



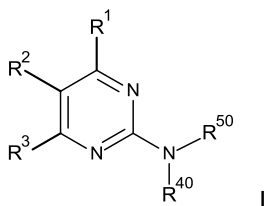
УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **99612** (13) **C2**
(51) МПК**C07D 239/42** (2006.01)**C07D 401/04** (2006.01)**C07D 403/12** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21) Номер заявки: а 2009 10381	(72) Винахідник(и): Бахджеджи Сулейман (US), Баджджалієх Уільям (US), Чень Джефф (US), Епштейн Сергєй (US), Форсайт Тімоті Патрік (US), Хойнх Тай Пхат (US), Кім Бігнг Гіу (US), Ліхі Джеймс В. (US), Лі Меттью Санг'юп (US), Льюїс Гері Л. (US), Мек Моррісон Б. (US), Манн Грейс (US), Мерлоу Чарльз К. (US), Ріджвей Брайан Хью (US), Сангаленг Джоан К. (US), Ши Сянь (US), Такеуті Крейг Стейсі (US), Ван Юн (US), Тесфай Зером (US)
(22) Дата подання заявки: 13.03.2008	(73) Власник(и): ЕКСЕЛІКСІС, ІНК., 220 East Grand Avenue, P.O. Box 511, South San Francisco, CA 94083-0511, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.09.2012	(74) Представник: Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 60/918,160, 60/962,617	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: US 2005/0009817 A1; 12.01.2005 WO 2004/099159 A1; 18.11.2004 WO 2005/033288 A2; 14.04.2005 US 6 750 214 B2; 15.06.2004
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 14.03.2007, 30.07.2007	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US, US	
(41) Публікація відомостей про заявку: 11.01.2010, Бюл.№ 1	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.09.2012, Бюл.№ 17	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ PCT/US2008/056883, 13.03.2008	

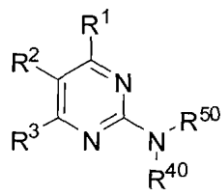
(54) ІНГІБІТОРИ ШЛЯХУ ХЕДЖХОГА**(57) Реферат:**

Даний винахід стосується сполуки формули (I)



UA 99612 C2

або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольовату або їх комбінації; а також застосування сполуки формули (I) для лікування раку.



I

Даний винахід належить до способів лікування раку за допомогою сполуки, яка модулює шлях Хеджхога і в результаті забезпечує модуляцію клітинної активності (як, наприклад, проліферація, диференціювання, програмований некроз клітини, міграція, хемоінвазія і метаболізм), тільки нею або в комбінації з протиракowymi засобами.

Білки Хеджхога (Hh) розуміють як сімейство секретованих сигнальних білків, які відповідають за утворення численних структур при ембріогенезі (J.C. Smith, *Cell*, 76, 193-196 (1994); N. Perrimon, *Cell*, 80, 517-520 (1995); C. Chiang et al., *Nature*, 83, 407 (1996); M.J. Bitgood et al., *Curr.Biol.*, 6, 296 (1996); A. Vortkamp et al., *Science*, 273, 613 (1996); C.J. Lai et al., *Development*, 121, 2349 (1995)). Під час їх біосинтезу N-кінцевий домен масою 20 кДа і C-кінцевий домен масою 25 кДа одержують після розщеплення сигнальної послідовності і автокаталітичного розщеплення. У білці природного походження N-кінцевий домен модифікований холестеринном на його C-кінці після розщеплення C-кінцевого домену (J.A. Porter et al., *Science*, 274, 255-259 (1996)). У вищих життєвих формах Hh-сімейство складається щонайменше з трьох членів, а саме sonic, indian і desert Hh (sHh, IHh, DHh; M. Fletz et al., *Development (Suppl.)*, 43-51 (1994)). Відмінності в активності білків Хеджхога, які продуковані рекомбінантно, спостерігали після продукування в прокариотах і еукаріотах (M. Hynes et al., *Neuron*, 15, 35-44 (1995) і T. Nakamura et al., *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 237, 469-485 (1997)).

Поліпшення відносно специфічності засобів, використовуваних для лікування різних станів захворювань, таких як рак, метаболічні і запальні захворювання, представляють великий інтерес внаслідок терапевтичної користі, яка повинна бути досягнута, якщо асоційовані з введенням цих засобів побічні ефекти можуть бути зменшені. Традиційно, разучі поліпшення при лікуванні раку асоціюються з ідентифікацією терапевтичних засобів, діючих за новими механізмами.

Аберантна передача сигналу шляху Хеджхога (Hh) залучена у злоякісності у людини, що охоплюють від умовно злоякісних пухлин шкіри до дуже агресивних карцином головного мозку, легені, підшлункової залози, молочної залози, простати і лімфоїдних ліній диференціювання (Rubin L.L. і Sauvage F.J., *Nat.Rev. Drug Discov.*, 5, 1026-1033 (2006)). Дисрегуляція цього шляху сприяє неконтрольованій проліферації, інвазії, метастазуванню, уникненню апоптозу і резистентності до хіміотерапії у випадку лікування за рахунок регуляції GLI-сімейства факторів транскрипції (GLI-3), які знаходяться на дистальному кінці шляху (Kasper M. et al., *Eur. J. Cancer*, 42, 437-445 (2006)). Первинний доказ того, що аберантна передача сигналу Hh грає критичну роль в стимулюванні і/або прогресуванні раку, впливає зі спостережень, що важливі компоненти регуляторного шляху є мутованими в цілому ряді злоякісних новоутворень. Вони включають мутації недостатності функції у випадку 12-трансмембранного Hh-рецептора, петчировану 1 (PTCP1) і активуючу мутації в 7-трансмембранном «GPCR-подібному» «згладженому» (SMO) білку, що спостерігаються в базальноклітинних карциномах, медулобластомах і рабдоміосаркамах (див. Johnson et al., *Science*, 272, 1668-1671 (1996); Hahn et al., *Cell*, 85, 841-851 (1996); Uden et al., *Cancer Res.*, 56, 4562-4565 (1996); і Chidambaram et al., *Cancer Res.*, 56, 4599-4601 (1996)).

Там, де спостерігається спорадична мутація недостатності функції у випадку PTCP1, під такими злоякісними новоутвореннями мають на увазі: базальноклітинні карциноми (Wolter M. et al., *Cancer Res.*, 57, 2581-2585 (1997); Reifengerger J. et al., *Cancer Res.*, 58, 1798-1803 (1998); Lam C.W. et al., *Oncogene*, 18, 833-836 (1999); Couve-Privat S. et al., *Cancer Res.*, 62, 7186-7189 (2002); Xie J. et al., *Nature*, 391, 90-92 (1998)), медулобластоми (Wolter M. et al., *Cancer Res.*, 57, 2581-2585 (1997); Raffel C. et al., *Cancer Res.*, 57, 842-845 (1997); Pietsch T. et al., *Cancer Res.*, 57, 2085-2088 (1997); Vorechovsky I. et al., *Oncogene*, 15, 361-366 (1997); Couve-Privat S. et al., *Cancer Res.*, 62, 7186-7189 (2002); Xie J. et al., *Nature*, 391, 90-92 (1998)), карциноми молочної залози (Xie J. et al., *Cancer Res.*, 57, 2369-2372 (1997)), менінгіоми (там же) і рабдоміосаркому (Calzada-Wack J. et al., *Hum. Mutat.*, 20, 233-234 (2002)).

Крім того, виявлено, що активність Hh-шляху є критичною для розвитку і метастазування цілого ряду пухлин, які не містять мутацій всередині якого-небудь з визначених компонентів шляху, включаючи пухлини підшлункової залози (Berman D. et al., *Nature*, 425, 846-851 (2003); Thayer S.P. et al., 425, 851-856 (2003); Pasca di Magliano M., *Genes Dev.*, 20, 3161-3173 (2006); і Gao J. et al., *Gene Ther.*, 13, 1587-1594 (2006)), простати (Karhadkar S.S. et al., *Nature*, 431, 707-712 (2004); Sanchez P. et al., *Proc. Natl. Acad.Sci. USA*, 101, 12561-12566 (2004); Sheng T. et al., *Mol. Cancer*, 3, 29 (2004); і Fan L. et al., *Endocrinology*, 145, 3961-3970 (2004)), травного тракту (Berman D. et al., *Nature*, 425, 846-851 (2003); Thayer S.P. et al., *Nature*, 425, 851-856 (2003); Fukaya M. et al., *Gastroenterology*, 131, 14-29 (2006); Ohta M. et al., *Cancer Res.*, 65, 10822-10829 (2005)) і дрібноклітинних карцином легень (Watkins D.N. et al., *Nature*, 422, 313-317 (2003)) і недрібноклітинних карцином легень (Yuan Z. et al., *Oncogene*, 26, 1046-1055 (2007)).

Компоненти Hh-шляху беруть участь у випадку раку стравоходу (Ma X. et al., *Int. J. Cancer*, 118, 139-148 (2006); Berman D. et al., *Nature*, 425, 846-851 (2003)) і сильно експресуються у величезній більшості (87%, n=43) резистентних до хіміотерапії зразках раку стравоходу (Sims-Mourtada J. et al., *Clin. Cancer Res.*, 12, 6565-6572 (2006)). Інші карциноми, де беруть участь Hh-шляхи, включають карциноми жовчного тракту (Berman D. et al., *Nature*, 425, 846-851 (2003)), меланому (Stecca B. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 104, 5895-5900 (2007)) і рак шлунка (Berman D. et al., *Nature*, 425, 846-851 (2003); Ma X. et al., *Carcinogenesis*, 26, 1698-1705 (2005)). Пухлини, які містять сильно проліферативні «пухлинні стовбурові клітини» і які являють собою область терапії, включають гліальноклітинні карциноми (Clement V. et al., *Curr. Biol.*, 17, 165-172 (2007)), карциноми простати (Li C., Heidt et al., *Cancer Res.*, 67, 1030-1037 (2007)), карциноми молочної залози (Liu S. et al., 66, 6063-6071 (2006)), множинні мієломи (Peacock C.D. et al., *PNAS*, 104, 4048-4053 (2007)) і карциноми ободової кишки (Ricci-Vitiani L. et al., *Nature*, 445, 111-115 (2007)).

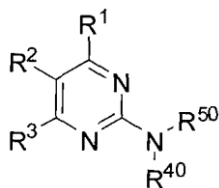
На закінчення, Hh-шлях являє собою суттєвий регулятор «ракових стовбурових клітин (CSC)», які є популяціями дискретних пухлинних клітин, що виявляють властивості найбільш посиленого виживання, самовідновлення і онкогенності (Beachy P.A. et al., *Nature*, 432, 324-331 (2004)). Показано, що активація Hh-шляху є критичною для CSC молочної залози (Liu S. et al., *Cancer Res.*, 66, 6063-6071 (2006)), центральної нервової системи (Clement V., *Curr. Biol.*, 17, 165-172 (2007)), а також у випадку гематологічних злоякісних утворень (Peacock C.D., *PNAS*, 104, 4048-4053 (2007)). Показано, що вказані клітини, згідно з деякими експериментальними контекстами, надають резистентності до використовуваної в даний час хіміотерапії (Bao S. et al., *Nature*, 444, 756-760 (2006); Dean M. et al., *Nat. Rev. Cancer*, 5, 275-284 (2005)). Тому інгібітори Hh-шляху можуть мати широку клінічну корисність відносно лікування великого ряду резистентних до хіміотерапії злоякісних утворень.

Беручи до уваги важливу роль шляху Хеджжого в біологічних процесах і станах захворювань, модулятори такого шляху є бажаними.

Нижче тільки коротко викладаються деякі аспекти даного винаходу і мають на увазі, що вони не носять обмежувального характеру. Ці аспекти і інші аспекти і варіанти здійснення описуються більш повно нижче. Всі посилання, цитовані в даному описі, цим включені у всій їх повноті за допомогою посилання. У випадку невідповідності між точним розкриттям даного винаходу і посиланнями, включеним за допомогою посилання, точне розкриття даного винаходу треба контролювати.

Композиції даного винаходу використовують для лікування захворювань, пов'язаних з аномальною або нерегулярною клітинною активністю. Стани, які можна лікувати способами і композиціями, представленими в даному описі, включають ракове захворювання. Даний винахід стосується сполук формули (I) і способів лікування вказаних захворювань шляхом введення тільки сполуки формули (I) або в комбінації з іншими протираковими засобами.

Один аспект даного винаходу стосується сполуки формули (I):



I

або її окремого ізомеру; де сполука необов'язково знаходиться у вигляді фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольвату або їх комбінації, де:

R¹ означає алкіл, циклоалкіл, феніл, гетероарил або гетероциклоалкіл, де циклоалкіл, феніл, гетероарил і гетероциклоалкіл необов'язково заміщені 1, 2 або 3 радикалами R⁶;

R² і R³ разом з піримідинілом, до якого вони приєднані, утворюють хіназолініл, необов'язково заміщений в положеннях 5, 6, 7 і 8 однією або двома групами, незалежно вибраними з алкілу, алкокси, галогену, гідрокси, гетероциклоалкілалкілокси, гетероциклоалкілу і гетероциклоалкілу, заміщеного алкілом; або

R² і R³ разом з піримідинілом, до якого вони приєднані, утворюють піридо[3,2-d]піримідиніл, піридо[4,3-d]піримідиніл, піридо[3,4-d]піримідиніл або піридо[2,3-d]піримідиніл, кожний з яких необов'язково заміщений біля атома вуглецю в положеннях 5, 6, 7 і 8 однією або двома групами, незалежно вибраними з алкілу, алкокси, галогену, гідрокси, гетероциклоалкілалкілокси, гетероциклоалкілу і гетероциклоалкілу, заміщеного алкілом; або

R^2 і R^3 разом з піримідинілом, до якого вони приєднані, утворюють 6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідиніл, 5,6,7,8-тетрагідрокіназолініл або 6,7,8,9-тетрагідро-5Н-циклопента[d]піримідиніл; або

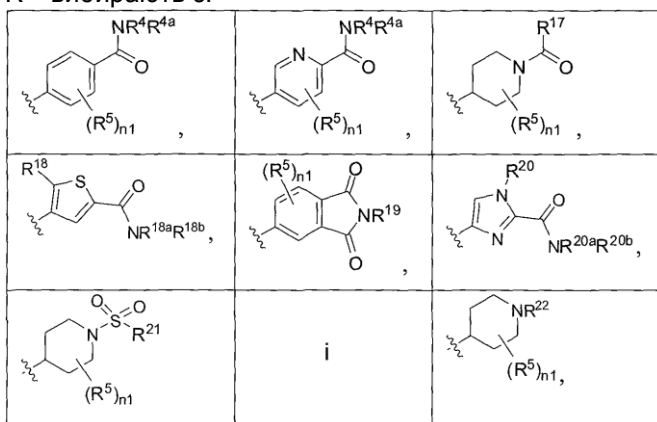
5 R^2 і R^3 разом з піримідинілом, до якого вони приєднані, утворюють 5,6,7,8-тетрагідропіридо[3,2-d]піримідиніл, 5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідиніл, 5,6,7,8-тетрагідропіридо[3,4-d]піримідиніл або 5,6,7,8-тетрагідропіридо[2,3-d]піримідиніл, кожний з яких необов'язково заміщений в положеннях 5, 6, 7 і 8 однією або двома групами, незалежно вибраними з алкілу, алкоксикарбонілу, бензилоксикарбонілу і необов'язково заміщеного фенолалкілу;

10 кожний R^6 , коли R^6 присутній, незалежно вибирають з групи, яка складається з алкілу, алкокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, галогену, галогеналкілу, галогеналкокси, галогенфенілу, амінокарбонілу, алкіламінокарбонілу, діалкіламінокарбонілу, гідроксіалкілу, алкоксикарбонілу, аміноалкілу, алкіламіноалкілу, діалкіламіноалкілу, аміноалкіламіно, алкіламіноалкіламіно, діалкіламіноалкіламіно, алкілоксіалкіламіно, гетероциклоалкілу і

15 гетероциклоалкілалкілу, де гетероциклоалкіл, або окремо, або як частина гетероциклоалкілалкілу, необов'язково заміщений алкілом або алкоксикарбонілом;

R^{40} означає водень або алкіл;

R^{50} вибирають з:



20 $n1$ дорівнює 0, 1 або 2;

кожний R^5 , коли R^5 присутній, незалежно означає алкіл, гідрокси, алкокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, галоген, нітро, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкіламіно або гетероциклоалкілалкілокси; де кожний гетероциклоалкіл, або окремо, або як частина іншої групи у випадку R^5 , незалежно, необов'язково заміщений алкілом або алкоксикарбонілом;

25 R^{4a} означає водень або алкіл;

R^4 означає гетероарил, заміщений одним R^8 і додатково заміщений 1 або 2 радикалами R^{8a} ; R^4 означає феніл, заміщений одним R^{29} і додатково заміщений 1 або 2 радикалами R^{9a} ; R^4 означає циклоалкіл, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з алкілу, гідрокси, алкокси, аміно, алкіламіно і діалкіламіно; або R^4 означає гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений алкілом або алкоксикарбонілом;

30 R^{17} означає циклоалкіл, гетероциклоалкіл (необов'язково заміщений однією або двома групами, вибраними з алкілу і алкоксикарбонілу), фенолалкіламіно, фенолалкілу або фенілу; і де кожний феніл, або окремо, або як частина групи у випадку R^{17} , заміщений 1, 2 або 3 радикалами R^{9a} ;

35 R^{18} означає водень, галоген або алкіл;

R^{18a} означає водень або алкіл;

R^{18b} означає гетероарил, заміщений 1, 2 або 3 радикалами R^{8a} , або R^{18b} означає феніл, заміщений 1, 2 або 3 радикалами R^{9a} ;

40 R^{19} означає феніл, заміщений 1, 2 або 3 радикалами R^{9a} , або R^{19} означає гетероарил, заміщений 1, 2 або 3 радикалами R^{8a} ;

R^{20} означає водень, алкіл, алкілкарбоніл, алкілсульфоніл або алкоксикарбоніл;

R^{20a} означає водень або алкіл;

R^{20b} означає гетероарил, заміщений 1, 2 або 3 радикалами R^{8a} , або R^{20b} означає феніл, заміщений 1, 2 або 3 радикалами R^{9a} ;

45 R^{21} означає феніл, заміщений 1, 2 або 3 радикалами R^{9a} , або R^{21} означає гетероарил, заміщений 1, 2 або 3 радикалами R^{8a} ; або R^{21} означає гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений алкілом або алкоксикарбонілом;

R^{22} означає феніл, заміщений 1, 2 або 3 радикалами R^{9a} , або R^{22} означає гетероарил, заміщений 1, 2 або 3 радикалами R^{8a} ;

кожний R^3 незалежно означає алкіл, циклоалкіл, фенілалкілоксіалкіл або R^{9b} ;

кожний R^{8a} незалежно означає водень, галоген або R^8 ;

5 кожний R^{9a} незалежно означає водень, R^{9b} або R^{9c} ;

R^{29} означає R^{9b} або R^{9c} , за умови, що R^{29} означає R^{9b} , коли R^1 означає гетероциклоалкіл, коли R^1 означає незаміщений феніл, і коли R^1 означає феніл, заміщений 1, 2 або 3 радикалами R^6 , незалежно вибраними з групи, яка складається з алкілу, галогену, алкокси, гідроксіалкілу, аміноалкілу і алкоксикарбонілу;

10 кожний R^{9b} , коли R^{9b} присутній, незалежно означає ціано, алкіл, заміщений одним або двома R^{11} ; аміно, алкіламіно, діалкіламіно, необов'язково заміщений гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений гетероциклоалкілалкілокси, аміноалкілокси, алкіламіноалкілокси, діалкіламіноалкілокси, необов'язково заміщений гетероарил, ціано, $-C(O)R^{14}$, $-CR^{14a}(=NR^{14b})$, $-C(=NR^{24})R^{24a}$, $-S(O)_2NR^{13}R^{13a}$, $-NR^{23}C(O)R^{23a}$ або $-C(O)NR^{12}R^{12a}$;

15 кожний R^{9c} , коли R^{9c} присутній, незалежно означає алкіл, галогеналкіл, гідроксіалкіл, галоген, гідрокси, алкокси, ціано, нітро або фенілкарбоніл;

кожний R^{11} незалежно вибирають з групи, яка складається з гідрокси, $-NR^{15}R^{15a}$, необов'язково заміщеного гетероарилу, необов'язково заміщеного гетероциклоалкілу і необов'язково заміщеного циклоалкілу;

20 R^{12} означає водень або алкіл; і R^{12a} означає водень, гідрокси, алкокси, алкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, гідроксіалкіл, необов'язково заміщений гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений гетероциклоалкілалкіл або необов'язково заміщений гетероарил; або R^{12} і R^{12a} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 групами, незалежно вибраними з алкілу, гідроксіалкілу, галогеналкілу, алкілкарбонілу, алкоксикарбонілу, необов'язково заміщеного циклоалкілу, необов'язково заміщеного циклоалкілалкілу, необов'язково заміщеного гетероарилу, необов'язково заміщеного гетероарилалкілу, необов'язково заміщеного фенілу і необов'язково заміщеного фенілалкілу;

R^{13} означає водень або алкіл;

30 R^{13a} означає алкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл або діалкіламіноалкіл;

кожний R^{14} незалежно означає водень, алкіл, гідрокси, алкокси, необов'язково заміщений гетероарилалкіл або необов'язково заміщений гетероциклоалкілалкіл;

кожний R^{14a} означає водень або алкіл; і R^{14b} означає алкокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно або необов'язково заміщений гетероциклоалкіл;

35 R^{15} означає водень, алкіл, алкоксіалкіл, гідроксіалкіл або галогеналкіл;

R^{15a} означає водень, алкіл, алкоксіалкіл, галогеналкіл, гідроксіалкіл, карбоксіалкіл, амінокарбонілалкіл, алкіламінокарбонілалкіл, діалкіламінокарбонілалкіл, необов'язково заміщений циклоалкіл або необов'язково заміщений фенілалкіл;

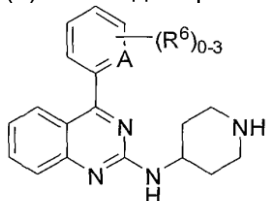
R^{23} означає водень або алкіл;

40 R^{23a} означає водень, алкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл або необов'язково заміщений гетероциклоалкілалкіл; і

R^{24} означає водень або алкіл, гідрокси або алкокси; R^{24a} означає гідрокси, алкокси, аміно, алкіламіно або діалкіламіно.

