варіанті реалізації винаходу, інгібітор PI3K вибирається із сполук із Таблиці 1, що мають PI3K-зв'язуючу афінність складової близько 0,020 мкМ або менше.

10 Приклад Біологічного дослідження № 2

Аналіз фосфо-AKT

Клітини

15 PC-3 висівали в 6-ямкові планшети в кількості 150000 клітин/ямку. Клітини культивували протягом 3 днів, після чого обробляли сполуками в безсироватковому середовищі протягом 3 годин. В останні 10 хв. додали EGF (100 нг/мл). Клітини лізували в буфері TENN. Кількість фосфо-T308 Akt і загальну кількість Akt визначали за допомогою тесту ELISA, проведеного відповідно до протоколу аналізу Biosource. Показання приладу по фосфо-Akt були нормовані до показань по загальному Akt.

Приклад Біологічного дослідження № 3

20 Тест фосфо-S6

Клітини PC-3 висівали на 96-ямкові планшети в кількості 8,000 клітин/ямку. Для кожного експерименту клітини висівали й обробляли у повторних планшетах: один планшет для фосфо-S6 CellELISA, і один планшет для загального S6 CellELISA. Клітини культивували в планшетах протягом 3 днів, після чого обробляли сполуками в безсироватковому середовищі протягом 3 годин у триплікаті. Клітини фіксували в 4 % формальдегіді, гасили 0,6 % H₂O₂, блокували 5 % БСА, протягом ночі інкубували або з фосфо-S6 антитілами, або із загальним S6 антитілами, інкубували одну годину із козячими-антикролячими-IgG-HRP і виявляли за допомогою субстрату хемілюмінесценції.

Приклад Біологічного дослідження № 4

30 PIP₃-тест

Клітини MCF-7, що вирощені в 10 см чашках, піддавали голодуванню в DMEM протягом 3 годин, а потім обробляли сполуками протягом 20 хв. В останні 2 хв. інкубації із сполуками для стимулювання утворення PIP₃ додали EGF (100 нг/мл). Середовище видаляли й знімали клітини 10 % трихлороцтовою кислотою. Після того, як лізат клітин центрифугували, з пелет екстрагували ліпіди. Кількість PIP₃ в екстракті клітинних ліпідів вимірювали за допомогою тесту AlphaScreen, у якому Grp1-PH використовується як PIP₃-специфічна проба. Кількість клітинного PIP₃ розраховували за стандартною кривою di₈ PI (3,4,5) P₃.

Приклади Біологічних досліджень № 5-10

In vivo моделі

40 Сполука А являє собою сполуку Формули I. Сполука В являє собою (3,4-дихлоро-2-флуорофеніл)-7-({[(3a,5r,6a)-2-метилоктагідроциклопента[с]пірол-5-іл]метил}окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін.

45 У наступній моделі використовували жіночі й чоловічі особини безтимусних мишей (NCr) 5-8 тижневого віку, що важили приблизно 20-25 г. Перед початком дослідження тваринам давали мінімум 48 годин для адаптації. У процесі досліджень тваринам давали необмежену кількість їжі й води (умови ad libitum) і утримували в приміщенні при 70-75 °F й відносній вологості повітря 60 %. Автоматичні таймери підтримували 12-годинний світловий й 12-годинний цикл темряви. Тварин щодня оглядали на предмет загибелі, викликані дією сполук або пов'язаної з пухлинами.

50 Клітини аденокарциноми простати людини PC-3 культивували in vitro в DMEM (Mediatech) з додаванням 20 % фетальної бичачої сироватки (Hyclone), пеніциліну-стрептоміцину й замінних амінокислот у зволоженій атмосфері, що містить 5 % CO₂, при 37 °C. У нульовий день клітини збирали трипсинізацією й 3 × 10⁶ клітин (13 пасаж, життєздатність 99 %) в 0,1 мл льодяному збалансованому сольовому розчині Хенка пересаджували підшкірно в задній пах 5-8 тижневим самцям голих мишей. У кожную мишу для ідентифікації вживляли передавач, і щодня спостерігали мишей на предмет появи клінічних симптомів і живучості. Кожен день реєстрували масу тіла. Експерименти проводили із сполуками А як монотерапією, а також із сполуками А у поєднанні з таксоллом, та із сполуками А у поєднанні з репаміцином. Дану модель можна використовувати для оцінки можливості лікування сполуками А в комбінації з іншими протипухлинними агентами.

Клітини гліобластоми людини U-87 MG культивували *in vitro* в DMEM (Mediatech) з додаванням 10 % фетальної бичачої сироватки (Hyclone), пеніциліну-стрептоміцину й замінних амінокислот у зволоженій атмосфері, що містить 5 % CO₂, при 37 °C. У нульовий день клітини збирали трипсинізацією, і 2×10^6 клітин (5 пасаж, життєздатність 96 %) у льодяному 0,1 мл збалансованому сольовому розчині Хенка пересаджували внутрішньошкірно в задній пах 5-8-тижневим самкам голих мишей. У кожну мишу для ідентифікації вживляли передавач, і щодня спостерігали мишей на предмет появи клінічних симптомів і живучості. Кожен день реєстрували масу тіла. Експерименти проводили із сполуками А як монотерапією, ці результати не включені. Цю модель можна використовувати для оцінки можливості лікування сполукою А в комбінації з іншими протираковими агентами.

Клітини карциноми легенів людини A54 культивували *in vitro* в DMEM (Mediatech) з додаванням 10 % фетальної бичачої сироватки (Hyclone), пеніциліну-стрептоміцину й замінних амінокислот у зволоженій атмосфері, що містить 5 % CO₂, при 37 °C. У нульовий день клітини збирали трипсинізацією, і 10×10^6 клітин (12 пасаж, життєздатність 99 %) в 0,1 мл льодяного збалансованого сольового розчину Хенка пересаджували внутрішньошкірно в задній пах 5-8-тижневим самкам голих мишей. У кожну мишу для ідентифікації вживляли передавач, і щодня спостерігали мишей на предмет появи клінічних симптомів і живучості. Кожен день реєстрували масу тіла. Експерименти проводили із сполуками А як монотерапією, а також із сполуками А в поєднанні із сполуками В. Цю модель можна використовувати для оцінки можливості лікування сполукою А в комбінації з іншими протираковими агентами.