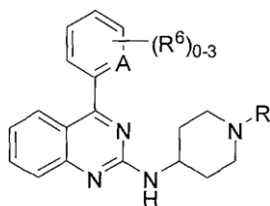
Другий аспект даного винаходу стосується способу одержання сполук формули (I), де спосіб включає:

45 (а) взаємодію проміжної сполуки формули 5 або її солі:



5

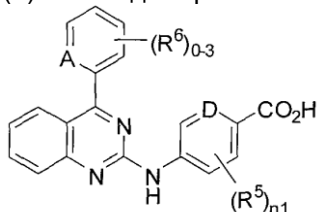
де A означає CH або N, і R^6 має значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I); з проміжною сполукою формули $R^{17}C(O)OH$, $R^{21}S(O)_2Cl$ або $R^{22}Cl$, де R^{17} , R^{21} і R^{22} мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I); з одержанням сполуки даного винаходу формули 6:



6

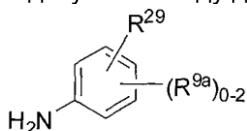
де R означає $-C(O)R^{17}$, $-S(O)_2R^{21}$ або $-R^{22}$; і необов'язково виділення окремих ізомерів; і необов'язково модифікування будь-якого з радикалів R^6 , R^{17} , R^{21} і R^{22} ; і необов'язково утворення фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольвату або їх комбінації; або

5 (b) взаємодію проміжної сполуки формули 8:



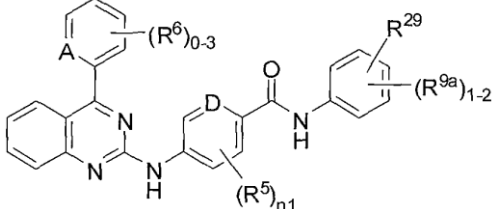
8

де A і D незалежно означають CH або N, і R^6 має значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I); з проміжною сполукою формули 9:



9

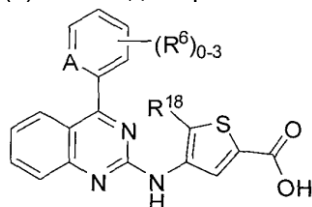
10 де R^{9a} і R^{29} мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I); з одержанням сполуки даного винаходу формули (XI):



XI

і необов'язково виділення окремих ізомерів, і необов'язково модифікування будь-якого з радикалів R^6 , R^{29} і R^{9a} ; і необов'язково утворення фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольвату або їх комбінації; або

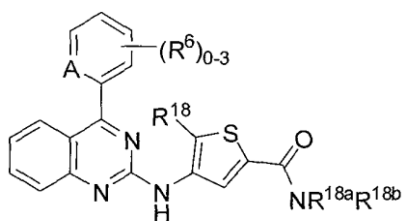
15 (c) взаємодію проміжної сполуки формули 8a:



8a

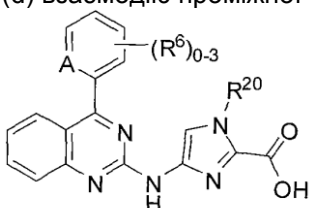
де A означає CH або N, R^6 і R^{18} мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I); з проміжною сполукою формули $NHR^{18a}R^{18b}$; з одержанням сполуки даного винаходу формули 8d:

20

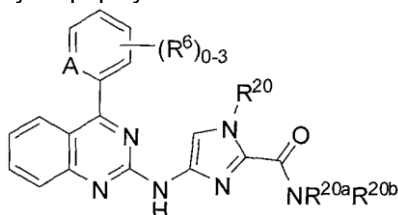
**8d**

де R^{18a} і R^{18b} мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I); і необов'язково виділення окремих ізомерів; і необов'язково модифікування будь-якого з радикалів R^6 , R^{18} і R^{18b} ; і необов'язково утворення фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольвату або їх комбінації; або

(d) взаємодію проміжної сполуки формули 8b:

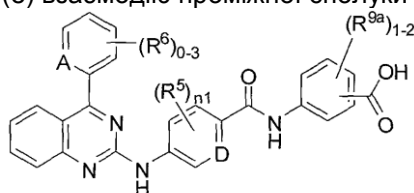
**8b**

де A означає CH або N, R^6 і R^{20} мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I); з проміжною сполукою формули $NHR^{20a}R^{20b}$; з одержанням сполуки формули 8e:

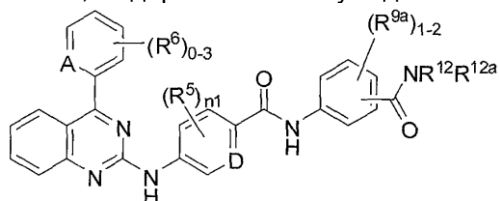
**8e**

де R^{20a} і R^{20b} мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I); і необов'язково виділення окремих ізомерів; і необов'язково модифікування будь-якого з радикалів R^6 і R^{20b} ; і необов'язково утворення фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольвату або їх комбінації; або

(e) взаємодію проміжної сполуки формули 11:

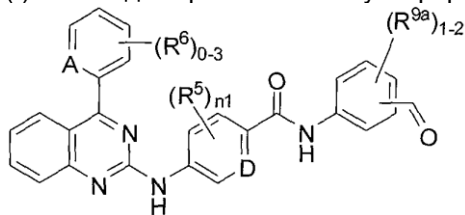
**11**

де A і D незалежно означають CH або N, і R^{9a} і R^6 мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I); з проміжною сполукою формули $NHR^{12}R^{12a}$; з одержанням сполуки даного винаходу відповідно до формули 8f:

**8f**

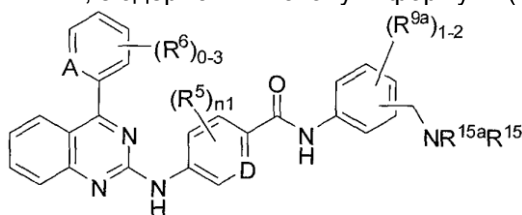
де R^{12} і R^{12a} мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I); і необов'язково виділення окремих ізомерів; і необов'язково

модифікування будь-якого з радикалів R^6 , R^{9a} і R^{12a} ; і необов'язково утворення фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольову або їх комбінації; або
(f) взаємодію проміжної сполуки формули 13:



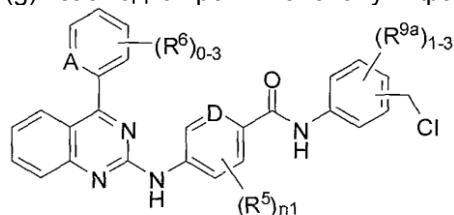
13

5 де A і D незалежно означають CH або N, і R^{9a} і R^6 мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I); з проміжною сполукою формули $NHR^{15}R^{15a}$; з одержанням сполуки формули (XII) даного винаходу:



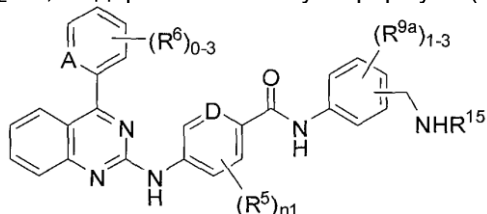
XII

10 де R^{15} і R^{15a} мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I); і необов'язково виділення окремих ізомерів; і необов'язково модифікування будь-якого з радикалів R^6 , R^{9a} і R^{15} ; і необов'язково утворення фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольову або їх комбінації; або
(g) взаємодію проміжної сполуки формули 15a:



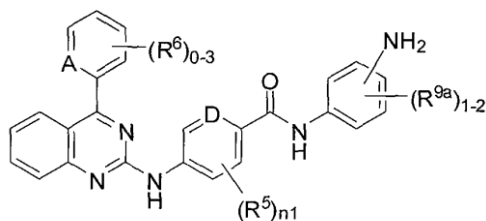
15a

15 де A і D незалежно означають CH або N, і R^{9a} і R^6 мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I); з проміжною сполукою формули NH_2R^{15} ; з одержанням сполуки формули (XIII) даного винаходу:



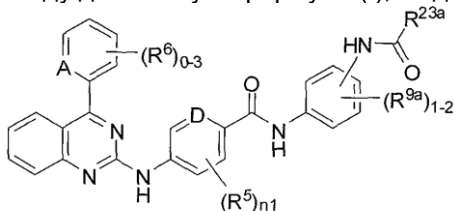
XIII

20 де R^{15} має значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I); і необов'язково виділення окремих ізомерів; і необов'язково модифікування будь-якого з радикалів R^6 , R^{9a} і R^{15} ; і необов'язково утворення фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольову або їх комбінації; або
(h) взаємодію проміжної сполуки формули 23:



23

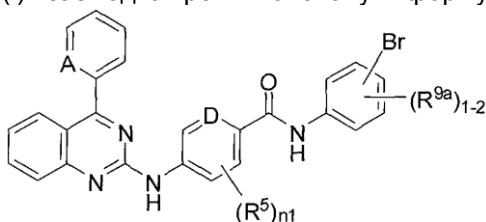
де A і D незалежно означають CH або N, і R^{9a} і R^6 мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I); з проміжною сполукою формули $R^{23a}C(O)OH$ або $R^{23a}C(O)Cl$, де R^{23a} має значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I); з одержанням сполуки формули (XIV) даного винаходу:



XIV

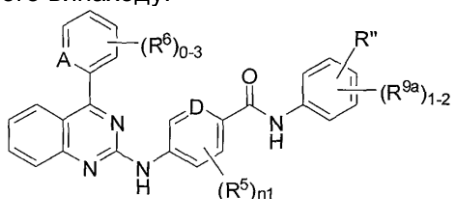
і необов'язково виділення окремих ізомерів; і необов'язково модифікування будь-якого з радикалів R^6 , R^{9a} і R^{23a} ; і необов'язково утворення фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольову або їх комбінації; або

(i) взаємодію проміжної сполуки формули 26:



26

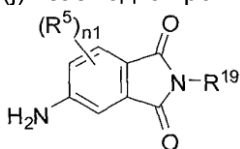
де A і D незалежно означають CH або N, і R^{9a} і R^6 мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I); з проміжною сполукою формули $R''B(OH)_2$, де R'' необов'язково заміщений гетероариллом; з одержанням сполуки формули (XV) даного винаходу:



XV

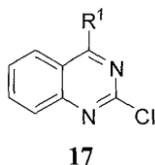
і необов'язково виділення окремих ізомерів; і необов'язково модифікування будь-якого з радикалів R^6 , R^{9a} і R'' ; і необов'язково утворення фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольову або їх комбінації; або

(j) взаємодію проміжної сполуки формули 28:

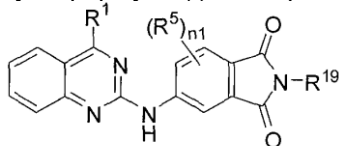


28

де R^{19} має значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I); з проміжною сполукою формули 17:



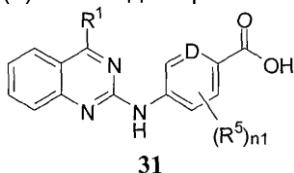
де R^1 означає феніл або гетероарил, кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2 або 3 радикалами R^6 , де R^6 має значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I); з одержанням сполуки даного винаходу формули (VII):



5

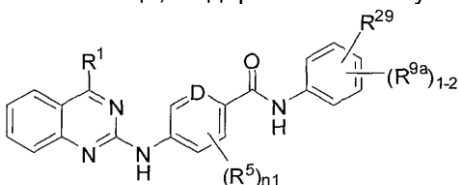
і необов'язково виділення окремих ізомерів; і необов'язково модифікування будь-якого з радикалів R^6 , R^1 і R^{19} ; і необов'язково утворення фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольвату або їх комбінації; або

(k) взаємодію проміжної сполуки формули 31:



10

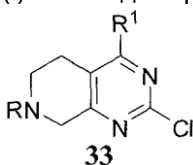
де R^1 означає циклоалкіл, і D означає CH або N; з проміжною сполукою формули 9, як визначено вище; з одержанням сполуки даного винаходу формули (XVI):



15

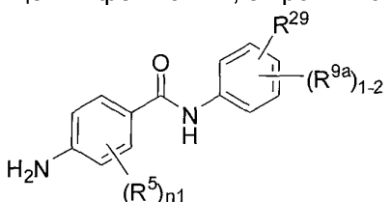
де R^{29} і R^{9a} мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I); і необов'язково виділення окремих ізомерів; і необов'язково модифікування будь-якого з радикалів R^6 , R^1 , R^{9a} і R^{29} ; і необов'язково утворення фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольвату або їх комбінації; або

(l) взаємодію проміжної сполуки формули 33:



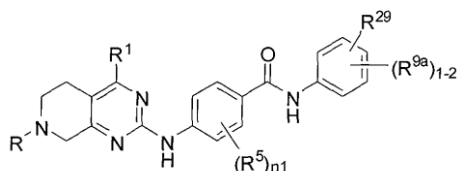
20

де R^1 означає феніл або гетероарил, кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2 або 3 радикалами R^6 , і R означає алкіл, алкоксикарбоніл, бензилоксикарбоніл і необов'язково заміщений фенілалкіл; з проміжною сполукою формули 34:



25

де R^{29} і R^{9a} мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I); з одержанням сполуки формули (XVIIa) даного винаходу:



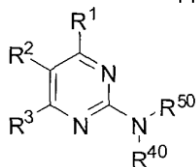
XVIIa

і необов'язково виділення окремих ізомерів; і необов'язково модифікування будь-якого з радикалів R, R⁶, R¹, R⁹ᵃ і R²⁹; і необов'язково утворення фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольову або їх комбінації.

Третій аспект даного винаходу стосується способу лікування захворювання, опосередкованого білком шляху Хеджжого, який включає введення пацієнту, що має таке захворювання, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її окремого ізомеру; де сполука необов'язково знаходиться у вигляді фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольову або їх комбінації, і, необов'язково, з фармацевтично прийнятним носієм, ексципієнтом або розріджувачем.

Четвертий аспект даного винаходу стосується способу лікування захворювання, опосередкованого білком шляху Хеджжого, який включає введення пацієнту, що має таке захворювання, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її окремого ізомеру; де дана сполука необов'язково знаходиться у вигляді фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольову або їх комбінації, і, необов'язково, з фармацевтично прийнятним носієм, ексципієнтом або розріджувачем, в комбінації з протираковим засобом.

П'ятий аспект даного винаходу стосується сполуки формули (XX):



XX

або її окремого ізомеру; де сполука необов'язково знаходиться у вигляді фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольову або їх комбінації, де:

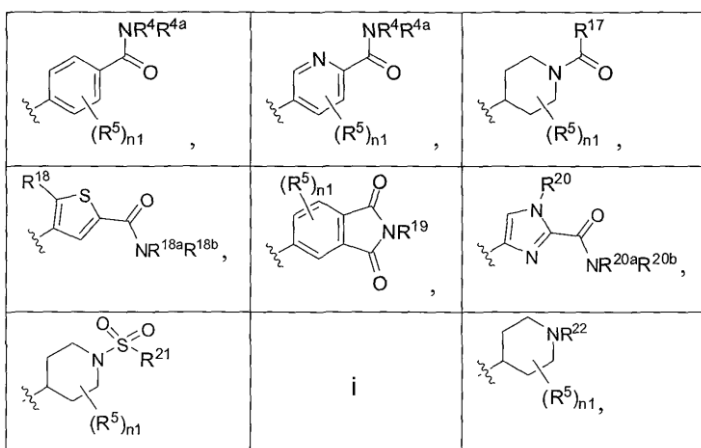
R¹ означає алкіл, циклоалкіл, феніл, гетероарил або гетероциклоалкіл, де циклоалкіл, феніл, гетероарил і гетероциклоалкіл, незалежно, необов'язково заміщені 1, 2 або 3 радикалами R⁶;

R² і R³ разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють феніл; де феніл необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з алкілу, алкокси, галогену, гідрокси, гетероциклоалкілалкілокси і гетероциклоалкілу, який необов'язково заміщений алкілом;

кожний R⁶, де R⁶ присутній, незалежно вибирають з групи, яка складається з алкілу, алкокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, аміноалкілу, алкіламіноалкілу, діалкіламіноалкілу, аміноалкіламіно, алкіламіноалкіламіно, діалкіламіноалкіламіно, алкілоксіалкіламіно, галогену, галогеналкілу, галогеналкокси, галогенфенілу, амінокарбонілу, алкіламінокарбонілу, діалкіламінокарбонілу, алкоксикарбонілу і гетероциклоалкілалкілу, де гетероциклоалкіл необов'язково заміщений алкілом або алкоксикарбонілом;

R⁴⁰ означає водень або алкіл;

R⁵⁰ вибирають з:



R^4 означає гетероарил, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 радикалами R^8 ; феніл, заміщений R^9 і необов'язково додатково заміщений 1 або 2 радикалами R^{9a} ; циклоалкіл або гетероциклоалкіл, де циклоалкіл необов'язково заміщений алкілом, гідрокси, алкокси, аміно, алкіламіно або діалкіламіно, і де гетероциклоалкіл необов'язково заміщений алкілом або алкоксикарбонілом;

R^{4a} означає водень або алкіл;

$n1$ дорівнює 0, 1 або 2;

кожний R^5 , коли R^5 присутній, означає алкіл, гідрокси, алкокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, галоген, нітро, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкіламіно або гетероциклоалкілалкілокси; де кожний гетероциклоалкіл, або окремо, або як частина іншої групи у випадку R^5 , незалежно, необов'язково заміщений алкілом або алкоксикарбонілом;

R^{17} означає фенілалкіламіно, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений алкілом або алкоксикарбонілом, фенілалкіл або феніл; і де кожний феніл, або окремо, або як частина групи у випадку R^{17} , необов'язково заміщений 1, 2 або 3 радикалами R^9 ;

R^{18} означає водень, галоген або алкіл;

R^{18a} означає водень або алкіл;

R^{18b} означає гетероарил, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 радикалами R^8 , або R^{18b} означає феніл, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 радикалами R^9 ;

R^{19} означає феніл, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 радикалами R^9 , або R^{19} означає гетероарил, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 радикалами R^8 ;

R^{20} означає водень, алкіл, алкілкарбоніл, алкілсульфоніл або алкоксикарбоніл;

R^{20a} означає водень або алкіл;

R^{20b} означає феніл, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 радикалами R^9 ;

R^{21} означає феніл, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 радикалами R^9 , або R^{21} означає гетероарил, необов'язково заміщений 1-3 радикалами R^8 ; або R^{21} означає гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений алкілом або алкоксикарбонілом;

R^{22} означає феніл, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 радикалами R^9 , або гетероарил, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 радикалами R^8 ;

кожний R^8 , коли R^8 присутній, незалежно вибирають з групи, яка складається з алкілу, циклоалкілу, гідроксіалкілу і фенілалкілоксіалкілу;

кожний R^9 , коли R^9 присутній, незалежно означає галоген, алкокси, алкіл, необов'язково заміщений одним або двома R^{11} , необов'язково заміщений фенілкарбоніл, гідрокси, гідроксіалкіл, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, необов'язково заміщений гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений гетероциклоалкілалкілокси, аміноалкілокси, алкіламіноалкілокси, діалкіламіноалкілокси, необов'язково заміщений гетероарил, нітро, ціано, $-C(O)R^{14}$, $-C(NR^{14a})R^{14b}$, $-S(O)_2NR^{13}$, $-NR^{16}C(O)R^{16a}$ або $-C(O)NR^{12}R^{12a}$; де

кожний R^{11} , коли R^{11} присутній, незалежно вибирають з групи, яка складається з гідрокси, $-NR^{15}R^{15a}$, необов'язково заміщеного гетероарилу, необов'язково заміщеного гетероциклоалкілу і необов'язково заміщеного циклоалкілу;

R^{15} означає водень, алкіл, алкоксіалкіл, гідроксіалкіл або галогеналкіл;

R^{15a} означає водень, алкіл, алкоксіалкіл, галогеналкіл, гідроксіалкіл, карбоксіалкіл, амінокарбоніл, алкіламінокарбоніл, діалкіламінокарбоніл, необов'язково заміщений циклоалкіл або необов'язково заміщений фенілалкіл;

R^{12} означає водень або алкіл; і R^{12a} означає водень, гідрокси, алкокси, алкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, гідроксіалкіл, необов'язково заміщений гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений гетероциклоалкілалкіл або необов'язково заміщений гетероарил; або

R^{12} і R^{12a} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 групами, незалежно вибраними з алкілу, гідроксіалкілу, галогеналкілу, алкілкарбонілу, алкоксикарбонілу, необов'язково заміщеного циклоалкілалкілу, необов'язково заміщеного гетероарилу, необов'язково заміщеного гетероарилалкілу і

5 необов'язково заміщеного фенілалкілу;

R^{13} означає водень або алкіл;

R^{13a} означає алкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл або діалкіламіноалкіл;

кожний R^{14} незалежно означає водень, алкіл, гідрокси, алкокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, необов'язково заміщений гетероарилалкіл або необов'язково заміщений

10 гетероциклоалкілалкіл;

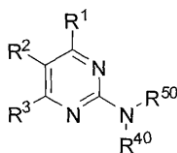
кожний R^{14a} означає водень, алкіл, гідрокси, алкокси або необов'язково заміщений гетероциклоалкіл; R^{14b} означає алкокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно або необов'язково заміщений гетероциклоалкіл;

R^{16} означає водень або алкіл;

15 R^{16a} означає водень, алкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл або необов'язково заміщений гетероциклоалкілалкіл; і

R^{9a} означає R^9 .

Шостий аспект даного винаходу стосується сполуки формули (XXI):



XXI

20 або її окремого ізомеру; де дана сполука необов'язково знаходиться у вигляді фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольвату або їх комбінації, де:

R^1 означає алкіл, циклоалкіл, феніл, гетероарил або гетероциклоалкіл, де циклоалкіл, феніл, гетероарил і гетероциклоалкіл, незалежно, необов'язково заміщені 1, 2 або 3

радикалами R^6 ;

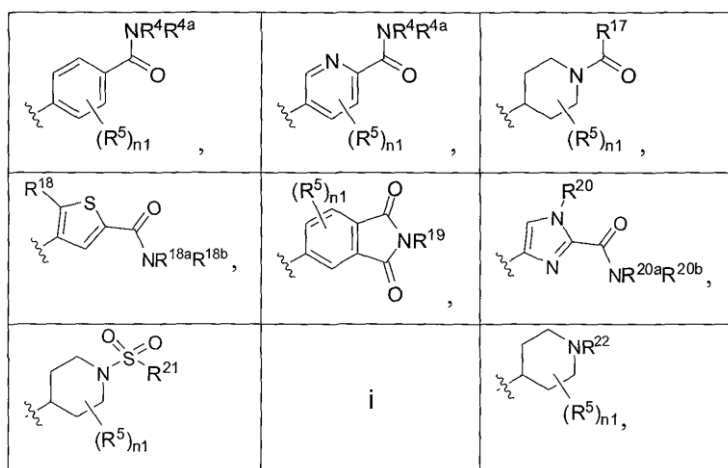
25 R^2 і R^3 разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють бензогрупу, необов'язково заміщену однією або двома групами, незалежно вибраними з алкілу, алкокси, галогену, гідрокси, гетероциклоалкілалкілокси, гетероциклоалкілу і гетероциклоалкілу, заміщеного алкілом; або R^2 і R^3 разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють піридогрупу, необов'язково заміщену однією або двома групами, незалежно вибраними з алкілу, алкокси, галогену, гідрокси, гетероциклоалкілалкілокси, гетероциклоалкілу і гетероциклоалкілу, заміщеного алкілом; або R^2 і R^3 разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють піперидиногрупу, необов'язково заміщену однією або двома групами, незалежно вибраними з алкілу, алкоксикарбонілу, бензилоксикарбонілу або фенілалкілу;

30 кожний R^6 , коли R^6 присутній, незалежно вибирають з групи, яка складається з алкілу, алкокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, галогену, галогеналкілу, галогеналкокси, галогенфенілу, амінокарбонілу, алкіламінокарбонілу, діалкіламінокарбонілу, гідроксіалкілу, алкоксикарбонілу, аміноалкілу, алкіламіноалкілу, діалкіламіноалкілу, аміноалкіламіно, алкіламіноалкіламіно, діалкіламіноалкіламіно, алкілоксіалкіламіно, гетероциклоалкілу і гетероциклоалкілалкілу, де гетероциклоалкіл, або окремо, або як частина

40 гетероциклоалкілалкілу, необов'язково заміщений алкілом або алкоксикарбонілом;

R^{40} означає водень або алкіл;

R^{50} вибирають з:



n_1 дорівнює 0, 1 або 2;

кожний R^5 , коли R^5 присутній, означає алкіл, гідрокси, алкокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, галоген, нітро, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкіламіно або гетероциклоалкілалкілокси; де кожний гетероциклоалкіл, або окремо, або як частина іншої групи у випадку R^5 , незалежно, необов'язково заміщений алкілом або алкоксикарбонілом;

R^{4a} означає водень або алкіл;

R^4 означає гетероарил, заміщений одним R^8 і додатково заміщений 1 або 2 радикалами R^{8a} . R^4 означає феніл, заміщений одним R^{29} і додатково заміщений 1 або 2 радикалами R^{9a} ; R^4 означає циклоалкіл, необов'язково заміщений алкілом, гідрокси, алкокси, аміно, алкіламіно або діалкіламіно; або R^4 означає гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений алкілом або алкоксикарбонілом;

R^{17} означає циклоалкіл, гетероциклоалкіл (необов'язково заміщений алкілом або алкоксикарбонілом), фенілалкіламіно, фенілалкіл або феніл; і де кожний феніл, або окремо, або як частина групи у випадку R^{17} , заміщений 1, 2 або 3 радикалами R^{9a} ;

R^{18} означає водень, галоген або алкіл;

R^{18a} означає водень або алкіл;

R^{18b} означає гетероарил, заміщений 1, 2 або 3 радикалами R^{8a} , або R^{18b} означає феніл, заміщений 1, 2 або 3 радикалами R^{9a} ;

R^{19} означає феніл, заміщений 1, 2 або 3 радикалами R^{9a} , або R^{19} означає гетероарил, заміщений 1, 2 або 3 радикалами R^{8a} ;

R^{20} означає водень, алкіл, алкілкарбоніл, алкілсульфоніл або алкоксикарбоніл;

R^{20a} означає водень або алкіл;

R^{20b} означає феніл, заміщений 1, 2 або 3 радикалами R^{9a} ;

R^{21} означає феніл, заміщений 1, 2 або 3 радикалами R^{9a} , або R^{21} означає гетероарил, заміщений 1, 2 або 3 радикалами R^{8a} ; або R^{21} означає гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений алкілом або алкоксикарбонілом;

R^{22} означає феніл, заміщений 1, 2 або 3 радикалами R^{9a} , або R^{22} означає гетероарил, заміщений 1, 2 або 3 радикалами R^{8a} ;

кожний R^6 незалежно означає алкіл, циклоалкіл, фенілалкілоксиалкіл або R^{9b} ;

кожний R^{8a} незалежно означає водень, галоген або R^8 ;

кожний R^{9a} незалежно означає водень, R^{9b} або R^{9c} ;

R^{29} означає R^{9b} або R^{9c} ; за умови, що, коли R^1 означає незаміщений феніл або коли R^1 означає феніл, заміщений 1, 2 або 3 радикалами R^6 , незалежно вибраними з групи, яка складається з алкілу, галогену, алкокси, гідроксіалкілу, аміноалкілу і алкоксикарбонілу; тоді R^{29} означає R^{9b} ;

кожний R^{9b} , коли R^{9b} присутній, незалежно означає алкіл, заміщений одним або двома R^{11} ; аміно, алкіламіно, діалкіламіно, необов'язково заміщений гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений гетероциклоалкілалкілокси, аміноалкілокси, алкіламіноалкілокси, діалкіламіноалкілокси, необов'язково заміщений гетероарил, ціано, $-C(O)R^{14}$, $-CR^{14a}(=NR^{14b})$, $-C(=NR^{24})R^{24a}$, $-S(O)_2NR^{13}R^{13a}$, $-NR^{23}C(O)R^{23a}$ або $-C(O)NR^{12}R^{12a}$;

кожний R^{9c} , коли R^{9c} присутній, незалежно означає галоген, гідрокси, алкокси, нітро, алкіл, галогеналкіл, фенілкарбоніл або $-NR^{16}C(O)R^{16a}$;

кожний R^{11} незалежно вибирають з групи, що складається з гідрокси, $-NR^{15}R^{15a}$, необов'язково заміщеного гетероарилу, необов'язково заміщеного гетероциклоалкілу і необов'язково заміщеного циклоалкілу;

R^{12} означає водень або алкіл; і R^{12a} означає водень, гідрокси, алкокси, алкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, гідроксіалкіл, необов'язково заміщений гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений гетероциклоалкілалкіл або необов'язково заміщений гетероарил; або R^{12} і R^{12a} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 групами, незалежно вибраними з алкілу, гідроксіалкілу, галогеналкілу, алкілкарбонілу, алкоксикарбонілу, необов'язково заміщеного циклоалкілалкілу, необов'язково заміщеного гетероарилу, необов'язково заміщеного гетероарилалкілу і необов'язково заміщеного фенілалкілу;

R^{13} означає водень або алкіл;

R^{13a} означає алкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл або діалкіламіноалкіл;

кожний R^{14} незалежно означає водень, алкіл, гідрокси, алкокси, необов'язково заміщений гетероарилалкіл або необов'язково заміщений гетероциклоалкілалкіл;

кожний R^{14a} означає водень або алкіл; і R^{14b} означає алкокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно або необов'язково заміщений гетероциклоалкіл;

R^{15} означає водень, алкіл, алкоксіалкіл, гідроксіалкіл або галогеналкіл;

R^{15a} означає водень, алкіл, алкоксіалкіл, галогеналкіл, гідроксіалкіл, карбоксіалкіл, амінокарбонілалкіл, алкіламінокарбонілалкіл, діалкіламінокарбонілалкіл, необов'язково заміщений циклоалкіл або необов'язково заміщений фенілалкіл;

R^{16} означає водень або алкіл;

R^{16a} означає водень, алкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл або необов'язково заміщений гетероциклоалкілалкіл;

R^{23} означає водень або алкіл; і R^{23a} означає аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл або необов'язково заміщений гетероциклоалкілалкіл; і

R^{24} означає водень або алкіл, гідрокси або алкокси; R^{24a} означає гідрокси, алкокси, аміно, алкіламіно або діалкіламіно.

Подальший опис являє собою деяку кількість варіантів здійснення сполук даного винаходу. У кожному випадку, варіант здійснення включає як перераховані сполуки, так і їх окремі ізомери, а також фармацевтично прийнятні солі, гідрати, сольвати або їх комбінації.

У одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де R^{40} означає водень, і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де R^2 і R^3 разом з піримідинілом, до якого вони приєднані, утворюють хіназолініл, необов'язково заміщений в положеннях 5, 6, 7 і 8 однією або двома групами, незалежно вибраними з алкілу, алкокси, галогену, гідрокси, гетероциклоалкілалкілокси, гетероциклоалкілу і гетероциклоалкілу, заміщеного алкілом; і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I). У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де R^2 і R^3 разом з піримідинілом, до якого вони приєднані, утворюють хіназолініл, необов'язково заміщений в положеннях 5, 6, 7 і 8 однією групою, вибраною з метилу, хлору, метокси, 4-метилпіперазиніл-1-ілу і 3-(морфолін-4-іл)пропілокси; і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I). У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де R^2 і R^3 разом з піримідинілом, до якого вони приєднані, утворюють хіназолініл, який є незаміщеним в положенні 5, 6, 7 або 8 хлором; і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I). У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де R^2 і R^3 разом з піримідинілом, до якого вони приєднані, утворюють хіназолініл, який є незаміщеним в положенні 5, 6, 7 або 8; і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де R^2 і R^3 разом з піримідинілом, до якого вони приєднані, утворюють піридо[3,2-d]піримідиніл, піридо[4,3-d]піримідиніл, піридо[3,4-d]піримідиніл або піридо[2,3-d]піримідиніл, кожний з яких необов'язково заміщений по атому вуглецю в положеннях 5, 6, 7 і 8 однією або двома групами, незалежно вибраними з алкілу, алкокси, галогену, гідрокси, гетероциклоалкілалкілокси, гетероциклоалкілу і гетероциклоалкілу, заміщеного фенілом; і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I). У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де R^2 і R^3 разом з піримідинілом, до якого вони приєднані, утворюють піридо[2,3-d]піримідиніл, який є незаміщеним в положенні 5, 6, 7 або 8; і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

5

10

35

40

45

55

піперидиніл, необов'язково заміщений алкілом, або R¹ означає морфолініл, і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I). У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де R¹ означає N-метилпіперидин-4-іл або морфолін-4-іл, і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де R¹ означає циклоалкіл, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 радикалами R⁶, де R⁶ і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I). У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де R¹ означає циклопропіл або циклогексил, і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I). У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де R¹ означає циклопропіл, і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де R^1 означає феніл, необов'язково заміщених 1, 2 або 3 радикалами R^6 , де R^6 і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де R^1 означає незаміщений феніл або феніл, заміщений одним, двома або трьома радикалами R^6 , де кожний R^6 незалежно означає галоген або алкокси; і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I). У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де R^1 означає незаміщений феніл або феніл, заміщений одним або двома радикалами R^6 , вибраними з фтору, хлору, броду і метокси; і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I). У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де R^1 означає феніл, 2-фторфеніл, 3-фторфеніл, 4-фторфеніл, 2-хлорфеніл, 3-хлорфеніл, 4-хлорфеніл, 2-бромфеніл, 3-бромфеніл, 4-бромфеніл, 2,6-дифторфеніл, 2,4-дифторфеніл, 3,5-дифторфеніл, 2,3-дихлорфеніл, 2,4-дихлорфеніл, 3,4-дихлорфеніл, 2,5-дихлорфеніл, 3,5-дихлорфеніл, 2-метоксифеніл, 3-метоксифеніл або 4-метоксифеніл; і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I). У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де R^1 означає незаміщений феніл, і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

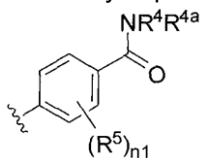
У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де R¹ означає феніл, заміщений одним, двома або трьома радикалами R⁶, де кожний R⁶ незалежно означає галогеналкокси, алкіламіноалкіл або діалкіламіноалкіл; і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I). У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де R¹ означає феніл, заміщений одним або двома радикалами R⁶, вибраними з трифторметокси і N,N-диметиламінометилу; і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I). У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де R означає 4-трифторметоксифеніл, 3-(N,N-диметиламінометил)феніл або 4-(N,N-диметиламінометил)феніл, і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де R¹ означає феніл, заміщений одним або двома радикалами R⁶, де кожний R⁶ незалежно означає аміно, алкіламіно, діалкіламіно, амінокарбоніл, алкіламінокарбоніл, діалкіламінокарбоніл, гетероциклоалкілалкіл, необов'язково заміщений алкілом або алкоксикарбонілом, аміноалкіламіно, алкіламіноалкіламіно або діалкіламіноалкіламіно; і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I). У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де R¹ означає феніл, заміщений одним або двома радикалами R⁶, вибраними з аміно, метиламіно, диметиламіно, ізопропіламіно, ізобутиламіно, амінокарбонілу, метиламінокарбонілу, диметиламінокарбонілу, морфолін-4-метилу, 4-метилпіперазин-1-ілметилу або 3-(N,N-диметиламіно)пропіламіно; і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I). У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де R¹ означає 4-метиламінофеніл, 4-ізопропіламінофеніл, 4-ізобутиламінофеніл, 4-диметиламінофеніл, 3-(диметиламінокарбоніл)феніл, 4-(амінокарбоніл)феніл, 3-(морфолін-4-метил)феніл, 4-(морфолін-4-метил)феніл, 3-(4-метилпіперазин-1-ілметил)феніл або 4-(4-метилпіперазин-1-ілметил)феніл; і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де n_1 дорівнює 0 або 1; і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I). У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де n_1 дорівнює 0 або 1; і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