Клітини аденокарциноми молочної залози людини MDA-MB-468 із числом пасажів <6 підтримували й розмножували в логарифмічній фазі росту в середовищі Дульбекко (модифікація середовища Ігла) (DMEM; Mediatech), що містить L-глутамін, із додаванням 10 % фетальної бичачої сироватки (Hyclone), пеніциліну-стрептоміцину й замінних амінокислот у зволоженій атмосфері, що містить 5 % CO₂, при 37°C. У нульовий день клітини збирали за допомогою трипсинізації, і 10×10^6 клітин (пасаж 10, 98 % життєздатність) в 50 % холодному збалансованому сольовому розчині Хенка/50 % Matrigel (100 мкл загального обсягу на кожну мишу) пересаджували підшкірно в жирове тіло молочних залоз самкам голих мишей. Експерименти проводилися із сполукою А як монотерапією, а також із сполукою А в поєднанні з ерлотинібом. Цю модель можна використовувати для оцінки можливості лікування сполукою А в поєднанні з іншими протираковими агентами.

Клітини недиференційованої карциноми легенів людини Calu-6 культивували *in vitro* в DMEM (Mediatech) з додаванням 10 % фетальної бичачої сироватки (Hyclone), пеніциліну-стрептоміцину й замінних амінокислот у зволоженій атмосфері, що містить 5 % CO₂, при 37 °C. У нульовий день клітини збирали трипсинізацією, і 5×10^6 клітин (8 пасаж, життєздатність 96 %) в 0,1 мл льодяного збалансованого сольового розчину Хенка пересаджували внутрішньошкірно в задній пах 5-8-тижневим самкам бестимусних мишей. У кожну мишу для ідентифікації вживляли передавач, і щодня спостерігали мишей на предмет появи клінічних симптомів і живучості. Кожен день реєстрували масу тіла. Експерименти проводили із сполукою А як монотерапією, а також із сполукою А в поєднанні з карбоплатином. Цю модель можна використовувати для оцінки можливості лікування сполукою А в комбінації з іншими протираковими агентами.

Клітини аденокарциноми молочної залози людини MCF7 культивували *in vitro* в DMEM (Cellgro) з додаванням 10 % фетальної бичачої сироватки (Cellgro), пеніциліну-стрептоміцину й замінних амінокислот у вологій атмосфері, що містить 5 % CO₂, при 37 °C. У нульовий день клітини збирали трипсинізацією, і 5×10^6 клітин (10 пасаж, життєздатність 95 % у дослідженні № 1, 9 пасаж, життєздатність 90 % у дослідженні № 2) в 100 мкл розчину, виготовленого з 50 % холодного збалансованого сольового розчину Хенка й 50 % матриксгелю без факторів росту (R&D Systems у дослідженні № 1 й Becton Dickinson у дослідженні № 2), імплантовані підшкірно в задній пах самкам голих мишей. У кожну мишу для ідентифікації й відстеження зміни даних вживляли передавач, і щодня спостерігали мишей на предмет появи клінічних симптомів і живучості. Кожен день реєстрували масу тіла. Протягом періоду дозування, двічі на тиждень визначали масу пухлини кожної тварини, і щодня вимірювали масу тіла кожної тварини. Експерименти проводили із сполукою А як монотерапією, а також із сполукою А в поєднанні із сполукою В. Цю модель можна використовувати для оцінки можливості лікування сполукою А в комбінації з іншими протираковими агентами. Для підшкірних або внутрішньошкірних пухлин середню масу пухлини кожної тварини у відповідних контрольних і лікувальних групах визначали двічі на тиждень протягом дослідження. Масу пухлини визначали за допомогою вимірювання перпендикулярних діаметрів циркулем з використанням наступної формули:

$$\text{Маса пухлини (мг)} = [\text{об'єм пухлини} = \text{довжина (мм)} \times (\text{ширина (мм)}^2)]/2.$$

Ці дані реєстрували, наносили на графік залежності маси пухлини від часу, що пройшов після імплантації (дні), і виражали графічно як швидкість росту пухлин. Відсоток пригнічення росту пухлини визначали за наступною формулою:

$$\left[1 - \frac{(X_f - X_0)}{(Y_f - X_0)} \right] \times 100,$$

5 де X_0 = середня маса всіх пухлин на груповий день (нульовий день),

X_f = маса пухлин у лікувальній групі на день f ,

Y_f = маса пухлин у контрольній групі на день f .

Якщо пухлини регресують до розмірів нижче вихідних, то відсоток регресії пухлин визначають по наступній формулі:

$$\left[\frac{(X_0 - X_f)}{X_0} \right] \times 100.$$

10 Розмір пухлини визначається окремо для кожного випадку, щоб одержати величину середнього значення \pm стандартна помилка середнього значення для кожної експериментальної групи. Статистична вірогідність визначається по двосторонньому t-критерію Стьюдента (значимість визначається як $P < 0,05$).

15 Біологічні приклади 11-14

Сполука А являє собою сполуку Формули І і є інгібітором РІЗ-кіназ класу І. Сполука В являє собою N-(3,4-дихлоро-2-флуорофеніл)-7-({[(3a,5r,6a)-2-метилоктагідроциклопента[с]пірол-5-іл]метил}окси)-6-(метилокси)хіназолін-4-амін.

Модель ксенотрансплантата раку простати - сполука формули І у комбінації з таксолем

20 Сполуку А протестували окремо й у комбінації з таксолем на моделі ракової пухлини простати. РС-3 являє собою клітинну лінію раку простати людини, що несе мутації (гомозиготні делеції) у гені PTEN, що призводить до конститутивної активації шляху РІЗК. Фармакодинамічні експерименти із застосуванням однократної дози показують, що пероральне введення сполуки А приводить до зниження фосфорилювання АКТ, р70S6K, і S6 залежно від дози в ектопічних пухлинах РС-3 у мишей. Повторне введення сполуки А також пригнічувало ріст цих пухлин, але не викликало регресії. Пероральне введення сполуки А у кількості 100 мг/кг двічі на добу або 30 мг/кг двічі на добу приводило до істотного пригнічення росту пухлин (див. Фіг. 1). Аналогічне пригнічення росту пухлини досягалося при введенні таксолу в кількості 7,5 мг/кг внутрішньовенно двічі на тиждень. Незважаючи на те, що сполука А окремо істотно пригнічувала ріст пухлин, сполучення будь-якої дози сполуки А з таксолем було ефективніше, ніж введення кожного агента окремо, і викликало значну регресію пухлин. Втрата маси тіла й пропускання дози були мінімальними у всіх групах, і не зростали в групі комбінованої терапії, що вказує на хорошу переносимість такої терапії. Ці результати підтверджують можливість використання сполуки формули І у поєднанні з таксолем при лікуванні пухлин з конститутивно активованим РІЗК сигнальним шляхом.