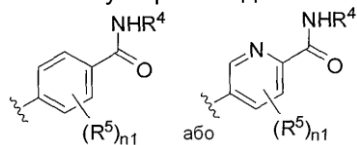
У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де кожний R^5 , коли R^5 присутній, незалежно означає алкіл, алкокси, аміно, галоген, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкіламіно або гетероциклоалкілалкілокси, де кожний гетероциклоалкіл, або окремо, або як частина іншої групи в R^5 , незалежно, необов'язково заміщений алкілом або алкоксикарбонілом; і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I). У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де n_1 дорівнює 1, і R^5 означає алкіл, метокси, аміно, галоген, морфолінілетилокси, піролідинілетилокси, N-метилпіперазиніл або N-метилпіперидиніламіно; і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I). У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де n_1 дорівнює 1, і R^5 означає галоген, алкіл або аміно; і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I). У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де n_1 дорівнює 1, і R^5 означає бром, хлор, фтор, метил або аміно; і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де R^{50} означає



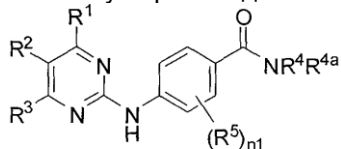
де R^4 , R^{4a} , R^5 , n_1 і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де R^{50} означає



і R^4 , R^5 і n_1 мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (Ia):



Ia

де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{4a} , R^5 і n_1 мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (Ia), де R^4 означає циклоалкіл, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з алкілу, гідрокси, алкокси, аміно, алкіламіно і діалкіламіно; n_1 дорівнює 0 або 1; і R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^{4a} і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I). У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (Ia), де n_1 дорівнює 0 або 1; R^5 , коли R^5 присутній, означає галоген або алкіл; R^{4a} означає водень; R^4 означає циклопропіл; і R^1 , R^2 , R^3 і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (Ia), де R^4 означає циклоалкіл; n_1 дорівнює 0; R^{4a} означає водень; R^2 і R^3 разом з піримідинілом, до якого вони приєднані, утворюють хіназолініл, необов'язково заміщений в положенні 5, 6, 7 або 8 однією групою, вибраною з галогену і алкілу; і R^1 , R^5 і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (Ia), де R^4 означає циклоалкіл; n_1 дорівнює 0; R^{4a} означає водень; R^2 і R^3 разом з піримідинілом, до якого вони приєднані, утворюють хіназолініл, який є незаміщеним в положенні 5, 6, 7 або 8; і R^1 , R^5 і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (Ia), де R^4 означає гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений алкілом або алкоксикарбонілом; R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^{4a} , n_1 і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I). У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (Ia), де n_1 дорівнює 0 або 1; R^5 , коли R^5 присутній, означає галоген або алкіл; R^{4a} означає водень; R^4 означає піролідініл, необов'язково заміщений алкілом; і R^1 , R^2 , R^3 і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I). У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (Ia), де n_1 дорівнює 0; R^{4a} означає водень; R^4 означає 4-метилпіролідініл; R^1 , R^2 , R^3 і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (Ia), де R^4 означає гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений алкілом або алкоксикарбонілом; n_1 дорівнює 0; R^{4a} означає водень; R^2 і R^3 разом з піримідинілом, до якого вони приєднані, утворюють хіназолініл, необов'язково заміщений в положенні 5, 6, 7 або 8 однією групою, вибраною з галогену і алкілу; і R^1 і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (Ia), де R^4 означає гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений алкілом або алкоксикарбонілом; n_1 дорівнює 0; R^{4a} означає водень; R^2 і R^3 разом з піримідинілом, до якого вони приєднані, утворюють хіназолініл, який є незаміщеним в положенні 5, 6, 7 або 8; і R^1 і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (Ia), де R^4 означає гетероарил, заміщений одним R^8 і додатково заміщений 1 або 2 радикалами R^{8a} , або R^4 означає феніл, заміщений R^{29} і додатково заміщений 1 або 2 радикалами R^{8a} ; і R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^{4a} , n_1 і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (Ia), де R^4 означає гетероарил, заміщений одним R^8 і додатково заміщений 1 або 2 радикалами R^{8a} ; і R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^{4a} , n_1 і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (Ia), де R^4 означає гетероарил, заміщений одним R^8 і додатково заміщений 1 або 2 радикалами R^{8a} ; n_1 дорівнює 0 або 1; і R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^{4a} і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I). У іншому варіанті здійснення R^{4a} означає водень; n_1 дорівнює 0; і R^4 означає гетероарил, заміщений одним R^8 і додатково заміщений одним або двома радикалами R^{8a} ; R^8 незалежно вибирають з алкілу, циклоалкілу, фенілалкилоксиалкілу і R^{9b} , де R^{9b} має значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I); кожний R^{8a} незалежно означає водень або алкіл; і R^1 , R^2 , R^3 і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I). У іншому варіанті здійснення R^{4a} означає водень; n_1 дорівнює 0; і R^4 означає гетероарил, заміщений одним R^8 і додатково заміщений одним або двома радикалами R^{8a} ; R^8 незалежно вибирають з алкілу, циклоалкілу, фенілалкилоксиалкілу і гідроксиалкілу; R^{8a} означає водень або метил; і R^1 , R^2 , R^3 і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I). У іншому варіанті здійснення R^{4a} означає водень; n_1 дорівнює 0; R^4 означає 1,2,3,4-тетрагідроізохінолініл, заміщений одним R^8 і додатково заміщений одним або двома радикалами R^{8a} ; R^8 означає алкіл, гідроксиалкіл або фенілалкилоксиалкіл; R^{8a} означає водень або метил; і R^1 , R^2 , R^3 і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I). У іншому варіанті здійснення R^{4a} означає водень; n_1 дорівнює 0; R^4 означає тіадіазоліл, необов'язково заміщений одним R^8 , де R^8 означає циклоалкіл; і R^1 , R^2 , R^3 і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I). У іншому варіанті здійснення R^{4a} означає водень; n_1 дорівнює 0; R^4 означає 2,3,4,5-тетрагідробензо[*f*][1,4]оксазепініл, необов'язково заміщений одним R^8 , де R^8 означає алкіл; і R^1 , R^2 , R^3 і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I). У іншому варіанті здійснення R^{4a} означає водень; n_1 дорівнює 0; R^4 означає піразоліл, необов'язково заміщений одним R^8 , де

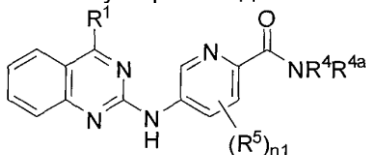
R^8 означає алкіл або циклоалкіл; R^1 , R^2 , R^3 і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I). У іншому варіанті здійснення R^{4a} означає водень; $n1$ дорівнює 0; R^4 означає 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-5-іл, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл, 2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-5-іл, 2-(2-гідроксіетил)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-5-іл, 2-(2-(фенілметилоксі)етил)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-5-іл, 2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл, 2,3,3-триметил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл, 2-циклопропіл-1,3,4-тіадіазол-5-іл, 4-метил-2,3,4,5-тетрагідробензо[*f*][1,4]оксазепініл або 3-циклопропілпіразол-5-іл; R^1 , R^2 , R^3 і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (Ia), де R^4 означає гетероарил, заміщений одним R^8 і додатково заміщений одним або двома радикалами R^{8a} ; R^2 і R^3 разом з піримідинілом, до якого вони приєднані, утворюють хіназолініл, необов'язково заміщений в положенні 5, 6, 7 або 8 однією групою, вибраною з галогену і алкілу; R^1 , R^{4a} , $n1$ і R^5 і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (Ia), де R^4 означає гетероарил, заміщений одним R^8 і додатково заміщений одним або двома радикалами R^{8a} ; R^2 і R^3 разом з піримідинілом, до якого вони приєднані, утворюють хіназолініл, який є незаміщеним в положенні 5, 6, 7 або 8; R^1 , R^{4a} , $n1$ і R^5 і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (Ia), де R^2 і R^3 разом з піримідинілом, до якого вони приєднані, утворюють хіназолініл, який є незаміщеним в положенні 5, 6, 7 або 8; R^{4a} означає водень; $n1$ дорівнює 0; R^4 означає гетероарил, заміщений одним R^8 і додатково заміщений одним або двома радикалами R^{8a} ; R^8 вибирають з алкілу, циклоалкілу, фенілалкілоксіалкілу і R^{9b} , де R^{9b} має значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I); кожний R^{8a} незалежно означає водень або алкіл; R^1 і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I). У іншому варіанті здійснення R^2 і R^3 разом з піримідинілом, до якого вони приєднані, утворюють хіназолініл, який є незаміщеним в положенні 5, 6, 7 або 8; R^{4a} означає водень; $n1$ дорівнює 0; R^4 означає гетероарил, заміщений одним R^8 і додатково заміщений одним або двома радикалами R^{8a} ; R^8 вибирають з алкілу, циклоалкілу, фенілалкілоксіалкілу і гідроксіалкілу; кожний R^{8a} незалежно означає водень або алкіл; R^1 і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (Ib):

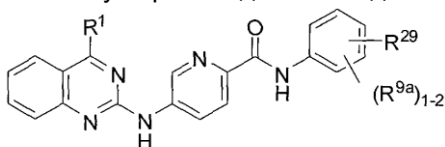


Ib

де R^1 , R^4 , R^{4a} , R^5 і $n1$ мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (Ib), де R^4 означає гетероарил, заміщений одним R^8 і додатково заміщений 1 або 2 радикалами R^{8a} ; або R^4 означає феніл, заміщений R^{29} і додатково заміщений 1 або 2 радикалами R^{9a} ; $n1$ дорівнює 0 або 1; R^1 , R^5 , R^{4a} , R^8 , R^{8a} , R^{29} , R^{9a} і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I). У іншому варіанті здійснення сполука відповідає формулі (Ib), де R^4 означає феніл, заміщений R^{29} і додатково заміщений 1 або 2 радикалами R^{9a} ; $n1$ дорівнює 0 або 1; R^5 , коли R^5 присутній, означає галоген або алкіл; R^{4a} означає водень; R^1 , R^{29} , R^{9a} і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (Id):



Id

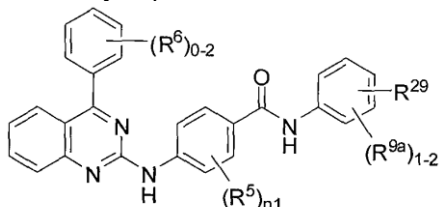
діалкіламіноалкіл; і R^{15} , R^{15a} і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (Ic), де R^1 означає циклопропіл або циклогексил; $n1$ дорівнює 0; R^{29} означає R^{9b} , де R^{9b} означає $-NR^{23}C(O)R^{23a}$, діалкіламіноалкілокси або алкіл, заміщений одним або двома R^{11} ; кожний R^{9a} незалежно означає водень або алкіл; і R^{11} , R^{23} , R^{23a} і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I). У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (Ic), де R^1 означає циклопропіл або циклогексил; $n1$ дорівнює 0; R^{29} означає R^{9b} , де R^{9b} означає $-NR^{23}C(O)R^{23a}$, діалкіламіноалкілокси або алкіл, заміщений одним або двома R^{11} ; кожний R^{9a} незалежно означає водень або алкіл; кожний R^{11} означає необов'язково заміщений гетероциклоалкіл або $-NR^{15}R^{15a}$, де R^{15} означає водень або алкіл, і R^{15a} означає водень або алкіл; R^{23} означає водень або алкіл; R^{23a} означає діалкіламіноалкіл; і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I). У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (Ic), де R^1 означає циклопропіл або циклогексил; $n1$ дорівнює 0; R^{29} означає R^{9b} , де R^{9b} означає морфолініл або R^{9b} означає алкіл, заміщений одним R^{11} , де R^{11} означає $-NR^{15}R^{15a}$, і де R^{15} означає водень або метил, і R^{15a} означає водень або метил; і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (Ic), де R^1 означає циклоалкіл; $n1$ дорівнює 0; R^{29} означає R^{9c} , де R^{9c} означає алкіл; і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I). У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (Ic), де R^1 означає циклоалкіл; $n1$ дорівнює 0; R^{29} означає метил; один R^{9a} означає метил і інший R^{9a} означає водень; і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (Ic), де R^1 означає циклопропіл або циклогексил; $n1$ дорівнює 0; R^{29} означає R^{9c} , де R^{9c} означає алкіл; і кожний R^{9a} незалежно означає водень або R^{9c} , де R^{9c} означає алкіл; і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I). У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (Ic), де R^1 означає циклопропіл або циклогексил; $n1$ дорівнює 0; R^{29} означає метил; один R^{9a} означає водень і інший R^{9a} означає метил; і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

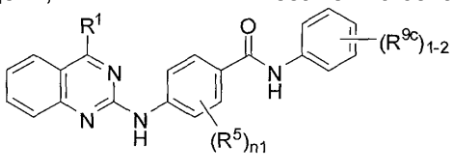
У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (Ie):



Ie

де R^6 , коли R^6 присутній, незалежно означає аміно, алкіламіно, діалкіламіно, амінокарбоніл, алкіламінокарбоніл, діалкіламінокарбоніл, гетероциклоалкілалкіл (необов'язково заміщений алкілом або алкоксикарбонілом), аміноалкіламіно, алкіламіноалкіламіно або діалкіламіноалкіламіно; R^{29} означає R^{9c} , де R^{9c} означає алкіл; R^{9a} означає водень або R^{9c} , де R^{9c} означає алкіл; і $n1$, R^5 і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (If), де R^{9a} означає водень, і R^{29} і інший R^{9a} незалежно означають R^{9c} :



If

де R^1 , $n1$, R^5 , R^{9c} і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

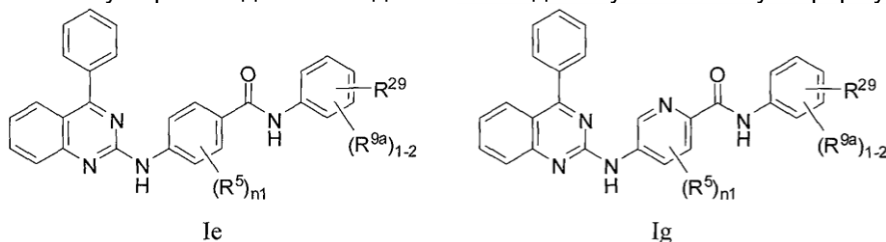
У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (If), де R^1 означає алкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл, де гетероарил і гетероциклоалкіл необов'язково заміщені одним або двома R^6 ; $n1$ дорівнює 0 або 1; R^5 , коли R^5 присутній, означає галоген, алкіл або аміно; один R^{9c} означає водень, галоген або алкіл і інший R^{9c} означає аміно, галоген, алкіл, нітро або ціано; і R^6 і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I). У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (If), де R^1 означає алкіл або гетероарил; $n1$ дорівнює 0; один R^{9c} означає водень або метил і інший R^{9c} означає фтор, хлор, бром, метил, етил, аміно, нітро або ціано; і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I). У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (If), де R^1 означає алкіл або гетероарил; $n1$ дорівнює 0; кожний R^{9c} означає метил; і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (If), де R^1 означає феніл, заміщений одним або двома R^6 , де R^6 вибирають з групи, яка складається з алкіламіноалкілу, діалкіламіноалкілу, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, галогеналкілу, галогеналкоксилу, галогенфенілу, амінокарбонілу, алкіламінокарбонілу, діалкіламінокарбонілу, діалкіламіноалкілу, аміноалкіламіно, алкіламіноалкіламіно, діалкіламіноалкіламіно, алкілоксіалкіламіно, гетероциклоалкілу або гетероциклоалкілалкілу; $n1$ дорівнює 0 або 1; R^5 , коли R^5 присутній, означає галоген, алкіл, нітро або ціано; і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (If), де R^1 означає феніл, заміщений одним або двома R^6 , де R^6 вибирають з групи, яка складається з аміно, алкіламіно, діалкіламіно, галогеналкілу, галогеналкоксилу, галогенфенілу, амінокарбонілу, алкіламінокарбонілу, діалкіламінокарбонілу, діалкіламіноалкілу, аміноалкіламіно, алкіламіноалкіламіно, діалкіламіноалкіламіно, алкілоксіалкіламіно, гетероциклоалкілу і гетероциклоалкілалкілу; $n1$ дорівнює 0; один R^{9c} означає водень або метил і інший R^{9c} означає фтор, хлор, бром, метил, етил, аміно, нітро або ціано; і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (If), де R^1 означає феніл, заміщений одним або двома R^6 , де R^6 вибирають з групи, яка складається з трифторметокси, диметиламіно, диметиламінокарбонілу, морфолінілметилу, диметиламінометилу, метиламіно, ізобутиламіно, ізопропіламіно і 3-(етилокси)пропіламіно; $n1$ дорівнює 0; і кожний R^{9c} означає метил. У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (If), де R^1 означає феніл, заміщений одним або двома R^6 , де R^6 вибирають з групи, що складається з диметиламіно, диметиламінокарбонілу, морфолінілметилу, диметиламінометилу, метиламіно, ізобутиламіно, ізопропіламіно і 3-(етилокси)пропіламіно; $n1$ дорівнює 0; і кожний R^{9c} означає метил.

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (Ie) або (Ig):



де $n1$ дорівнює 0 або 1; кожний R^5 , коли R^5 присутній, незалежно означає галоген або алкіл; і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (Ig), де $n1$ дорівнює 0; кожний R^{9a} незалежно означає водень або алкіл; і R^{29} означає R^{9b} , де R^{9b} і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I). У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (Ig), де $n1$ дорівнює 0; кожний R^{9a} незалежно означає водень або алкіл; R^{29} означає R^{9b} ; R^{9b} означає необов'язково заміщений гетероциклоалкіл, діалкіламіноалкілокси, гетероциклоалкілалкілокси, $-C(O)NR^{12}R^{12a}$, $-S(O)_2NR^{13}R^{13a}$, $-C(O)R^{14}$, необов'язково заміщений гетероарил або $-NR^{23}C(O)R^{23a}$, або алкіл, заміщений одним R^{11} , і R^{12} , R^{12a} , R^{13} , R^{13a} , R^{14} , R^{23} , R^{23a} , R^{11} і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (Ie), де $n1$ дорівнює 0; кожний R^{9a} незалежно означає водень або алкіл; і R^{29} означає R^{9b} , де R^{9b} і всі інші

групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I). У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (Ie), де n_1 дорівнює 0; кожний R^{9a} незалежно означає водень або алкіл; R^{29} означає R^{9b} ; R^{9b} означає необов'язково заміщений гетероциклоалкіл, діалкіламіноалкілокси, гетероциклоалкілалкілокси, $-C(O)NR^{12}R^{12a}$, $-S(O)_2NR^{13}R^{13a}$, $-C(O)R^{14}$, необов'язково заміщений гетероарил або $-NR^{23}C(O)R^{23a}$, або алкіл, заміщений одним R^{11} ; і R^{12} , R^{12a} , R^{13} , R^{13a} , R^{14} , R^{23} , R^{23a} , R^{11} і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (Ie), де n_1 дорівнює 0; кожний R^{9a} незалежно означає водень або алкіл; R^{29} означає R^{9b} , де R^{9b} означає алкіл, заміщений одним або двома R^{11} ; і R^{11} і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I). У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (Ie), де n_1 дорівнює 0; кожний R^{9a} незалежно означає водень або алкіл; R^{29} означає R^{9b} , де R^{9b} означає метил або етил, заміщений одним R^{11} , де R^{11} означає гідроксил, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, галогеналкіламіно, ди(галогеналкіл)аміно, гідроксіалкіламіно, ди(гідроксіалкіл)аміно, карбоксіалкіламіно, амінокарбоніалкіламіно, N-алкіл-N-гідроксіалкіламіно, N-алкіл-N-галогеналкіламіно, алкоксіалкіламіно, ді(алкоксіалкіл)аміно, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкіл, заміщений алкілом, гетероциклоалкіл, заміщений алкілкарбонілом, гетероциклоалкіл, заміщений циклоалкілкарбонілом, гетероциклоалкіл, заміщений фенілкарбонілом, гетероциклоалкіл, заміщений алкоксіалкілкарбонілом, N-циклоалкіламіно, N-алкіл-N-циклоалкіламіно, N-фенілметиламіно, N-алкіл-N-фенілметиламіно, N-(1-фенілетил)аміно, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-2-іл або 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-1-іл.

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (Ie), де n_1 дорівнює 0; кожний R^{9a} незалежно означає водень або алкіл; і R^{29} означає R^{9b} , де R^{9b} означає гідроксиметил, амінометил, метиламінометил, етиламінометил, н-пропіламінометил, ізопропіламінометил, ізобутиламінометил, втор-бутиламінометил, трет-бутиламінометил, 3-метилбутан-2-амінометил, 2,4,4-триметилпентан-2-амінометил, 4-метилпентан-2-амінометил, диметиламінометил, 1-(диметиламіно)етил, N,N-діетиламінометил, діізопропіламінометил, N-метил-N-етиламінометил, N-метил-N-ізопропіламінометил, N-етил-N-ізопропіламінометил, 1-[N-(3,3,3-трифторпропіл)-N-етиламіно]етил, N-етил-N-(2,2,2-трифторетил)амінометил, 1-(біс(3,3,3-трифторпропіл)аміно)етил, N-(2-гідроксіетил)амінометил, N-(2-гідрокси-1,1-диметилетил)амінометил, N,N-ди(2-гідроксіетил)амінометил, N-етил-N-(2-гідроксіетил)амінометил, N-(2-гідрокси-1-гідроксиметилетил)амінометил, N-(2-гідроксіетил)-N-етиламінометил, N-(2-метоксіетил)амінометил, N-ди(2-метоксіетил)амінометил, N-метил-N-(2-гідроксіетил)амінометил, карбоксиметиламінометил, амінокарбонілметиламінометил, 3-карбоксізетидинілметил, піролідинілметил, морфолінілметил, 1-(морфолініл)етил, піперазинілметил, 4-(метилкарбоніл)піперазинілметил, 4-(ізобутилкарбоніл)піперазинілметил, 4-(циклопропілкарбоніл)піперазинілметил, 4-(циклопентилкарбоніл)піперазинілметил, 4-(фенілкарбоніл)піперазинілметил, 4-(метоксиметилкарбоніл)піперазинілметил, піперидинілметил, 2,6-диметилпіперидинілметил, 2,2,6,6-тетраметилпіперидинілметил, 4-метилпіперазинілметил, гомопіперидинілметил, 7-азабіцикло[2,2,1]гептан-7-ілметил, N-циклопропіламінометил, N-метил-N-циклогексиламінометил, N-фенілметиламінометил, N-(1-фенілетил)амінометил, N-метил-N-фенілметиламінометил, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-2-ілметил або 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-1-ілметил. У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (Ie), де n_1 дорівнює 0; кожний R^{9a} незалежно означає водень або алкіл; і R^{29} означає R^{9b} , де R^{9b} означає гідроксиметил, амінометил, метиламінометил, ізобутиламінометил, диметиламінометил, діетиламінометил, N-метил-N-етиламінометил, N-метил-N-ізопропіламінометил, діетиламінометил, N-циклопропіламінометил, N-метил-N-фенілметиламінометил, піролідинілметил, піперидинілметил або морфолінілметил.

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (Ie), де n_1 дорівнює 0; кожний R^{9a} незалежно означає водень або алкіл; і R^{29} означає R^{9b} , де R^{9b} означає необов'язково заміщений гетероциклоалкіл. У іншому варіанті здійснення даний винахід

стосується сполуки формули (Ie), де n_1 дорівнює 0; кожний R^{9a} незалежно означає водень або алкіл; і R^{29} означає R^{9b} , де R^{9b} означає морфолініл, піперазиніл або 4-метилпіперазиніл.

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (Ie), де n_1 дорівнює 0; кожний R^{9a} незалежно означає водень або алкіл; і R^{29} означає R^{9b} , де R^{9b} означає діалкіламіноалкілокси. У іншому варіанті здійснення R^{9b} означає 2-(диметиламіно)етилокси.

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (Ie), де n_1 дорівнює 0; кожний R^{9a} незалежно означає водень або алкіл; і R^{29} означає R^{9b} , де R^{9b} означає гетероциклоалкілалкілокси. У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (Ie), де n_1 дорівнює 0; кожний R^{9a} незалежно означає водень або алкіл; і R^{29} означає R^{9b} , де R^{9b} означає 2-(морфолініл)етилокси або 3-(морфолініл)пропілокси.

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (Ie), де n_1 дорівнює 0; кожний R^{9a} незалежно означає водень або алкіл; R^{29} означає R^{9b} і R^{9b} означає -C(O)NR¹²R^{12a}, де R^{12} означає водень або алкіл, і R^{12a} означає водень, гідроксил, алкокси, алкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, гідроксіалкіл, необов'язково заміщений гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений гетероциклоалкілалкіл або необов'язково заміщений гетероарил. У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (Ie), де n_1 дорівнює 0; кожний R^{9a} незалежно означає водень або алкіл; і R^{29} означає R^{9b} , і R^{9b} означає -C(O)NR¹²R^{12a}, де R^{12} означає водень або алкіл, і R^{12a} означає водень, алкіл, діалкіламіноалкіл, необов'язково заміщений гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений гетероциклоалкілалкіл або гідроксіалкіл. У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (Ie), де n_1 дорівнює 0; кожний R^{9a} незалежно означає водень або алкіл; і R^{29} означає R^{9b} , де R^{9b} означає амінокарбоніл, диметиламінокарбоніл, 2-(диметиламіно)етиламінокарбоніл, 3-(диметиламіно)пропіламінокарбоніл, 3-(морфолініл)пропіламінокарбоніл, 8-метил-8-азабіцикло[3,2,1]октан-3-іламінокарбоніл, (2-морфолін-4-іл-1,1-диметилетил)амінокарбоніл, 2-гідроксіетиламінокарбоніл або 1,2,3,4-тетразол-5-іламінокарбоніл. У іншому варіанті здійснення R^{9b} означає диметиламінокарбоніл, 2-(диметиламіно)етиламінокарбоніл, 3-(диметиламіно)пропіламінокарбоніл, 2-(морфолініл)етиламінокарбоніл або 3-(морфолініл)пропіламінокарбоніл.

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (Ie), де n_1 дорівнює 0; кожний R^{9a} незалежно означає водень або алкіл; і R^{29} означає R^{9b} , де R^{9b} означає -C(O)NR¹²R^{12a}, і R^{12} і R^{12a} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 групами, незалежно вибраними з алкілу, гідроксіалкілу, галогеналкілу, алкілкарбонілу, алкоксикарбонілу, необов'язково заміщеного циклоалкілалкілу, необов'язково заміщеного гетероарилу, необов'язково заміщеного гетероарилалкілу і необов'язково заміщеного фенілалкілу. У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (Ie), де n_1 дорівнює 0; кожний R^{9a} незалежно означає водень або алкіл; і R^{29} означає R^{9b} , де R^{9b} означає -C(O)NR¹²R^{12a}, і R^{12} і R^{12a} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений алкілом, гідроксіалкілом, циклоалкілалкілом, необов'язково заміщеним гетероарилалкілом або фенілалкілом (де фенільне кільце необов'язково заміщене галогеном). У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (Ie), де n_1 дорівнює 0; кожний R^{9a} незалежно означає водень або алкіл; і R^{29} означає R^{9b} , і R^{9b} означає -C(O)NR¹²R^{12a}, і R^{12} і R^{12a} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють піперазиніл, 4-метилпіперазиніл, 4-етилпіперазиніл, 4-(2-гідроксіетил)піперазиніл, 4-(циклопропілметил)піперазиніл, 4-(1-метилімідазол-2-ілметил)піперазиніл, 4-(фуран-2-ілметил)піперазиніл, 4-(фуран-3-іл)піперазиніл, 4-(фенілметил)піперазиніл, 4-(4-фторфенілметил)піперазиніл, 4-(піридин-2-ілметил)піперазиніл, 4-(піридин-3-ілметил)піперазиніл, 4-(піридин-4-ілметил)піперазиніл, (R)-октагідропіроло[1,2-a]піразин-2-іл або (S)-октагідропіроло[1,2-a]піразин-2-іл.

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (Ie), де n_1 дорівнює 0; кожний R^{9a} незалежно означає водень або алкіл; R^{29} означає R^{9b} , де R^{9b} означає -S(O)₂NR¹³R^{13a}; і R^{13} і R^{13a} мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I). У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (Ie), де n_1 дорівнює 0; кожний R^{9a} незалежно означає водень або алкіл; R^{29} означає R^{9b} , де R^{9b} означає -S(O)₂NR¹³R^{13a}; R^{13} означає водень або алкіл; і R^{13a} означає водень, алкіл або діалкіламіноалкіл. У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (Ie), де n_1 дорівнює 0; кожний R^{9a} незалежно означає водень або алкіл; і R^{29} означає R^{9b} , де R^{9b} означає 2-(диметиламіно)етиламіносультфоніл.

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (Ie), де n_1 дорівнює 0; кожний R^{9a} незалежно означає водень або алкіл; і R^{29} означає R^{9b} , де R^{9b} означає -C(O)R¹⁴, і R^{14} має значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки

формули (I). У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (Ie), де n_1 дорівнює 0; кожний R^{9a} незалежно означає водень або алкіл; і R^{29} означає R^{9b} , де R^{9b} означає -C(O) R^{14} , і R^{14} означає необов'язково заміщений гетероциклоалкілалкіл або необов'язково заміщений гетероарилалкіл. У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки

формули (Ie), де n_1 дорівнює 0; кожний R^{9a} незалежно означає водень або алкіл; і R^{29} означає R^{9b} , де R^{9b} означає морфолінілметилкарбоніл, імідазолілметил або 2-метилімідазолілметил.

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (Ie), де n_1 дорівнює 0; кожний R^{9a} незалежно означає водень або алкіл; і R^{29} означає R^{9b} , де R^{9b} означає гетероарил, необов'язково заміщений алкілом. У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (Ie), де n_1 дорівнює 0; кожний R^{9a} незалежно означає водень або алкіл; і R^{29} означає R^{9b} , де R^{9b} означає піразол-1-іл, піразол-2-іл, піразол-3-іл, піразол-4-іл, піразол-5-іл, 1,2,3,4-тетразол-5-іл, 1,2,4-триазол-5-іл, 1-метил-1,2,4,5-тетразол-3-іл, 1-метил-1,3,4,5-тетразол-2-іл, імідазол-1-іл або імідазол-2-іл.

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (Ie), де n_1 дорівнює 0; кожний R^{9a} незалежно означає водень або алкіл; і R^{29} означає R^{9b} , де R^{9b} означає -NR²³C(O) R^{23a} , і R^{23} і R^{23a} мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I). У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (Ie), де n_1 дорівнює 0; кожний R^{9a} незалежно означає водень або алкіл; і R^{29} означає R^{9b} , де R^{9b} означає -NR²³C(O) R^{23a} , де R^{23} означає водень або алкіл, і R^{23a} означає аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл або гетероциклоалкілалкіл. У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (Ie), де n_1 дорівнює 0; кожний R^{9a} незалежно означає водень або алкіл; і R^{29} означає R^{9b} , де R^{9b} означає 1-аміно-1-метилетилкарбоніламіно, діетиламінометилкарбоніламіно, диметиламінометилкарбоніламіно або морфолін-4-ілметилкарбоніламіно.

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де один R^{9a} означає водень або алкіл; і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де кожний R^{9b} незалежно означає алкіл, заміщений одним R^{11} ; необов'язково заміщений гетероциклоалкіл; діалкіламіноалкілокси; гетероциклоалкілалкілокси; -C(O)NR¹²R^{12a}; -S(O)₂NR¹³R^{13a}; -C(O) R^{14} ; необов'язково заміщений гетероарил або -NR²³C(O) R^{23a} ; і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де R^{9b} означає алкіл, заміщений одним або двома R^{11} ; і R^{11} і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I). У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де R^{9b} означає алкіл, заміщений одним або двома R^{11} , і кожний R^{11} незалежно означає гідрокси, -NR¹⁵R^{15a} (де R^{15} означає водень, алкіл, галогеналкіл, алкоксалкіл або гідроксалкіл, і R^{15a} означає водень, алкіл, галогеналкіл, карбоксалкіл, амінокарбонілалкіл, гідроксалкіл, алкоксалкіл, циклоалкіл або фенілметил), необов'язково заміщений гетероциклоалкіл або необов'язково заміщений гетероарил; і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I). У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де R^{9b} означає метил або етил, заміщений одним R^{11} , і R^{11} означає гідроксил, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, галогеналкіламіно, ди(галогеналкіл)аміно, гідроксалкіламіно, ди(гідроксалкіл)аміно, карбоксалкіламіно, амінокарбонілалкіламіно, N-алкіл-N-гідроксалкіламіно, N-алкіл-N-галогеналкіламіно, алкоксалкіламіно, ді(алкоксалкіл)аміно, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкіл, заміщений алкілом, гетероциклоалкіл, заміщений алкілкарбонілом, гетероциклоалкіл, заміщений циклоалкілкарбонілом, гетероциклоалкіл, заміщений фенілкарбонілом, гетероциклоалкіл, заміщений алкоксалкілкарбонілом, N-циклоалкіламіно, N-алкіл-N-циклоалкіламіно, N-фенілметиламіно, N-алкіл-N-фенілметиламіно, N-(1-фенілетил)аміно, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-2-іл, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-1-іл; і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де R^{9b} означає гідроксиметил, амінометил, метиламінометил, етиламінометил, н-пропіламінометил, ізопропіламінометил, ізобутиламінометил, втор-бутиламінометил, трет-бутиламінометил, 3-метилбутан-2-амінометил, 2,4,4-триметилпентан-2-амінометил, 4-метилпентан-2-амінометил, диметиламінометил, 1-(диметиламіно)етил, N,N-діетиламінометил, діізопропіламінометил, N-метил-N-етиламінометил, N-метил-N-ізопропіламінометил, N-етил-N-ізопропіламінометил, 1-[N-(3,3,3-трифторпропіл)-N-етиламіно]етил, N-етил-N-(2,2,2-трифторетил)амінометил, 1-(біс(3,3,3-трифторпропіл)аміно)етил, N-(2-гідроксїетил)амінометил, N-(2-гідрокси-1,1-

диметилетил)амінометил, N,N-ди(2-гідроксіетил)амінометил, N-етил-N-(2-гідроксіетил)амінометил, N-(2-гідрокси-1-гідроксиметилетил)амінометил, N-(2-гідроксіетил)-N-етиламінометил, N-(2-метоксіетил)амінометил, N-ди(2-метоксіетил)амінометил, N-метил-N-(2-гідроксіетил)амінометил, карбоксиметиламінометил, амінокарбонілметиламінометил, 3-карбоксіазетидинілметил, піролідинілметил, морфолінілметил, 1-(морфолініл)етил, піперазинілметил, 4-(метилкарбоніл)піперазинілметил, 4-(ізобутилкарбоніл)піперазинілметил, 4-(циклопропілкарбоніл)піперазинілметил, 4-(циклопентилкарбоніл)піперазинілметил, 4-(фенілкарбоніл)піперазинілметил,

4-(метоксиметилкарбоніл)піперазинілметил, піперидинілметил, 2,6-диметилпіперидинілметил, 2,2,6,6-тетраметилпіперидинілметил, 4-метилпіперазинілметил, гомопіперидинілметил, 7-азабіцикло[2,2,1]гептан-7-ілметил, N-циклопропіламінометил, N-метил-N-циклогексиламінометил, N-фенілметиламінометил, N-(1-фенілетил)амінометил, N-метил-N-фенілметиламінометил, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-2-ілметил або 1,2,3,4-тетрагідрохінолін-1-ілметил; і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I). У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де R^{9b} означає гідроксиметил, амінометил, метиламінометил, ізобутиламінометил, диметиламінометил, діетиламінометил, N-метил-N-етиламінометил, N-метил-N-ізопропіламінометил, діетиламінометил, N-циклопропіламінометил, N-метил-N-фенілметиламінометил, піролідинілметил, піперидинілметил або морфолінілметил; і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де R^{9b} означає необов'язково заміщений гетероциклоалкіл; і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I). У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де R^{9b} означає морфолініл, піперазиніл або 4-метилпіперазиніл; і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де R^{9b} означає діалкіламіноалкілокси; і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I). У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де R^{9b} означає 2-(диметиламіно)етилокси; і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де R^{9b} означає гетероциклоалкілалкілокси; і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I). У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де R^{9b} означає 2-(морфолініл)етилокси або 3-(морфолініл)пропілокси; і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де R^{9b} означає - $C(O)NR^{12}R^{12a}$, де R^{12} означає водень або алкіл, і R^{12a} означає водень, гідрокси, алкокси, алкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, гідроксіалкіл, необов'язково заміщений гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений гетероциклоалкілалкіл або необов'язково заміщений гетероарил; і всі інші групи мають вказані вище значення для сполуки формули (I). У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де R^{9b} означає - $C(O)NR^{12}R^{12a}$, де R^{12} означає водень або алкіл, і R^{12a} означає водень, алкіл, діалкіламіноалкіл, необов'язково заміщений гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений гетероциклоалкілалкіл або гідроксіалкіл; і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I). У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де R^{9b} означає амінокарбоніл, диметиламінокарбоніл, 2-(диметиламіно)етиламінокарбоніл, 3-(диметиламіно)пропіламінокарбоніл, 3-(морфолініл)пропіламінокарбоніл, 8-метил-8-азабіцикло[3,2,1]октан-3-іламінокарбоніл, (2-морфолін-4-іл-1,1-диметилетил)амінокарбоніл, 2-гідроксіетиламінокарбоніл або 1,2,3,4-тетразол-5-іламінокарбоніл; і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I). У іншому варіанті здійснення R^{9b} означає диметиламінокарбоніл, 2-(диметиламіно)етиламінокарбоніл, 3-(диметиламіно)-пропіламінокарбоніл, 2-(морфолініл)етиламінокарбоніл або 3-(морфолініл)-пропіламінокарбоніл; і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де R^{9b} означає - $C(O)NR^{12}R^{12a}$, і R^{12} і R^{12a} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють

гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 групами, незалежно вибраними з алкілу, гідроксіалкілу, галогеналкілу, алкілкарбонілу, алкоксикарбонілу, необов'язково заміщеного циклоалкілалкілу, необов'язково заміщеного гетероарилу, необов'язково заміщеного гетероарилалкілу і необов'язково заміщеного фенілалкілу; і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I). У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де R^{9b} означає $-C(O)NR^{12a}R^{12a}$, і R^{12} і R^{12a} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений алкілом, гідроксіалкілом, циклоалкілалкілом, необов'язково заміщеним гетероарилалкілом або фенілалкілом (де фенільне кільце необов'язково заміщене галогеном); і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I). У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де R^{9b} означає $-C(O)NR^{12a}R^{12a}$, і R^{12} і R^{12a} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють піперазиніл, 4-метилпіперазиніл, 4-етилпіперазиніл, 4-(2-гідроксіетил)піперазиніл, 4-(циклопропілметил)піперазиніл, 4-(1-метилімідазол-2-ілметил)піперазиніл, 4-(фуран-2-ілметил)піперазиніл, 4-(фуран-3-іл)піперазиніл, 4-(фенілметил)піперазиніл, 4-(4-фторфенілметил)піперазиніл, 4-(піридин-2-ілметил)піперазиніл, 4-(піридин-3-ілметил)піперазиніл, 4-(піридин-4-ілметил)піперазиніл, (R)-октагідропіроло[1,2-a]піразин-2-іл або (S)-октагідропіроло[1,2-a]піразин-2-іл; і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де R^{9b} означає $-S(O)_2NR^{13a}R^{13a}$, і R^{13} і R^{13a} і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I). У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де R^{9b} означає $-S(O)_2NR^{13a}R^{13a}$, де R^{13} означає водень або алкіл, і R^{13a} означає водень, алкіл або діалкіламіноалкіл; і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I). У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де R^{9b} означає 2-(диметиламіно)етиламіносультфоніл; і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де R^{9b} означає $-C(O)R^{14}$, і R^{14} і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I). У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де R^{9b} означає $-C(O)R^{14}$, і R^{14} означає необов'язково заміщений гетероциклоалкілалкіл або необов'язково заміщений гетероарилалкіл; і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I). У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де R^{9b} означає морфолінілметилкарбоніл, імідазолілметил або 2-метилімідазолілметил; і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де R^{9b} означає гетероарил, необов'язково заміщений алкілом; і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I). У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де R^{9b} означає піразол-1-іл, піразол-2-іл, піразол-3-іл, піразол-4-іл, піразол-5-іл, 1,2,3,4-тетразол-5-іл, 1,2,4-триазол-5-іл, 1-метил-1,2,4,5-тетразол-3-іла, 1-метил-1,3,4,5-тетразол-2-іл, імідазол-1-іл або імідазол-2-іл; і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де R^{9b} означає $-NR^{23}C(O)R^{23a}$, і R^{23} і R^{23a} і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I). У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де R^{9b} означає $-NR^{23}C(O)R^{23a}$, R^{23} означає водень або алкіл; R^{23a} означає аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл або гетероциклоалкілалкіл; і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I). У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де R^{9b} означає 1-аміно-1-метилетилкарбоніламіно, діетиламінометилкарбоніламіно, диметиламінометилкарбоніламіно або морфолін-4-ілметилкарбоніламіно; і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де R^4 означає феніл, заміщений одним R^{29} і додатково заміщений одним або двома R^{9a} ; кожний R^{9a} незалежно означає водень або алкіл; R^{29} означає R^{9b} , де R^{9b} означає алкіл, заміщений одним або двома R^{11} ; і R^{11} і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де R^4 означає феніл, заміщений одним R^{29} і додатково заміщений 1 або 2 радикалами R^{9a} ; кожний R^{9a} незалежно означає водень або алкіл; R^{29} означає R^{9b} , де R^{9b} означає необов'язково заміщений гетероциклоалкіл; і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де R^4 означає феніл, заміщений одним R^{29} і додатково заміщений 1 або 2 радикалами R^{9a} ; кожний R^{9a} незалежно означає водень або алкіл; R^{29} означає R^{9b} , де R^{9b} означає діалкіламіноалкілокси; і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де R^4 означає феніл, заміщений одним R^{29} і додатково заміщений 1 або 2 радикалами R^{9a} ; кожний R^{9a} незалежно означає водень або алкіл; R^{29} означає R^{9b} , де R^{9b} означає гетероциклоалкілалкілокси; і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де R^4 означає феніл, заміщений одним R^{29} і додатково заміщений 1 або 2 радикалами R^{9a} ; кожний R^{9a} незалежно означає водень або алкіл; R^{29} означає R^{9b} , де R^{9b} означає $-C(O)NR^{12}R^{12a}$; і R^{12} , R^{12a} ; і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

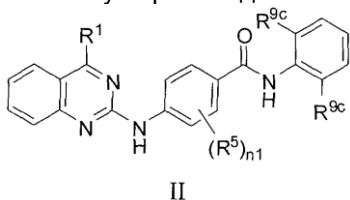
У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де R^4 означає феніл, заміщений одним R^{29} і додатково заміщений 1 або 2 радикалами R^{9a} ; кожний R^{9a} незалежно означає водень або алкіл; R^{29} означає R^{9b} , де R^{9b} означає $-S(O)_2NR^{13}R^{13a}$; і R^{13} , R^{13a} ; і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де R^4 означає феніл, заміщений одним R^{29} і додатково заміщений 1 або 2 радикалами R^{9a} ; кожний R^{9a} незалежно означає водень або алкіл; R^{29} означає R^{9b} , де R^{9b} означає $-C(O)R^{14}$; і R^{14} і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де R^4 означає феніл, заміщений одним R^{29} і додатково заміщений 1 або 2 радикалами R^{9a} ; кожний R^{9a} незалежно означає водень або алкіл; R^{29} означає R^{9b} , де R^{9b} означає необов'язково заміщений гетероарил; і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

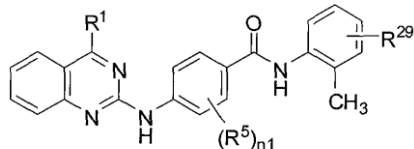
У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де R^4 означає феніл, заміщений одним R^{29} і додатково заміщений 1 або 2 радикалами R^{9a} ; кожний R^{9a} незалежно означає водень або алкіл; R^{29} означає R^{9b} , де R^{9b} означає $-NR^{23}C(O)R^{23a}$; і R^{23} , R^{23a} ; і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (II):



де $n1$ дорівнює 0 або 1; R^5 , коли R^5 присутній, означає галоген або алкіл; один R^{9c} означає алкіл і інший R^{9c} означає водень або алкіл; і R^1 означає алкіл, R^1 означає гетероарил або R^1 означає феніл, заміщений трифторметокси, метиламіно, ізопропіламіно, ізобутиламіно, диметиламіно, диметиламінокарбонілом, амінокарбонілом, морфолінометилом, 4-метилпіперазинілметилом або диметиламінометилом. У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (II), де $n1$ дорівнює 0 або 1; R^5 , коли R^5 присутній, означає галоген або алкіл; обидва R^{9c} означають алкіл; і R^1 означає алкіл, R^1 означає гетероарил або R^1 означає феніл, заміщений трифторметокси, метиламіно, ізопропіламіно, ізобутиламіно, диметиламіно, диметиламінокарбонілом, амінокарбонілом, морфолінометилом, 4-метилпіперазинілметилом або диметиламінометилом.

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (III):



III

де R^1 , $n1$, R^5 і R^{29} мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (III), де R^1 означає алкіл або гетероарил; $n1$ дорівнює 0 або 1; R^5 , коли R^5 присутній, означає галоген або алкіл; і R^{29} означає R^{9b} або R^{9c} ; і R^{9b} , R^{9c} і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (III), де R^1 означає алкіл або гетероарил; $n1$ дорівнює 0 або 1; R^5 , коли R^5 присутній, означає галоген або алкіл; і R^{29} означає R^{9b} , і R^{9b} означає необов'язково заміщений гетероциклоалкіл, діалкіламіноалкілокси, гетероциклоалкілалкілокси, $-C(O)NR^{12}R^{12a}$, $-S(O)_2NR^{13}R^{13a}$, $-C(O)R^{14}$, необов'язково заміщений гетероарил, $-NR^{23}R^{23a}$ або алкіл, заміщений одним R^{11} ; де

R^{11} означає гідрокси, необов'язково заміщений гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений гетероарил або $-NR^{15}R^{15a}$ (де R^{15} означає водень, алкіл, галогеналкіл, алкоксіалкіл або гідроксіалкіл, і R^{15a} означає водень, алкіл, галогеналкіл, карбоксіалкіл, амінокарбоніалкіл, гідроксіалкіл, алкоксіалкіл, циклоалкіл або фенілметил);

R^{12} означає водень або алкіл, і R^{12a} означає водень, алкіл, діалкіламіноалкіл, необов'язково заміщений гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений гетероциклоалкілалкіл або гідроксіалкіл; або R^{12} і R^{12a} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений алкілом, гідроксіалкілом, циклоалкілалкілом, необов'язково заміщеним гетероарилалкілом або фенілалкілом (де фенільне кільце необов'язково заміщене галогеном);

R^{13} означає водень або алкіл, і R^{13a} означає водень, алкіл або діалкіламіноалкіл;

R^{14} означає необов'язково заміщений гетероциклоалкілалкіл або необов'язково заміщений гетероарилалкіл; і

R^{23} означає водень або алкіл, і R^{23a} означає аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл або гетероциклоалкілалкіл.

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (III), де R^1 означає алкіл або гетероарил; $n1$ дорівнює 0 або 1; R^5 , коли R^5 присутній, означає галоген або алкіл; і R^{29} означає R^{9c} , і R^{9c} означає алкіл, галоген або алкокси.

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (III), де R^1 означає феніл, заміщений одним R^6 , вибраним з групи, яка складається з аміно, алкіламіно, діалкіламіно, амінокарбонілу, алкіламінокарбонілу, діалкіламінокарбонілу, гетероциклоалкілалкілу, необов'язково заміщеного алкілом або алкоксикарбонілом, аміноалкіламіно, алкіламіноалкіламіно і діалкіламіноалкіламіно; $n1$ дорівнює 0 або 1; R^5 , коли R^5 присутній, означає галоген або алкіл; і R^{29} означає R^{9b} або R^{9c} ; і R^{9b} , R^{9c} і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (III), де R^1 означає феніл, заміщений одним R^6 , вибраним з групи, яка складається з аміно, алкіламіно, діалкіламіно, амінокарбонілу, алкіламінокарбонілу, діалкіламінокарбонілу, гетероциклоалкілалкілу, необов'язково заміщеного алкілом або алкоксикарбонілом, аміноалкіламіно, алкіламіноалкіламіно і діалкіламіноалкіламіно; $n1$ дорівнює 0 або 1; R^5 , коли R^5 присутній, означає галоген або алкіл; і R^{29} означає R^{9b} , і R^{9b} означає необов'язково заміщений гетероциклоалкіл, діалкіламіноалкілокси, гетероциклоалкілалкілокси, $-C(O)NR^{12}R^{12a}$, $-S(O)_2NR^{13}R^{13a}$, $-C(O)R^{14}$, необов'язково заміщений гетероарил, $-NR^{23}C(O)R^{23a}$ або алкіл, заміщений одним R^{11} ; де

R^{11} означає гідрокси, необов'язково заміщений гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений гетероарил або $-NR^{15}R^{15a}$ (де R^{15} означає водень, алкіл, галогеналкіл, алкоксіалкіл або гідроксіалкіл, і R^{15a} означає водень, алкіл, галогеналкіл, карбоксіалкіл, амінокарбоніалкіл, гідроксіалкіл, алкоксіалкіл, циклоалкіл або фенілметил);

R^{12} означає водень або алкіл, і R^{12a} означає водень, алкіл, діалкіламіноалкіл, необов'язково заміщений гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений гетероциклоалкілалкіл або гідроксіалкіл; або R^{12} і R^{12a} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений алкілом, гідроксіалкілом, циклоалкілалкілом, необов'язково заміщеним гетероарилалкілом або фенілалкілом (де фенільне кільце необов'язково заміщене галогеном);

R^{13} означає водень або алкіл, і R^{13a} означає водень, алкіл або діалкіламіноалкіл;
 R^{14} означає необов'язково заміщений гетероциклоалкілалкіл або необов'язково заміщений гетероарилалкіл; і

R^{23} означає водень або алкіл, і R^{23a} означає аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл або гетероциклоалкілалкіл.

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (III), де R^1 означає феніл, заміщений одним R^6 , вибраним з групи, яка складається з аміно, алкіламіно, діалкіламіно, амінокарбонілу, алкіламінокарбонілу, діалкіламінокарбонілу, гетероциклоалкілалкілу, необов'язково заміщеного алкілом або алкоксикарбонілом, аміноалкіламіно, алкіламіноалкіламіно і діалкіламіноалкіламіно; $n1$ дорівнює 0 або 1; R^5 , коли R^5 присутній, означає галоген або алкіл; і R^{29} означає R^{9c} , і R^{9c} означає алкіл, галоген або алкокси.

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (III), де R^1 означає феніл, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 радикалами R^6 , незалежно вибраними з групи, яка складається з алкілу, галогену, алкокси, гідроксіалкілу, аміноалкілу і алкоксикарбонілу; $n1$ дорівнює 0 або 1; R^5 , коли R^5 присутній, означає галоген або алкіл; і R^{29} означає R^{9b} , де R^{9b} має значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I). У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (III), де R^1 означає феніл, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 радикалами R^6 , незалежно вибраними з групи, яка складається з алкілу, галогену, алкокси, гідроксіалкілу, аміноалкілу і алкоксикарбонілу; $n1$ дорівнює 0 або 1; R^5 , коли R^5 присутній, означає галоген або алкіл; R^{29} означає R^{9b} , і R^{9b} означає необов'язково заміщений гетероциклоалкіл, діалкіламіноалкілокси, гетероциклоалкілалкілокси, $-C(O)NR^{12}R^{12a}$, $-S(O)_2NR^{13}R^{13a}$, $-C(O)R^{14}$, необов'язково заміщений гетероарил, $-NR^{23}C(O)R^{23a}$ або алкіл, заміщений одним R^{11} ; де

R^{11} означає гідрокси, необов'язково заміщений гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений гетероарил або $-NR^{15}R^{15a}$ (де R^{15} означає водень, алкіл, галогеналкіл, алкоксіалкіл або гідроксіалкіл, і R^{15a} означає водень, алкіл, галогеналкіл, карбоксіалкіл, амінокарбонілалкіл, гідроксіалкіл, алкоксіалкіл, циклоалкіл або фенілметил);

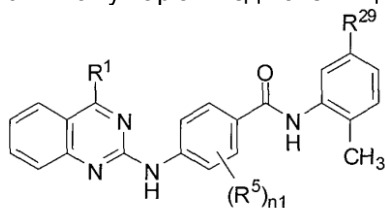
R^{12} означає водень або алкіл, і R^{12a} означає водень, алкіл, діалкіламіноалкіл, необов'язково заміщений гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений гетероциклоалкілалкіл або гідроксіалкіл; або R^{12} і R^{12a} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений алкілом, гідроксіалкілом, циклоалкілалкілом, необов'язково заміщеним гетероарилалкілом або фенілалкілом (де фенільне кільце необов'язково заміщене галогеном);

R^{13} означає водень або алкіл, і R^{13a} означає водень, алкіл або діалкіламіноалкіл;

R^{14} означає необов'язково заміщений гетероциклоалкілалкіл або необов'язково заміщений гетероарилалкіл; і

R^{23} означає водень або алкіл, і R^{23a} означає аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл або гетероциклоалкілалкіл.

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (IV):



IV

де R^1 , $n1$, R^5 і R^{29} мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (IV), де R^1 означає алкіл або гетероарил; $n1$ дорівнює 0 або 1; R^5 , коли R^5 присутній, означає галоген або алкіл; і R^{29} означає R^{9b} або R^{9c} , і R^{9b} , R^{9c} і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (IV), де R^1 означає алкіл або гетероарил; $n1$ дорівнює 0 або 1; R^5 , коли R^5 присутній, означає галоген або алкіл; і R^{29} означає R^{9b} , і R^{9b} означає необов'язково заміщений гетероциклоалкіл, діалкіламіноалкілокси, гетероциклоалкілалкілокси, $-C(O)NR^{12}R^{12a}$, $-S(O)_2NR^{13}R^{13a}$, $-C(O)R^{14}$, необов'язково заміщений гетероарил, $-NR^{23}R^{23a}$ або алкіл, заміщений одним R^{11} ; де

R^{11} означає гідрокси, необов'язково заміщений гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений гетероарил або $-NR^{15}R^{15a}$ (де R^{15} означає водень, алкіл, галогеналкіл, алкоксіалкіл або

гідроксіалкіл, і R^{15a} означає водень, алкіл, галогеналкіл, карбоксіалкіл, амінокарбоніалкіл, гідроксіалкіл, алкоксіалкіл, циклоалкіл або фенілметил);

R^{12} означає водень або алкіл, і R^{12a} означає водень, алкіл, діалкіламіноалкіл, необов'язково заміщений гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений гетероциклоалкілалкіл або гідроксіалкіл; або R^{12} і R^{12a} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений алкілом, гідроксіалкілом, циклоалкілалкілом, необов'язково заміщеним гетероарилалкілом або фенілалкілом (де фенільне кільце необов'язково заміщене галогеном);

R^{13} означає водень або алкіл, і R^{13a} означає водень, алкіл або діалкіламіноалкіл;

R^{14} означає необов'язково заміщений гетероциклоалкілалкіл або необов'язково заміщений гетероарилалкіл; і

R^{23} означає водень або алкіл, і R^{23a} означає аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл або гетероциклоалкілалкіл.

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (IV), де R^1 означає алкіл або гетероарил; $n1$ дорівнює 0 або 1; R^5 , коли R^5 присутній, означає галоген або алкіл; і R^{29} означає R^{9c} , і R^{9c} означає алкіл, галоген або алкокси.

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (IV), де R^1 означає феніл, заміщений одним R^6 , вибраним з групи, яка складається з аміно, алкіламіно, діалкіламіно, амінокарбонілу, алкіламінокарбонілу, діалкіламінокарбонілу, гетероциклоалкілалкілу, необов'язково заміщеного алкілом або алкоксикарбонілом, аміноалкіламіно, алкіламіноалкіламіно і діалкіламіноалкіламіно; $n1$ дорівнює 0 або 1; R^5 , коли R^5 присутній, означає галоген або алкіл; і R^{29} означає R^{9b} або R^{9c} ; і R^{9b} , R^{9c} і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (IV), де R^1 означає феніл, заміщений одним R^6 , вибраним з групи, яка складається з аміно, алкіламіно, діалкіламіно, амінокарбонілу, алкіламінокарбонілу, діалкіламінокарбонілу, гетероциклоалкілалкілу, необов'язково заміщеного алкілом або алкоксикарбонілом, аміноалкіламіно, алкіламіноалкіламіно і діалкіламіноалкіламіно; $n1$ дорівнює 0 або 1; R^5 , коли R^5 присутній, означає галоген або алкіл; і R^{29} означає R^{9b} , і R^{9b} означає необов'язково заміщений гетероциклоалкіл, діалкіламіноалкілокси, гетероциклоалкілалкілокси, $-C(O)NR^{12}R^{12a}$, $-S(O)_2NR^{13}R^{13a}$, $-C(O)R^{14}$, необов'язково заміщений гетероарил, $-NR^{23}C(O)R^{23a}$ або алкіл, заміщений одним R^{11} ; де

R^{11} означає гідрокси, необов'язково заміщений гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений гетероарил або $-NR^{15}R^{15a}$ (де R^{15} означає водень, алкіл, галогеналкіл, алкоксіалкіл або гідроксіалкіл, і R^{15a} означає водень, алкіл, галогеналкіл, карбоксіалкіл, амінокарбоніалкіл, гідроксіалкіл, алкоксіалкіл, циклоалкіл або фенілметил);

R^{12} означає водень або алкіл, і R^{12a} означає водень, алкіл, діалкіламіноалкіл, необов'язково заміщений гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений гетероциклоалкілалкіл або гідроксіалкіл; або R^{12} і R^{12a} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений алкілом, гідроксіалкілом, циклоалкілалкілом, необов'язково заміщеним гетероарилалкілом або фенілалкілом (де фенільне кільце необов'язково заміщене галогеном);

R^{13} означає водень або алкіл, і R^{13a} означає водень, алкіл або діалкіламіноалкіл;

R^{14} означає необов'язково заміщений гетероциклоалкілалкіл або необов'язково заміщений гетероарилалкіл; і

R^{23} означає водень або алкіл, і R^{23a} означає аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл або гетероциклоалкілалкіл.

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (IV), де R^1 означає феніл, заміщений одним R^6 , вибраним з групи, яка складається з аміно, алкіламіно, діалкіламіно, амінокарбонілу, алкіламінокарбонілу, діалкіламінокарбонілу, гетероциклоалкілалкілу, необов'язково заміщеного алкілом або алкоксикарбонілом, аміноалкіламіно, алкіламіноалкіламіно і діалкіламіноалкіламіно; $n1$ дорівнює 0 або 1; R^5 , коли R^5 присутній, означає галоген або алкіл; і R^{29} означає R^{9c} , і R^{9c} означає алкіл, галоген або алкокси.