35 Модель ксенотрансплантата раку простати - сполука формули І у комбінації з репаміцином

Сполуку А протестували окремо й у комбінації з репаміцином на моделі ракової пухлини простати (клітинна лінія РС-3). Пероральне введення сполуки А у кількості 100 мг/кг раз двічі на добу приводило до істотного пригнічення росту пухлин (див. Фіг. 2). Значне пригнічення росту пухлин також спостерігалось при щоденному внутрішньочеревному введенні 5 мг/кг репаміцину. Незважаючи на те, що сполука А окремо істотно пригнічувала ріст пухлин, сполучення будь-якої дози сполуки А з репаміцином було тимчасово ефективнішим, ніж введення кожного агента окремо, і викликало значну регресію пухлин, незважаючи на те, що кінцева маса пухлин при застосуванні тільки репаміцину дорівнювала масі пухлин при комбінованому лікуванні. Втрата маси тіла й пропускання дози були мінімальними при використанні кожного агента окремо, однак, втрата маси тіла в групі комбінованої терапії зростала, що робило необхідним пропускання дози. Той факт, що, незважаючи на пропускання дози, спостерігається регресія пухлин, дозволяє припустити, що використання переривчастої схеми введення дозволить зберегти ефективність і поліпшити переносимість терапії.

50 У завершенні дослідження ефективності проводили резекцію пухлини, і проводили гістологічний аналіз на маркери проліферації (Ki67) і апоптозу (TUNEL). Ефективність введення сполуки А як монотерапії (100 мг/кг один раз на дві доби) було пов'язане зі значним зменшенням фракції проліферуючих клітин (44 %). Ефективність введення репаміцину як монотерапії також було пов'язане зі зменшенням фракції проліферуючих клітин (77 %). Сумісне введення сполуки А і репаміцину приводило до сильного антипроліферативного ефекту (зниження на 96 %), який значно зріс у порівнянні зі спостереженням при монотерапії (Фіг. 6).

Ефективність введення сполуки А як монотерапії була пов'язана зі значною індукцією (в 3,6 разу) фракції апоптотичних клітин, тоді як репаміцин, що використовується як монотерапія, не викликав істотного проапоптотичного ефекту. Сумісне застосування сполуки А і репаміцину приводило до 7-кратної індукції фракції апоптотичних клітин, що значно вище, ніж при монотерапії (Фіг. 7). Разом ці дані вказують на те, що сумісне введення сполуки А і репаміцину приводить до значного зниження проліферації пухлинних клітин і значного збільшення апоптозу пухлинних клітин у порівнянні з окремим введенням кожного агента, що використовується як монотерапія. Ці результати підтверджують можливість використання сполуки формули І у комбінації з репаміцином при лікуванні пухлин з конститутивно активованим PI3K сигнальним шляхом.

Модель ксенотрансплантата недрібноклітинного раку легенів (NSCLC) - сполука А у комбінації з карбоплатином

Сполуку А було протестовано і як монотерапію, і у поєднанні з карбоплатином на пухлинній моделі недрібноклітинного раку легенів. Calu-6 являє собою клітинну лінію NSCLC людини, що несе гетерозиготну активуючу мутацію в K-Ras (Q61K).

Пероральне введення сполуки А в кількості 100 мг/кг один раз на дві доби або 30 мг/кг двічі на добу мишам, що несуть пухлини Calu-6, приводило до істотного пригнічення росту пухлин (див. Фіг. 3). Обидві схеми введення забезпечують однакове пригнічення росту пухлин. Значне пригнічення росту пухлин спостерігалось також при внутрішньовенному введенні карбоплатину 50 мг/кг раз на чотири дні, однак, воно було не таким вираженим, як при введенні сполуки А. Комбінація сполуки А у кількості 100 мг/кг раз на дві доби і карбоплатину виявилася кращою, ніж введення кожного агента окремо. Проте, ефективність комбінації сполуки А 30 мг/кг двічі на добу з карбоплатином істотно не відрізнялася від ефективності окремого введення сполуки А 30 мг/кг двічі на добу. Втрата маси й пропускання дози були мінімальними у всіх групах і не збільшувалися в групі комбінованого лікування, що вказує на хорошу переносимість комбінації. Ці результати підтверджують можливість застосування сполуки формули І у комбінації із платинами при лікуванні пухлин з активуючими мутаціями в K-Ras.

Модель ксенотрансплантата недрібноклітинного раку легенів - сполука Формули І у комбінації із сполукою В

Сполуку А протестували і як монотерапію, і у поєднанні із сполукою В, інгібітором EGFR, на пухлинній моделі недрібноклітинного раку легенів. Клітинна лінія недрібноклітинного раку легенів людини A549 несе гомозиготну стоп-мутацію в гені, що кодує LKB1, і активуючу мутацію G12S в K-Ras, сприяючи активації і PI3K, і mTOR. Також клітини A549 експресують EGFR дикого типу.

Пероральне монотерапевтичне введення сполуки В у кількості 30 мг/кг щодня протягом 18 днів викликало значне пригнічення росту пухлин на 80 % (див. Фіг. 4а). Сполука А при щоденному монотерапевтичному введенні в кількості 30 мг/кг викликала значне пригнічення росту пухлини на 80 %. Пероральне введення сполуки В у кількості 30 мг/кг щодня з наступним (приблизно через 6 годин) введенням сполуки А в кількості 30 мг/кг щодня приводило до значного пригнічення росту пухлини на 93 % зі збереженням тенденції до підвищення протипухлинної ефективності в порівнянні з монотерапією, хоча в цих дослідженнях воно не досягло статистичної значимості. Одним з можливих пояснень стриманої дії комбінації є короткий строк періоду дозування (14 днів), який може бути недостатнім для оцінки всіх переваг комбінації. Можливо, збільшення тривалості періоду дозування дозволить одержати більш суттєві розбіжності, оскільки очікуваний вплив подвійного пригнічення PI3K/mTOR й EGFR на клітинний ріст і живучість клітин стане більш очевидним. Як монотерапія, у більшості випадків щоденне введення сполуки В в кількості 30 мг/кг, добре переносилося із втратою маси тіла від 1,5 до 7 % без пропускання дози. Сполука А при щоденній дозі 30 мг/кг також добре переносилася без пропускання дози й з незначною втратою маси тіла. Сумісне введення сполуки В у кількості 30 мг/кг щодня із сполукою А в кількості 30 мг/кг щодня супроводжувалося втратою маси тіла, яка становить від 3 до 12 %, що робило необхідною умовою мінімальне пропускання дози (2 дози) без пропускання дози в останні 8 днів.

Модель ксенотрансплантата раку молочної залози - сполуки А Формули І у комбінації зі сполукою В

Сполуку А, інгібітор PI3K, протестували і як монотерапію, і у поєднанні із сполукою В, інгібітором EGFR, на пухлинній моделі раку молочної залози. Клітинна лінія аденокарциноми молочної залози людини MCF7 несе гетерозиготну активуючу мутацію, PI3K (PI3KCA/E545K) і експресує EGFR дикого типу.

Сполуку В вводили перорально один раз на добу (щодня) у кількості 30 мг/кг, і сполуку А вводили перорально один раз на добу в кількості 30 мг/кг. Комбінована терапія включала

введення сполуки В у кількості 30 мг/кг щодня, після чого протягом 6-7 годин вводили сполуку А в кількості 30 мг/кг щодня. Монотерапія сполукою В в кількості 30 мг/кг щодня протягом 14 днів викликала пригнічення росту пухлини на 38-61 % (див. Фіг. 4b-1 й 4b-2). Спостерігалось пригнічення росту пухлини на 53-76 % при щоденному застосуванні сполуки А у кількості 30 мг/кг.

Сумісне введення сполуки В у дозі 30 мг/кг щодня й сполуки А у дозі 30 мг/кг щодня приводило до значного пригнічення росту пухлини на 83-87 % зі збереженням тенденції до підвищення протипухлинної ефективності в порівнянні з монотерапією, хоча в цих дослідженнях воно не досягло статистичної значимості. Одним з можливих пояснень стриманої дії комбінації є короткий строк періоду дозування (14 днів), який може бути недостатнім для оцінки всіх переваг комбінації. Можливо, збільшення тривалості періоду дозування дозволить одержати більш суттєві розбіжності, а очікуваний вплив подвійного пригнічення PI3K й EGFR на клітинний ріст і живучість клітин стане більше очевидним. В обох дослідженнях (Фіг. 4b-1 й 4b-2) середній розмір пухлин у групах комбінованої терапії продовжує знижуватися в точці останнього вимірювання.

У завершенні дослідження проводили резекцію пухлини, і готували її для аналізу проліферуючих клітин (фарбування Ki67), визначення щільності мікросудин після імунного фарбування на CD31 й аналізу TUNEL (апоптотичні клітини) (див. Таблиці 8 й 9). Застосування сполук В при дозі 30 мг/кг щодня викликало значне (від 14 до 19 %) зменшення числа живих Ki67-позитивних проліферуючих пухлинних клітин у порівнянні з контрольною групою. Сполука А, що вводиться при дозі 30 мг/кг щодня, викликала значне (на 13 %) зменшення кількості Ki67-позитивних клітин тільки в дослідженні 2. Сумісне введення сполуки В зі сполукою А викликало значне зменшення числа Ki67-позитивних пухлинних клітин (на 23-37 %), що було більш ефективним на даній моделі, ніж при монотерапії кожним агентом (хоча цей результат був гірше, ніж монотерапія сполукою В в дослідженні 1). Лікування сполукою В в дозі 30 мг/кг щодня не приводило до значної індукції апоптотичних TUNEL-позитивних клітин у порівнянні з контрольною групою. Введення сполуки А в дозі 30 мг/кг щодня не викликало значної індукції апоптотичних пухлинних клітин.

Комбінація сполуки А зі сполукою В не приводила до значної індукції апоптозу в порівнянні з контролем. Введення сполуки В у дозі 30 мг/кг щодня й сполуки А в дозі 30 мг/кг щодня викликало значне зменшення CD31-позитивних пухлинних клітин на 31 й 32 %, відповідно. Сумісне введення сполуки В зі сполукою А викликало 22 % зниження MVD, що істотно не відрізнялося від результатів монотерапії сполуки В або А. Завершальні дослідження імуногістохімічних тестів дозволяють припустити, що сумісне застосування сполуки В і сполуки А може зробити додатковий позитивний вплив на антипроліферативну, але не антиангіогенну дію кожного агента при лікуванні пухлин MCF-7.

Щоденне введення сполуки В як монотерапії у дозі 30 мг/кг зазвичай добре переносилося з кінцевою втратою маси тіла від 4,5 до 6,1 % (незначна відмінність від контрольної групи) і пропусканнями дози від 7 до 13. Більшість пропускань доз (11 з 13) у дослідженні 1 пов'язані з однією мишею, що зберігала низьку масу тіла протягом дослідження, починаючи із третього дня дозування. Введення сполуки А в дозі 30 мг/кг щодня також добре переносилося з кількістю пропущених доз від 3 до 9 і незначною втратою або набором маси тіла. Сумісне введення сполуки В у дозі 30 мг/кг щодня із сполукою А в дозі 30 мг/кг щодня приводило до втрати маси тіла, що становить від 0,3 до 10 % протягом дослідження й мінімальним пропусканням дози (6-11 доз). До кінця періоду дозування спостерігалась незначна втрата маси тіла, що складає від 0,3 до 6,2 %.

Модель ксенотрансплантата раку молочної залози – сполука Формули І у комбінації з ерлотинібом

Сполуку А протестували і як монотерапію, і у поєднанні з ерлотинібом на моделі пухлини, стійкої до ерлотинібу, з підвищеною активністю PI3K сигнального шляху. MDA-MB-468 являє собою клітинну лінію карциноми грудей людини, у яких збільшена кількість копій гена EGFR і є гомозиготна делеція PTEN. In vitro обробка таких клітин інгібіторами EGFR, такими як ерлотиніб, інгібує активність EGFR, але не може впливати на даунрегуляцію PI3K-шляху.

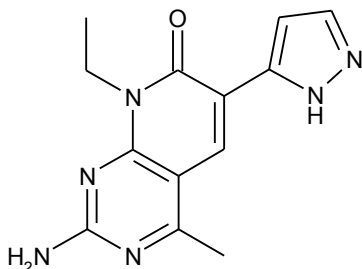
Пероральне введення ерлотинібу в кількості 100 мг/кг щодня мишам, що мають MDA-MB-468 пухлини, привело до значного, але не повного, пригнічення росту пухлини (див. Фіг. 5). Пероральне введення сполуки А в кількості 100 мг/кг один раз на дві доби також приводило до пригнічення росту пухлини. Ефективність комбінації двох вказаних агентів помірно перевищувала ефективність кожного з агентів окремо. Відносно стримане підвищення ефективності в групі комбінованої терапії можна поліпшити, якщо змінити дозу й схему введення сполуки А.