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (IV), де R^1 означає феніл, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 радикалами R^6 , незалежно вибраними з групи, яка складається з алкілу, галогену, алкокси, гідроксіалкілу, аміноалкілу і алкоксикарбонілу; $n1$ дорівнює 0 або 1; R^5 , коли R^5 присутній, означає галоген або алкіл; і R^{29} означає R^{9b} , де R^{9b} має значення, як вказане вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I). У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (IV), де R^1 означає феніл, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 радикалами R^6 , незалежно вибраними з групи, яка складається з алкілу, галогену, алкокси, гідроксіалкілу, аміноалкілу і алкоксикарбонілу; $n1$ дорівнює 0 або 1; R^5 , коли R^5 присутній, означає галоген або алкіл; і R^{29} означає R^{9b} , де R^{9b}

означає необов'язково заміщений гетероциклоалкіл, діалкіламіноалкілокси, гетероциклоалкілалкілокси, $-C(O)NR^{12}R^{12a}$, $-S(O)_2NR^{13}R^{13a}$, $-C(O)R^{14}$, необов'язково заміщений гетероарил, $-NR^{23}C(O)R^{23a}$ або алкіл, заміщений одним R^{11} ; де

R^{11} означає гідрокси, необов'язково заміщений гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений гетероарил або $-NR^{15}R^{15a}$ (де R^{15} означає водень, алкіл, галогеналкіл, алкоксіалкіл або гідроксіалкіл, і R^{15a} означає водень, алкіл, галогеналкіл, карбоксіалкіл, амінокарбоніалкіл, гідроксіалкіл, алкоксіалкіл, циклоалкіл або фенілметил);

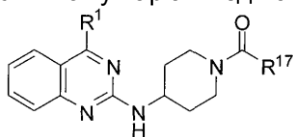
R^{12} означає водень або алкіл, і R^{12a} означає водень, алкіл, діалкіламіноалкіл, необов'язково заміщений гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений гетероциклоалкілалкіл або гідроксіалкіл; або R^{12} і R^{12a} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений алкілом, гідроксіалкілом, циклоалкілалкілом, необов'язково заміщеним гетероарилалкілом або фенілалкілом (де фенільне кільце необов'язково заміщене галогеном);

R^{13} означає водень або алкіл, і R^{13a} означає водень, алкіл або діалкіламіноалкіл;

R^{14} означає необов'язково заміщений гетероциклоалкілалкіл або необов'язково заміщений гетероарилалкіл; і

R^{23} означає водень або алкіл, і R^{23a} означає аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл або гетероциклоалкілалкіл.

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (V):



V

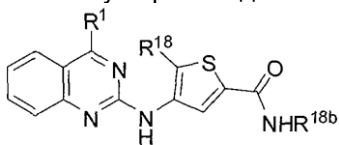
де R^1 означає алкіл, циклоалкіл, феніл або гетероарил, де циклоалкіл, феніл і гетероарил необов'язково заміщені одним або двома R^6 , що мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I); і R^{17} означає феніл, фенілалкіл, фенілалкіламіно, гетероциклоалкіл (необов'язково заміщений однією або двома групами, вибраними з алкілу і алкоксикарбонілу) або циклоалкіл, де кожний феніл, або окремо, або як частина групи у випадку R^{17} , заміщений 1, 2 або 2 радикалами R^{9a} , де R^{9a} має значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (V), де R^1 означає алкіл, незаміщений циклоалкіл, незаміщений феніл або незаміщений гетероарил; і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (V), де R^1 означає феніл, і R^{17} означає феніл, фенілалкіл, фенілалкіламіно, гетероциклоалкіл (необов'язково заміщений одним алкоксикарбонілом) або циклоалкіл, де феніл, або окремо, або як частина групи у випадку R^{17} , заміщений одним або двома атомами галогену. У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (V), де R^1 означає незаміщений феніл, і R^{17} означає феніл, 2,6-дихлорфеніл, фенілметил, 1-фенілетил, 2,6-дихлорфенілметил, 3,4-дихлорфенілметиламіно, N-(трет-бутоксикарбоніл)піперидин-3-іл або циклогексил.

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (V), де R^1 означає феніл, і R^{17} означає фенілалкіл, де феніл необов'язково заміщений одним або двома атомами галогену.

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (VI):

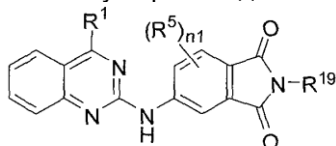


VI

де R^1 означає алкіл, циклоалкіл, феніл або гетероарил, де циклоалкіл, феніл і гетероарил необов'язково заміщені одним або двома R^6 , що мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I); R^{18} означає водень, галоген або алкіл; і R^{18b} означає феніл, заміщений 1, 2 або 3 радикалами R^{9a} , де R^{9a} має значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (VI), де R^1 означає незаміщений феніл, R^{18} означає водень або хлор; і R^{18b} означає феніл, заміщений одним або двома R^{9a} , де кожний R^{9a} незалежно означає алкіл або R^{9b} , і R^{9b} має значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (VII):

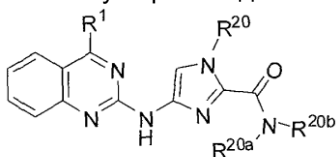


VII

де R¹ означає алкіл, циклоалкіл, феніл або гетероарил, де циклоалкіл, феніл і гетероарил необов'язково заміщені одним або двома R⁶, що мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I); і R¹⁹ означає феніл, заміщений 1, 2 або 3 радикалами R⁹ᵃ, де R⁹ᵃ має значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (VII), де R¹ означає незаміщений феніл, і R¹⁹ означає феніл, заміщений одним або двома R⁹ᵃ, де кожний R⁹ᵃ незалежно означає алкіл або R⁹ᵇ, де R⁹ᵇ має значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (VIII):

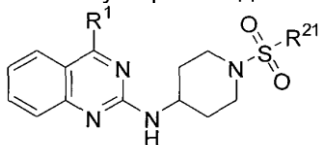


VIII

де R¹ означає алкіл, циклоалкіл, феніл або гетероарил, де циклоалкіл, феніл і гетероарил необов'язково заміщені одним або двома R⁶, що мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I); R²⁰ означає водень, алкіл, алкілкарбоніл, алкілсульфоніл або алкоксикарбоніл; і R²⁰ᵇ означає феніл, заміщений 1, 2 або 3 радикалами R⁹ᵃ, де R⁹ᵃ має значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (VIII), де R¹ означає незаміщений феніл; R²⁰ означає алкіл; R²⁰ᵃ означає водень; і R²⁰ᵇ означає феніл, заміщений одним або двома R⁹ᵃ, де кожний R⁹ᵃ незалежно означає алкіл або R⁹ᵇ, де R⁹ᵇ має значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (IX):

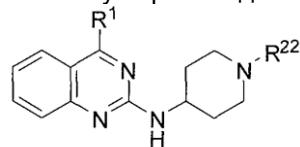


IX

де R¹ означає алкіл, циклоалкіл, феніл або гетероарил, де циклоалкіл, феніл і гетероарил необов'язково заміщені одним або двома R⁶, що мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I); і R²¹ означає феніл, заміщений 1, 2 або 3 радикалами R⁹ᵃ, де R⁹ᵃ має значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I); або R²¹ означає гетероарил, заміщений 1, 2 або 3 радикалами R⁸ᵃ, де R⁸ᵃ має значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (IX), де R¹ означає незаміщений феніл, і R²¹ означає гетероарил, заміщений одним або двома R⁸ᵃ, де кожний R⁸ᵃ означає алкіл.

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (X):



X

де R¹ означає алкіл, циклоалкіл, феніл або гетероарил, де циклоалкіл, феніл і гетероарил необов'язково заміщені одним або двома R⁶, що мають значення, як вказано вище в короткому

викладі суті винаходу для сполуки формули (I); і R^{22} означає феніл, заміщений 1, 2 або 3 радикалами R^{9a} , або R^{22} означає гетероарил, заміщений 1, 2 або 3 радикалами R^{8a} , де R^{9a} і R^{8a} мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (X), де R^1 означає незаміщений феніл, і R^{22} означає гетероарил.

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується способу лікування ракового захворювання, який включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки будь-якого з вищеперелічених варіантів здійснення або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольовату або їх комбінації, або введення фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки будь-якого з вищеперелічених варіантів здійснення і фармацевтично прийнятного носія, ексципієнта або розріджувача, в комбінації з гемцитабіном або алкілюючим агентом, таким як темозоломід. У іншому варіанті здійснення сполуку вибирають із сполук формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) і (X). Ще в іншому варіанті здійснення сполуку вибирають із сполук формул (Ia), (Ib), (Ic), (Ie), (III) і (IV). Ще в іншому варіанті здійснення сполуку вибирають із сполук формул (Ia), (Ib), (Ic), (Ie), (III) і (IV) і вводять в комбінації з гемцитабіном. Ще в іншому варіанті здійснення сполуку вибирають із сполук формул (Ia), (Ib), (Ic), (Ie), (III) і (IV) і вводять в комбінації з темозоломідом. Ще в іншому варіанті здійснення сполуку вибирають із сполук таблиці 1 і вводять в комбінації з гемцитабіном. Ще в іншому варіанті здійснення сполуку вибирають із сполук таблиці 1 і вводять в комбінації з темозоломідом.

Конкретні сполуки

Конкретні сполуки формули (I) представлені нижче. Приклади є тільки ілюстративними і ні в якому випадку не обмежують обсягу даного винаходу. Сполуки, представлені в таблиці 1, мають назви відповідно до систематичного застосування правил номенклатури, узгоджених з Міжнародним союзом теоретичної і прикладної хімії (IUPAC), Міжнародним союзом біохімії і молекулярної біології (IUBMB) і реферативною службою по хімії (CAS), з використанням програмного забезпечення ACD/Labs, версія 8.08. Структури, представлені в таблиці 1, одержані при використанні системи ISIS Draw.

Таблиця 1

Спол. №	Структура	Назва
1		4-[(6-хлор-4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]-N-(2-метилфеніл)бензамід
2		N-(2,6-диметилфеніл)-4-[(6-метил-4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
3		N-(2,6-диметилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
4		4-[[6,7-біс(метилокси)-4-фенілхіназолін-2-іл]аміно]-N-(2,6-диметилфеніл)бензамід

5		4-[(6-хлор-4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]-N-метил-N-фенілбензамід
6		4-[(6-хлор-4-фенілхіназолін-2-іл)(метил)аміно]-N-(2,6-диметилфеніл)бензамід
7		4-[(6-хлор-4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]-N-циклопропілбензамід
8		4-[(6-хлор-4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]-N-[2-(піролідин-1-ілметил)феніл]бензамід
9		4-[(6-хлор-4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]-N-[2-(морфолін-4-ілметил)феніл]бензамід
10		4-[(6-хлор-4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]-N-(2-морфолін-4-ілфеніл)бензамід
11		4-[(6-хлор-4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]-N-(2-фторфеніл)бензамід
12		N-(2,6-диметилфеніл)-4-[[6-(4-метилпіперазин-1-іл)-4-фенілхіназолін-2-іл]аміно]бензамід
13		4-[(6-хлор-4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]-N-{3-[(диметиламіно)метил]феніл}бензамід
14		4-[(6-хлор-4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]-N-(4-метилпіролідин-3-іл)бензамід
15		N-[(3,4-дихлорфеніл)метил]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]піперидин-1-карбоксамід

16		N-(2-амінофеніл)-4-[(6-хлор-4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
17		N-[1-(1H-бензімідазол-2-іл)піперидин-4-іл]-4-фенілхіназолін-2-амін
18		4-феніл-N-[1-(фенілкарбоніл)піперидин-4-іл]хіназолін-2-амін
19		4-феніл-N-[1-(фенілацетил)піперидин-4-іл]хіназолін-2-амін
20		N-{1-[(2,6-дихлорфеніл)ацетил]піперидин-4-іл}-4-фенілхіназолін-2-амін
21		N-(4-метилпіролідин-3-іл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
22		N-{5-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл}-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
23		4-феніл-N-[1-(2-фенілпропаноїл)піперидин-4-іл]хіназолін-2-амін
24		N-{1-[(3,5-диметилізоксазол-4-іл)сульфоніл]піперидин-4-іл}-4-фенілхіназолін-2-амін

25		N-(2,6-диметилфеніл)-4-([7-(метилокси)-4-фенілхіназолін-2-іл]аміно)бензамід
26		N-(2,6-диметилфеніл)-4-([7-гідрокси-4-фенілхіназолін-2-іл]аміно)бензамід
27		N-(2,6-диметилфеніл)-4-([7-((3-морфолін-4-ілпропіл)окси)-4-фенілхіназолін-2-іл]аміно)бензамід
28		4-([6-хлор-4-фенілхіназолін-2-іл]аміно)-N-(2-етилфеніл)бензамід
29		N-[2-метил-5-(морфолін-4-ілметил)феніл]-4-([4-фенілхіназолін-2-іл]аміно)бензамід
30		N-[2-метил-5-([4-метилпіперазин-1-іл]метил)феніл]-4-([4-фенілхіназолін-2-іл]аміно)бензамід
31		N-(5-([2-(диметиламіно)етил]окси)-2-метилфеніл)-4-([4-фенілхіназолін-2-іл]аміно)бензамід
32		N-[2-метил-5-((3-морфолін-4-ілпропіл)окси)феніл]-4-([4-фенілхіназолін-2-іл]аміно)бензамід
33		N-(2-хлорфеніл)-4-([6-хлор-4-фенілхіназолін-2-іл]аміно)бензамід
34		N-(2-метилфеніл)-5-([4-фенілхіназолін-2-іл]аміно)піридин-2-карбоксамід

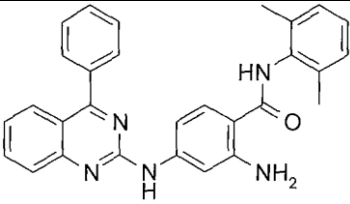
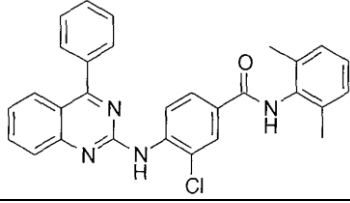
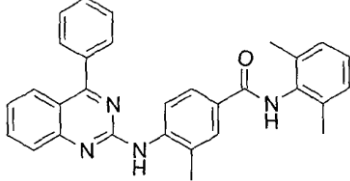
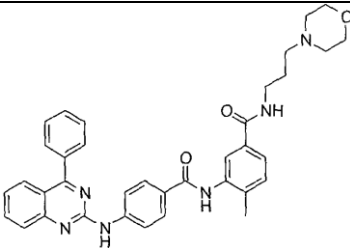
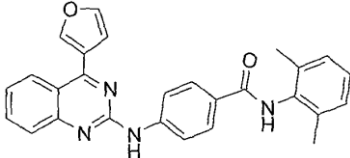
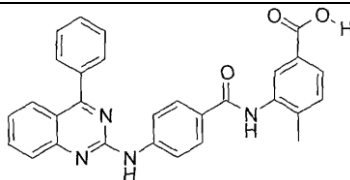
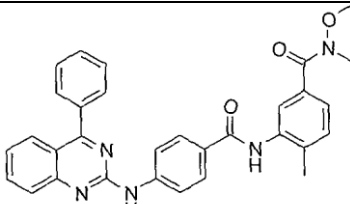
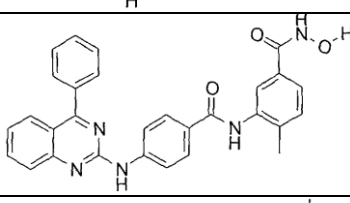
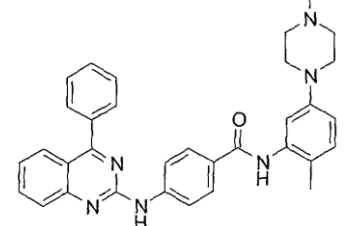
35		4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]-N-(1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл)бензамід
36		N-(2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
37		N-{5-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл}-4-{[4-(4-фторфеніл)хіназолін-2-іл]аміно}бензамід
38		N-{5-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл}-4-{[4-(2-фторфеніл)хіназолін-2-іл]аміно}бензамід
39		4-[(6-хлор-4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]-N-{5-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл}бензамід
40		4-[(4-(3-бромфеніл)хіназолін-2-іл)аміно]-N-{5-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл}бензамід
41		4-[(4-(4-хлорфеніл)хіназолін-2-іл)аміно]-N-{5-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл}бензамід
42		4-[(4-(2-хлорфеніл)хіназолін-2-іл)аміно]-N-{5-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл}бензамід
43		N-(3-{[2-(диметиламіно)етил]окси}-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

44		N-[2-метил-5-(піролідин-1-ілметил)феніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
45		N-{3-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл}-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
46		N-{5-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл}-4-{[4-(1-метилетил)хіназолін-2-іл]аміно}бензамід
47		4-{[4-(2,6-дифторфеніл)хіназолін-2-іл]аміно}-N-{5-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл}бензамід
48		4-{[4-(2,4-дифторфеніл)хіназолін-2-іл]аміно}-N-{5-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл}бензамід
49		N-{5-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл}-5-{[4-(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]піридин-2-карбоксамід
50		N-[2-(диметиламіно)етил]-4-метил-3-{[4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]феніл]карбоніл}аміно}бензамід
51		4-{[4-(2-бромфеніл)хіназолін-2-іл]аміно}-N-{5-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл}бензамід
52		4-{[4-(2'-бромбіфеніл-2-іл)хіназолін-2-іл]аміно}-N-{5-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл}бензамід

53		4-[[4-(3-хлорфеніл)хіназолін-2-іл]аміно}-N-{5-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл}бензамід
54		4-[[4-(3,5-дихлорфеніл)хіназолін-2-іл]аміно}-N-{5-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл}бензамід
55		N-{3-[(диметиламіно)метил]феніл}-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
56		4-[[4-(2,3-дихлорфеніл)хіназолін-2-іл]аміно}-N-{5-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл}бензамід
57		N-{5-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл}-4-[[4-(1-метил-1H-пірол-2-іл)хіназолін-2-іл]аміно]бензамід
58		4-[[4-(2,4-дихлорфеніл)хіназолін-2-іл]аміно}-N-{5-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл}бензамід
59		N,N,4-триметил-3-[[4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]феніл]карбоніл]аміно]бензамід
60		N-[5-([2-(диметиламіно)етил]аміно)сульфоніл]-2-метилфеніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