У мишей, яким вводили сполуку А в кількості 100 мг/кг один раз на дві доби, спостерігалася швидкість набору маси, аналогічна результатам контрольної групи. У мишей, яким вводили ерлотиніб, спостерігалася виражене зниження швидкості набору маси тіла в порівнянні з контрольними групами. У мишей, яким вводили сполуку А, її сумісне застосування з ерлотинібом призводило до втрати маси тіла (10 % зниження маси тіла з моменту введення ліків). Відповідно до цих даних, пропускання дози було мінімальним, у випадку монотерапії сполукою А (1-3 дози пропущені), однак пропускання дози сполуки А було суттєвим, у випадку, якщо разом з нею вводили ерлотиніб. Ці результати підтверджують можливість застосування сполуки формули I у поєднанні з ерлотинібом при лікуванні пухлин, які експресують рецептори EGF і несуть делеції PTEN.

Вищезазначений винахід викладений більш докладно із застосуванням фігур і прикладів для більшої ясності й розуміння. Винахід описаний із застосуванням посилань на різноманітні варіанти реалізації й методики. Проте, варто розуміти, що в рамки й обсяг винаходу може бути внесена множина варіацій і модифікацій. Для фахівця в даній галузі техніки очевидно, що в межах прикладеної формули винаходу можуть бути внесені зміни й модифікації. Тому слід розуміти, що наведений вище опис призначений для пояснення, а не обмеження обсягу винаходу. Таким чином, обсяг винаходу варто оцінювати не на підставі вищевикладеного опису, а, навпаки, на підставі нижчепредставленої формули винаходу, з урахуванням всіх можливих еквівалентів, на які формула винаходу може поширюватися. Всі патенти, заявки на патент і публікації, наведені в даній заявці, повністю включені до неї за допомогою посилань, так якби кожний патент, заявка на патент і публікація були би включені в дану заявку окремо.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Застосування сполуки, яка являє собою:



2-аміно-8-етил-4-метил-6-(1H-піразол-5-іл)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он, або її окремого ізомеру, фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольовату, в комбінації з одним або більше хіміотерапевтичними агентами для лікування раку.

2. Застосування за п. 1, в якому рак вибраний з раку молочної залози, раку товстої кишки, раку прямої кишки, раку ендометрія, шлунково-кишкових карциноїдних пухлин, шлунково-кишкових стромальних пухлин, гліобластоми, гепатоцелюлярної карциноми, дрібноклітинного раку легенів, недрібноклітинного раку легенів, меланому, раку яєчників, раку шийки матки, раку підшлункової залози, карциноми передміхурової залози, гострого мієлобластного лейкозу, хронічного мієлолейкозу, неходжкінської лімфому й карциноми щитовидної залози.

3. Застосування за п. 1, в якому лікування являє собою застосування одного хіміотерапевтичного агента, і вказаний хіміотерапевтичний агент являє собою таксол.

4. Застосування за п. 1, в якому лікування являє собою застосування одного хіміотерапевтичного агента, і вказаний хіміотерапевтичний агент являє собою рапаміцин.

5. Застосування за п. 1, в якому лікування являє собою застосування одного хіміотерапевтичного агента, і вказаний хіміотерапевтичний агент являє собою карбоплатин.

6. Застосування за п. 1, в якому лікування являє собою застосування одного хіміотерапевтичного агента, і вказаний хіміотерапевтичний агент являє собою ерлотиніб.

7. Застосування за п. 1, в якому рак вибраний з карциноми передміхурової залози, недрібноклітинного раку легенів і раку молочної залози.

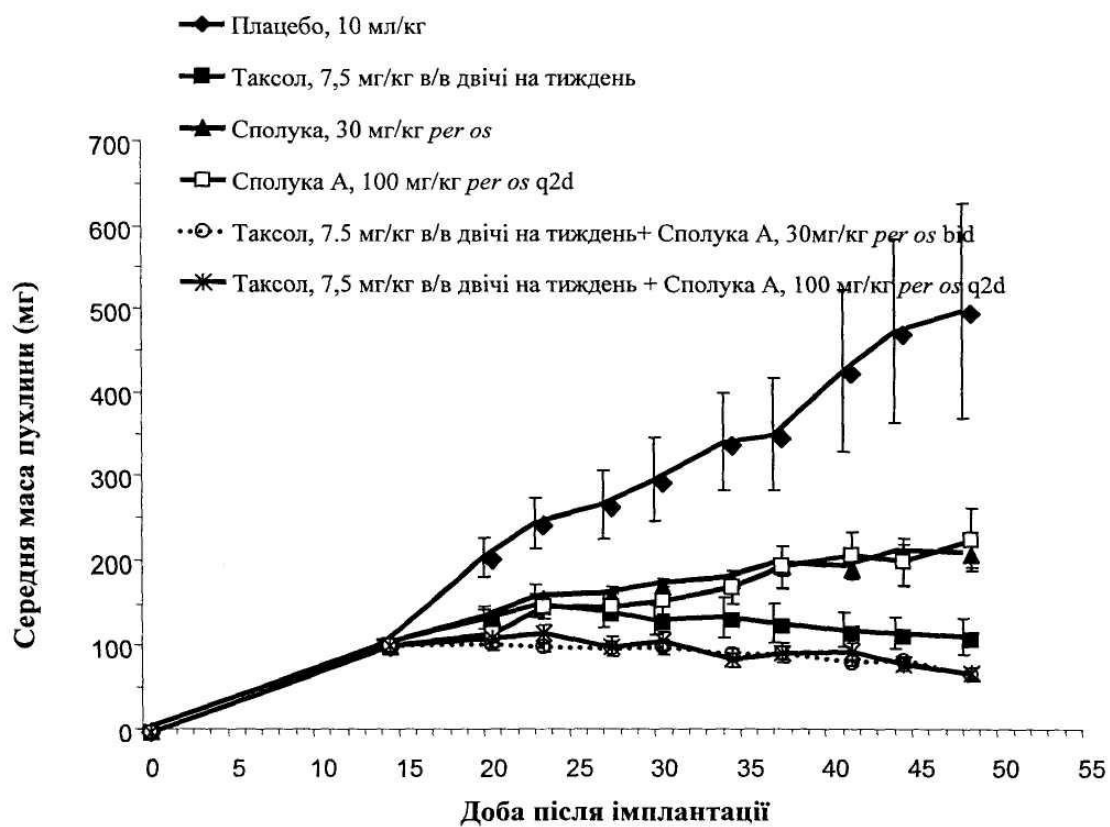
8. Застосування за п. 1, в якому вказаний хіміотерапевтичний агент являє собою таксол і рак являє собою карциному передміхурової залози.

9. Застосування за п. 1, в якому вказаний хіміотерапевтичний агент являє собою рапаміцин, і рак являє собою карциному передміхурової залози.

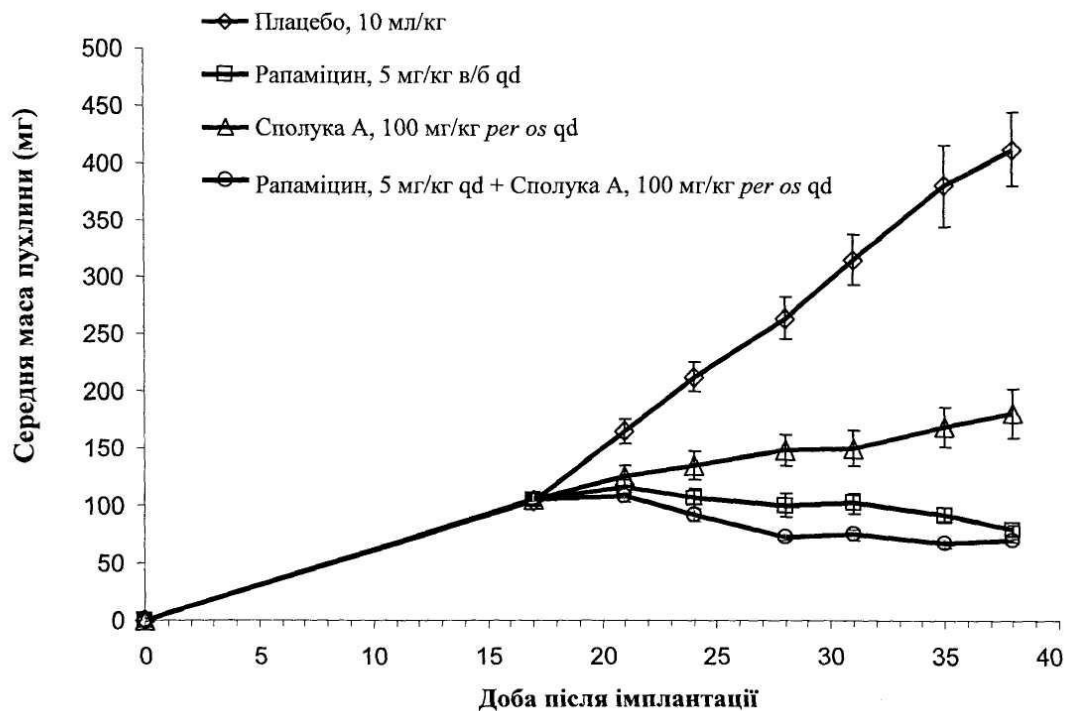
10. Застосування за п. 1, в якому вказаний хіміотерапевтичний агент являє собою карбоплатин, і рак являє собою недрібноклітинний рак легенів.

11. Застосування за п. 1, в якому вказаний хіміотерапевтичний агент являє собою ерлотиніб, і рак являє собою рак молочної залози.

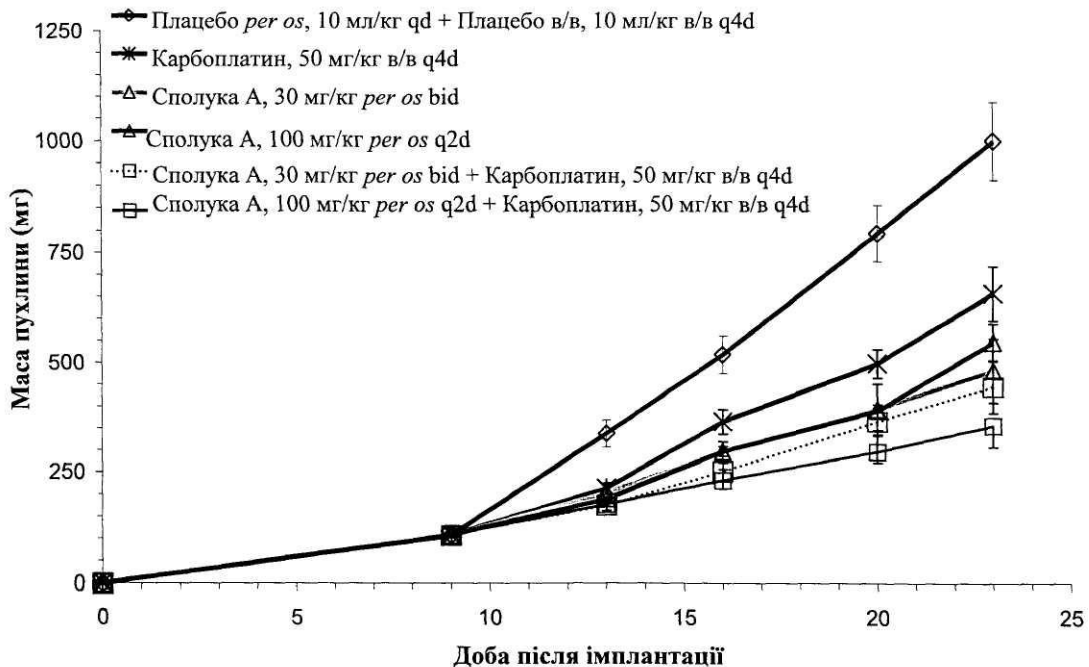
Фіг 1. Сполука А + таксол в моделі пухлинної карциноми передміхурової залози PC-3



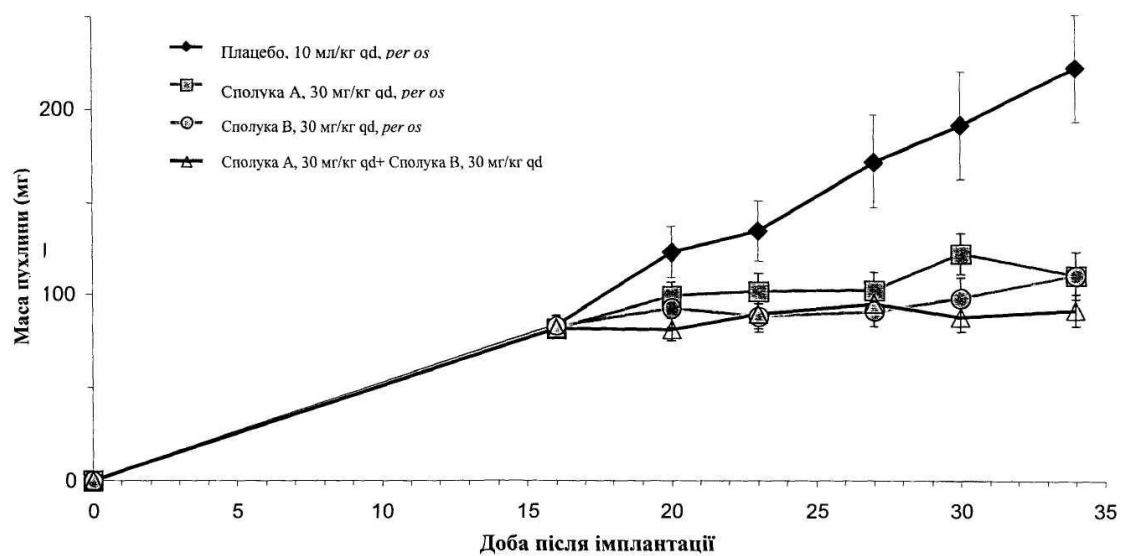
Фіг. 2. Сполука А + рапаміцин у моделі пухлини карциноми передміхурової залози PC-3



Фіг. 3. Сполука А + Карбоплатин у моделі пухлини Calu-6 NSCLC

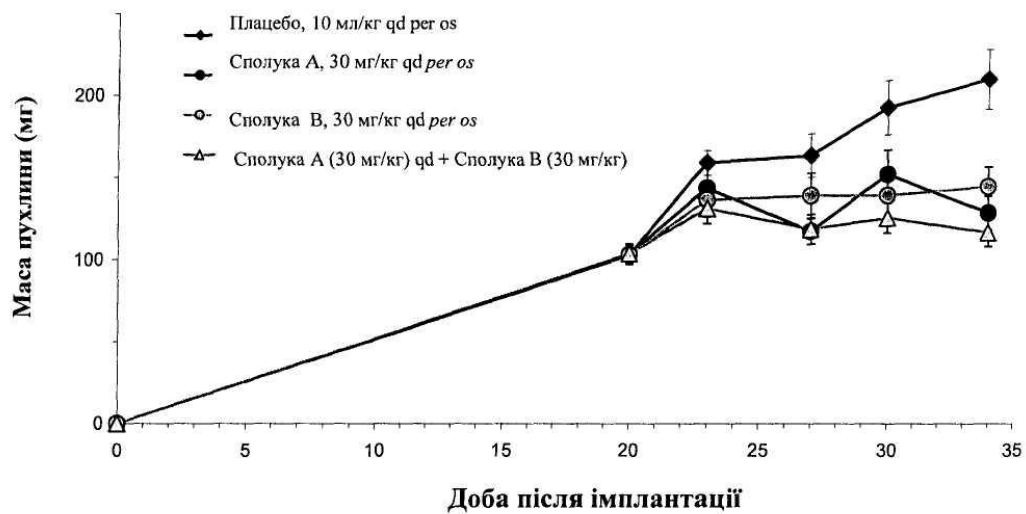


Фіг. 4а. Сполука А + Сполука В у моделі пухлини недрібноклітинного раку легенів A549



Фіг. 4b-1. Сполука А + Сполука В моделі пухлини молочної залози MCF7

(Дослідження 1)



Фіг. 4b-2. Сполука А + Сполука В моделі пухлини молочної залози MCF7

(Дослідження 2)

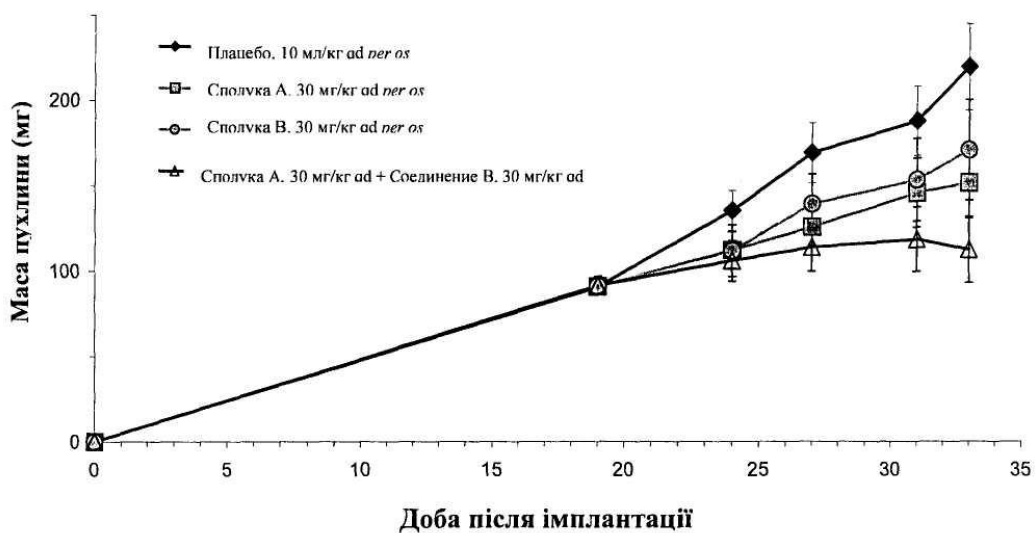


Fig. 5. Сполука А + ерлотиніб у моделі пухлини раку молочної залози MDA-MB-468

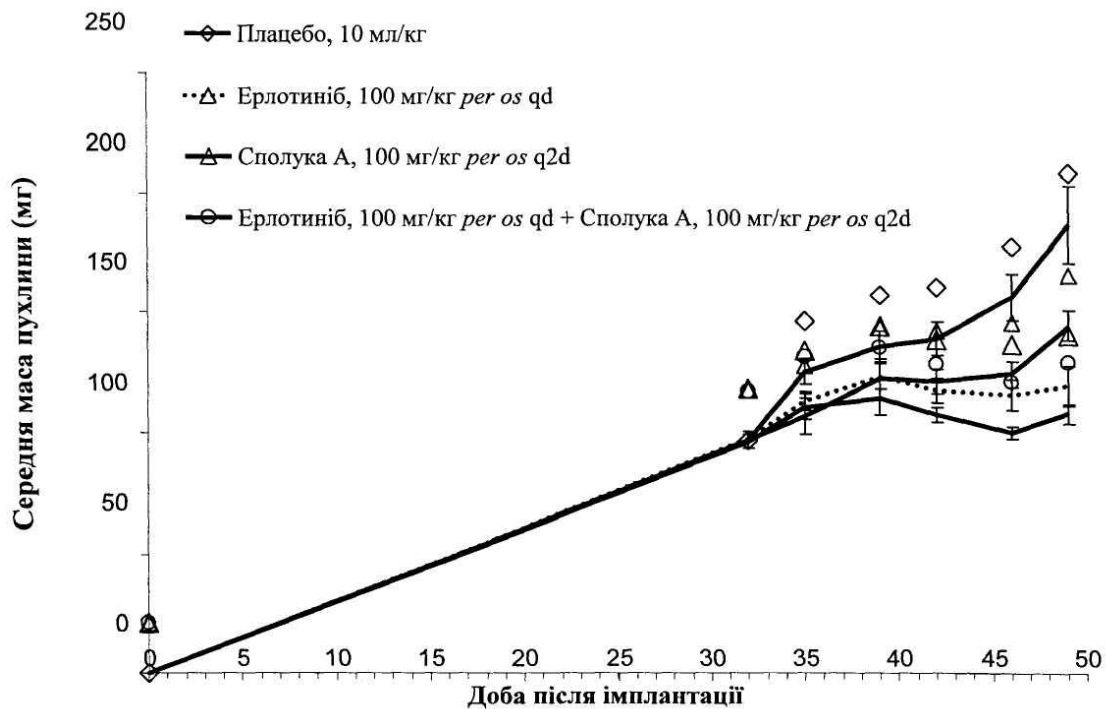
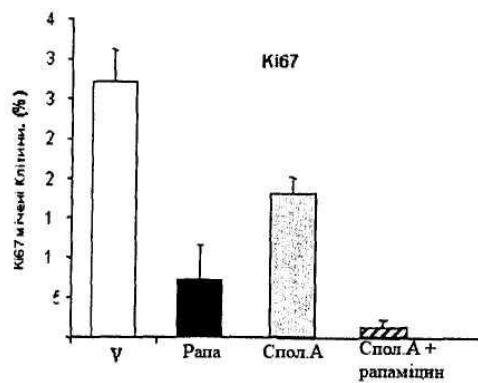
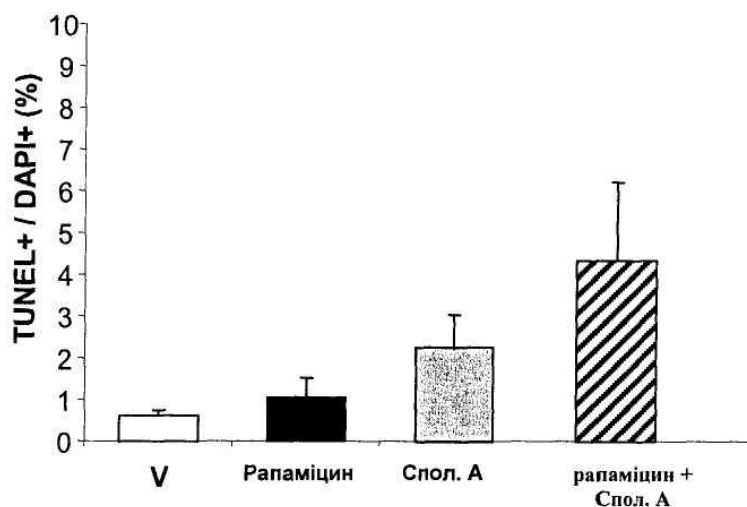


Fig. 6. Гістологічний аналіз маркерів проліферації (Ki67)



Фіг. 7. Гістологічний аналіз маркерів апоптозу (TUNEL)



Таблиця 8. Імуногістохімічний аналіз проліферації, васкуляризації й апоптозу в ксенотрансплантатах пухлин MCF7 (дослідження 1)

Група	Експресія Ki67		Аналіз TUNEL		Аналіз CD31	
	% Позитив. клітини ^a	% Зменшення ^b	% Позитив. клітини ^a	Кратність збільш. ^b	MVD ^c	% Зменшення ^b
Плацебо 1 Плацебо 2	39.4 ± 2.84	па	0.95 ± 0.45	па	43.2 ± 2.45	па
Спол. В 30 мг/кг Плацебо 2	33.7 ± 4.69	14	1.52 ± 0.60	1.6 (ns)	29.7 ± 5.13	31
Плацебо 1 Спол. А 30 мг/кг	36.4 ± 3.54	8 (ns)	1.35 ± 0.52	1.4 (ns)	29.3 ± 5.17	32
Спол. В 30 мг/кг Спол А 30 мг/кг	30.4 ± 4.34	23	1.52 ± 0.49	1.6 (ns)	33.8 ± 5.70	22

^aСередні значення ± станд. відкл.^bЗначення щодо контролю плацебо

середня щільність судин

па: не підлягає застосуванню; ns: незначно

Таблиця 9. Імуногістохімічний аналіз проліферації, васкуляризації й апоптозу в ксенотрансплантатах пухлин MCF7 (дослідження 2)

Група	Експресія Ki67		Аналіз TUNEL	
	% Позитив. клітини ^a	% Зменшення ^b	% Позитив. клітини ^a	Кратність збільш. ^b
Плацебо 1 Плацебо 2	44.5 ± 4.07	па	0.32 ± 0.19	па
Спол. В 30 мг/кг Плацебо 2	35.9 ± 5.97	19	0.51 ± 0.26	1.6 (ns)
Плацебо 1 Спол. А 30 мг/кг	38.7 ± 1.98	13	0.54 ± 0.22	1.7 (ns)
Спол. В 30 мг/кг Спол. А 30 мг/кг	28.0 ± 1.94	37	0.31 ± 0.04	1.0 (ns)

^aСередні значення ± станд. відкл.

^bЗначення щодо контролю плацебо

па: не підлягає застосуванню; ns: незначно