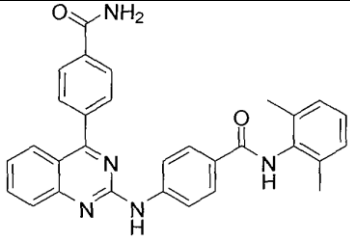
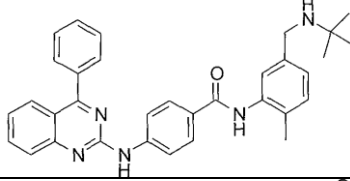
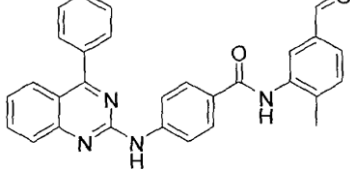
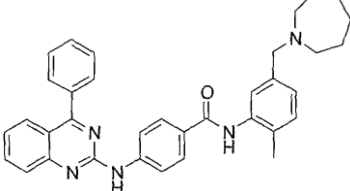
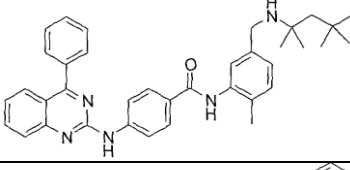
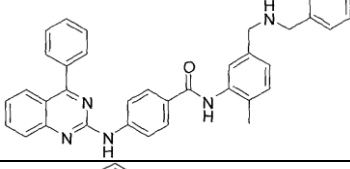
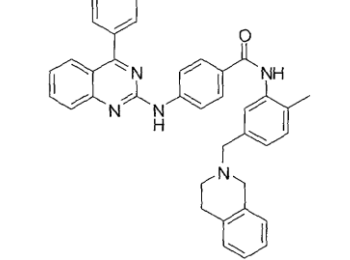
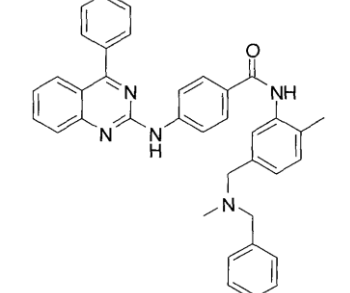
61		N-(5-циклопропіл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
62		4-[[4-(3,4-дихлорфеніл)хіназолін-2-іл]аміно}-N-{5-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл}бензамід
63		4-[[4-(2,5-дихлорфеніл)хіназолін-2-іл]аміно}-N-{5-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл}бензамід
64		N-{5-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл}-4-[[4-(2-тієніл)хіназолін-2-іл]аміно}бензамід
65		N-{5-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл}-4-[[4-(4-піридин-2-іл)хіназолін-2-іл]аміно}бензамід
66		N-(2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-5-іл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
67		4-[[4-(3,5-дифторфеніл)хіназолін-2-іл]аміно}-N-{5-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл}бензамід
68		N-{5-[(діетиламіно)метил]-2-метилфеніл}-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
69		N-[2-метил-5-(піперидин-1-ілметил)феніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

70		N-(5-{{циклогексил(метил)аміно}метил}-2-метилфеніл)-4-[[4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
71		N-(2,6-диметилфеніл)-4-[[4-{4-[[трифторметил)окси]феніл]хіназолін-2-іл)аміно]бензамід
72		N-(2,6-диметилфеніл)-4-{{4-[4-(метилокси)феніл]хіназолін-2-іл)аміно}бензамід
73		N-(2,6-диметилфеніл)-4-{{4-(1-метилетил)хіназолін-2-іл)аміно}бензамід
74		N-(2,6-диметилфеніл)-4-{{4-(1H-піразол-4-іл)хіназолін-2-іл)аміно}бензамід
75		N-(2,6-диметил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл)-4-[[4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
76		N-(2,6-диметилфеніл)-3-(метилокси)-4-[[4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
77		3-бром-N-(2,6-диметилфеніл)-4-[[4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

78		2-аміно-N-(2,6-диметилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід;
79		3-хлор-N-(2,6-диметилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
80		N-(2,6-диметилфеніл)-3-метил-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
81		4-метил-N-(3-морфолін-4-ілпропіл)-3-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
82		N-(2,6-диметилфеніл)-4-[(4-фуран-3-ілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
83		4-метил-3-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензойна кислота
84		N,4-диметил-N-(метилокси)-3-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
85		N-гідрокси-4-метил-3-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
86		N-[2-метил-5-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

87		N-(4-метил-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензоксазепін-7-іл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
88		N-(2,6-диметилфеніл)-4-({4-[3-(метилокси)феніл]хіназолін-2-іл}аміно)бензамід
89		N-(2,6-диметилфеніл)-4-({4-[2-(метилокси)феніл]хіназолін-2-іл}аміно)бензамід
90		4-метил-N-(2-морфолін-4-ілетил)-3-[(4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]феніл}карбоніл)аміно]бензамід
91		N-[3-(диметиламіно)пропіл]-4-метил-3-[(4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]феніл}карбоніл)аміно]бензамід
92		4-({4-[4-(диметиламіно)феніл]хіназолін-2-іл}аміно)-N-(2,6-диметилфеніл)бензамід
93		N-(3-циклопропіл-1H-піразол-5-іл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
94		N-{5-[(2,6-диметилпіперидин-1-іл)метил]-2-метилфеніл}-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

95		N-{1-[(2,6-дихлорфеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-4-фенілхіназолін-2-амін
96		1,1-диметилетил-3-({4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]піперидин-1-іл}карбоніл)піперидин-1-карбоксилат
97		N-[2-(2-гідроксіетил)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-5-іл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
98		3-{2-[(4-[(2,6-диметилфеніл)аміно]карбоніл)феніл]аміно}хіназолін-4-іл}-N,N-диметилбензамід
99		N-(2-{2-[(фенілметил)оксі]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-5-іл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
100		N-{2-метил-5-[(2,2,6,6-тетраметилпіперидин-1-іл)метил]феніл}-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
101		N-(5-{4-(циклопропілметил)піперазин-1-іл}карбоніл)-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
102		N-[2-метил-5-({4-[(1-метил-1H-імідазол-2-іл)метил]піперазин-1-іл}карбоніл)феніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
103		N-(5-{4-(фуран-2-ілметил)піперазин-1-іл}карбоніл)-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
104		N-(2-метил-5-{4-(фенілметил)піперазин-1-іл}карбоніл)феніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

105		4-((4-[4-(амінокарбоніл)феніл]хіназолін-2-іл)аміно)-N-(2,6-диметилфеніл)бензамід
106		N-(5-[[(1,1-диметилетил)аміно]метил]-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
107		N-(5-форміл-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
108		N-[5-(азепан-1-ілметил)-2-метилфеніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
109		N-(2-метил-5-[[(1,1,3,3-тетраметилбутил)аміно]метил]феніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
110		N-(2-метил-5-[[(фенілметил)аміно]метил]феніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
111		N-[5-(3,4-дигідроізохінолін-2(1Н)-ілметил)-2-метилфеніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
112		N-(2-метил-5-[[метил(фенілметил)аміно]метил]феніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

113		N-(2-метил-5-{{(1-метилетил)аміно}метил}феніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
114		N-(5-{{біс(1-метилетил)аміно}метил}-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
115		N-(5-{{етил(метил)аміно}метил}-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
116		N-(5-{{етил(1-метилетил)аміно}метил}-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
117		N-(2,6-диметилфеніл)-4-[[4-(1-метилпіперидин-4-іл)хіназолін-2-іл]аміно]бензамід
118		N-{5-[1-(диметиламіно)етил]-2-метилфеніл}-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
119		N-[2-метил-5-(1-морфолін-4-ілетил)феніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
120		N-[2-метил-5-(морфолін-4-ілацетил)феніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

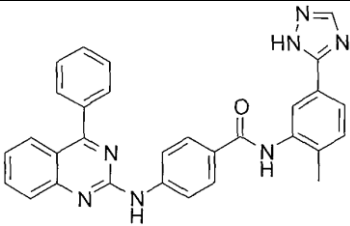
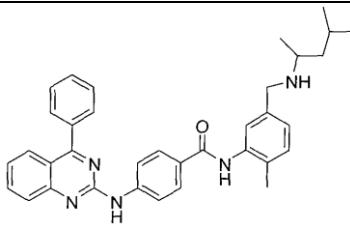
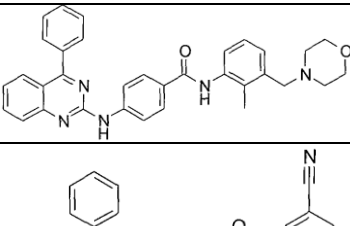
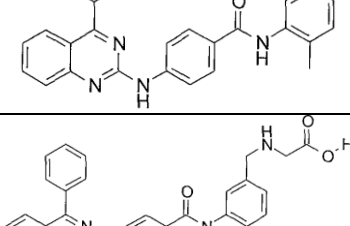
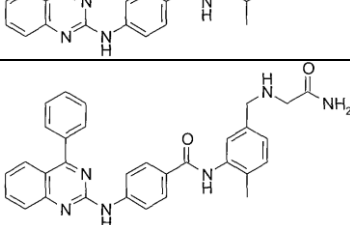
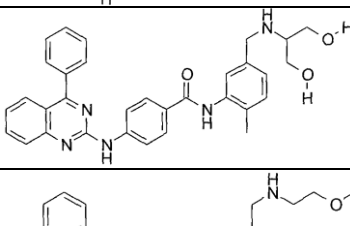
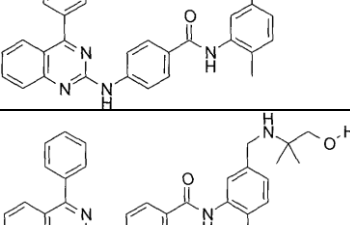
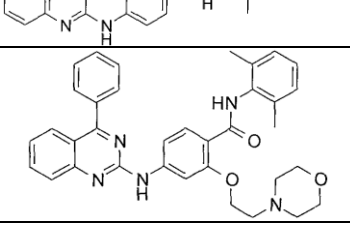


121		N-(2-метил-5-[(2-метил-1H-імідазол-1-іл)ацетил]феніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
122		N-(2-метил-5-[(2-метилпропіл)аміно]метил}феніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
123		N-(2-метил-5-[(1-фенілетил)аміно]метил}феніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
124		N-(5-[(1,2-диметилпропіл)аміно]метил}-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
125		N-(5-[(4-етилпіперазин-1-іл)карбоніл]-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
126		N-[2-метил-5-(піперазин-1-ілкарбоніл)феніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
127		N-(5-[(4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-іл)карбоніл]-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
128		N-(5-{1-[етил(3,3,3-трифторпропіл)аміно]етил}-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
129		N-(5-{1-[біс(3,3,3-трифторпропіл)аміно]етил}-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

130		N-(2,6-диметилфеніл)-4-({4-[3-(морфолін-4-ілметил)феніл]хіназолін-2-іл}аміно)бензамід
131		N-[1-(циклогексилкарбоніл)піперидин-4-іл]-4-фенілхіназолін-2-амін
132		N-(2-метил-5-{{метил(1-метилетил)аміно}метил}феніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
133		N-[5-(3,4-дигідрохінолін-1(2H)-ілметил)-2-метилфеніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
134		N-(2-метил-5-{{(1-метилпропіл)аміно}метил}феніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
135		N-(5-бром-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
136		N-(2,6-диметилфеніл)-3-[(2-морфолін-4-ілетил)окси]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
137		N-(2,6-диметилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]-3-[(2-піролідин-1-ілетил)окси]бензамід
138		2-хлор-N-[2-метил-5-(морфолін-4-ілметил)феніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

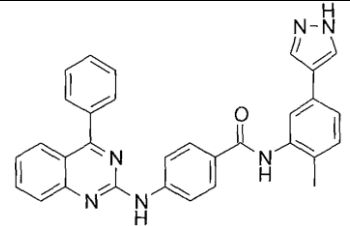
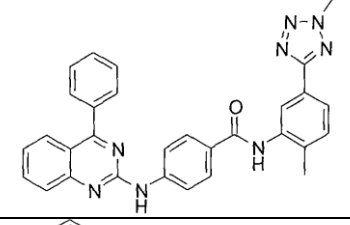
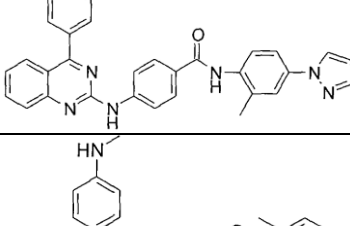
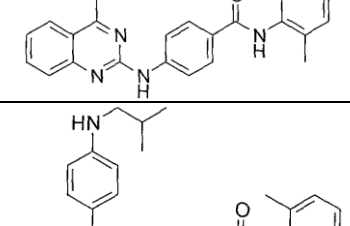
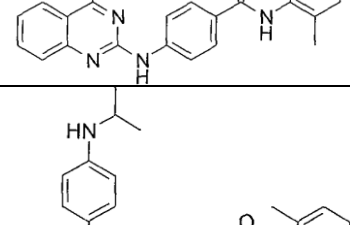
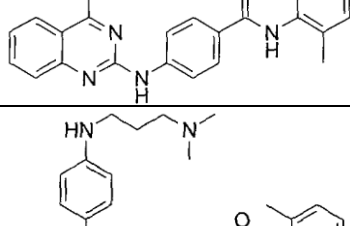
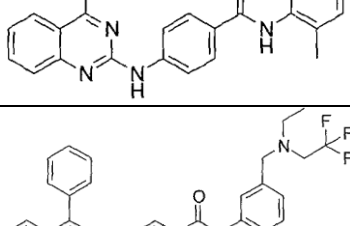
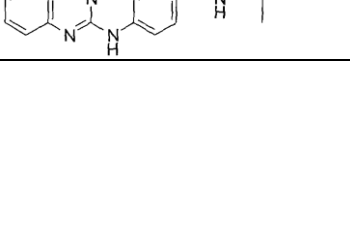
139		2-хлор-N-(2,6-диметилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
140		4-[[4-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)хіназолін-2-іл]аміно]-N-(2,6-диметилфеніл)бензамід
141		4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]-N-(2,3,3-триметил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл)бензамід
142		2-(2,6-диметилфеніл)-5-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]-1H-ізоіндол-1,3(2H)-діон
143		N-[5-((4-[(4-фторфеніл)метил]піперазин-1-іл)карбоніл)-2-метилфеніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
144		N-(2,6-диметилфеніл)-4-[(4-{3-[(4-метилпіперазин-1-іл)метил]феніл}хіназолін-2-іл)аміно]бензамід
145		N-(2-метил-5-{[4-(піридин-3-ілметил)піперазин-1-іл]карбоніл}феніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
146		N-(2-метил-5-{[4-(піридин-4-ілметил)піперазин-1-іл]карбоніл}феніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
147		4-[(4-{3-[(диметиламіно)метил]феніл}хіназолін-2-іл)аміно]-N-(2,6-диметилфеніл)бензамід
148		N-(2,6-диметилфеніл)-4-[(4-{4-(морфолін-4-ілметил)феніл}хіназолін-2-іл)аміно]бензамід

149		N-(2,6-диметилфеніл)-4-[(4-{4-[(4-метилпіперазин-1-іл)метил]феніл}хіназолін-2-іл)аміно]бензамід
150		4-[(4-{4-[(диметиламіно)метил]феніл}хіназолін-2-іл)аміно]-N-(2,6-диметилфеніл)бензамід
151		N-(5-аміно-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
152		N-[2-метил-5-(1H-піразол-5-іл)феніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
153		N-(2-метил-5-нітрофеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
154		N-[5-[(циклопропіламіно)метил]-2-метилфеніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
155		N-[5-[(N,N-диметилгліцил)аміно]-2-метилфеніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
156		1-[(4-метил-3-[(4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]феніл)карбоніл]аміно]-феніл)метил]азетидин-3-карбонова кислота
157		N-(5-[(2-гідроксіетил)аміно]метил)-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

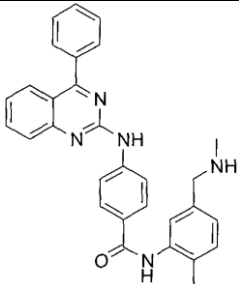
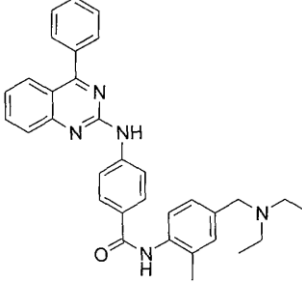
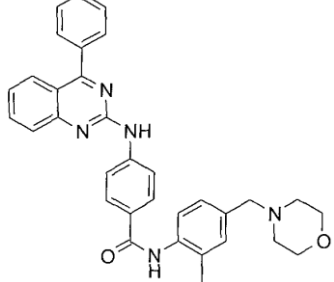
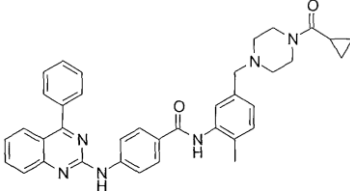
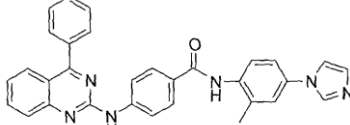
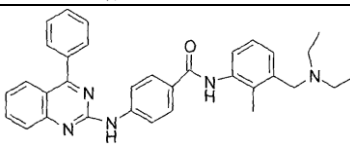
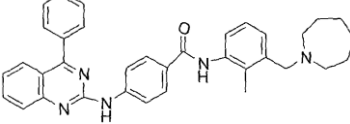
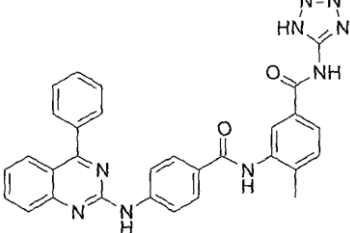
158		N-(5-((2-гидроксиетил)(метил)аміно)метил)-2-метилфеніл)-4-((4-фенілхіназолін-2-іл)аміно)бензамід
159		4-метил-N-(8-метил-8-азабіцикло[3,2,1]окт-3-ил)-3-((4-((4-фенілхіназолін-2-іл)аміно)феніл)карбоніл)аміно)бензамід
160		N-(1,1-диметил-2-морфолін-4-ілетил)-4-метил-3-((4-((4-фенілхіназолін-2-іл)аміно)феніл)карбоніл)аміно)бензамід
161		N-(2-гидроксиетил)-4-метил-3-((4-((4-фенілхіназолін-2-іл)аміно)феніл)карбоніл)аміно)бензамід
162		N-[5-(2,5-діазабіцикло[2,2,1]гепт-2-илкарбоніл)-2-метилфеніл]-4-((4-фенілхіназолін-2-іл)аміно)бензамід
163		N-{5-[(етиламіно)метил]-2-метилфеніл}-4-((4-фенілхіназолін-2-іл)аміно)бензамід
164		N-{2-метил-5-[(пропіламіно)метил]феніл}-4-((4-фенілхіназолін-2-іл)аміно)бензамід
165		N-[2-метил-5-(1H-тетразол-5-іл)феніл]-4-((4-фенілхіназолін-2-іл)аміно)бензамід
166		N-{2-метил-5-[(E)-(морфолін-4-іліміно)метил]феніл}-4-((4-фенілхіназолін-2-іл)аміно)бензамід

167		N-[2-метил-5-(1H-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
168		N-(5-[(1,3-диметилбутил)аміно]метил}-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
169		N-[2-метил-3-(морфолін-4-ілметил)феніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
170		N-(5-ціано-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
171		N-({4-метил-3-[(4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]феніл}карбоніл)аміно}-феніл)метил)гліцин
172		N-(5-[(2-аміно-2-оксоетил)аміно]метил}-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
173		N-[5-({2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил}аміно)метил}-2-метилфеніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
174		N-[2-метил-5-({2-(метилоксі)етил}аміно)метил]феніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
175		N-(5-[(2-гідрокси-1,1-диметилетил)аміно]метил}-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
176		N-(2,6-диметилфеніл)-2-[(2-морфолін-4-ілетил)окси]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

177		N-(2,6-диметилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]-2-[(2-піролідин-1-ілетил)окси]бензамід
178		N-{5-[(4-ацетилпіперазин-1-іл)метил]-2-метилфеніл}-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
179		N-(5-{[4-(2,2-диметилпропаноїл)піперазин-1-іл]метил}-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
180		N-(5-{[біс(2-гідроксіетил)аміно]метил}-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
181		N-[5-({біс[2-(метилоксі)етил]аміно}метил)-2-метилфеніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
182		N-(5-{[4-(циклопентилкарбоніл)піперазин-1-іл]метил}-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
183		N-(2-метил-5-{[4-(фенілкарбоніл)піперазин-1-іл]метил}феніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
184		N-[2-метил-5-({4-[(метилоксі)ацетил]піперазин-1-іл}метил)феніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

185		N-[2-метил-5-(1H-піразол-4-іл)феніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
186		N-[2-метил-5-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)феніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
187		N-[2-метил-4-(1H-піразол-1-іл)феніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
188		N-(2,6-диметилфеніл)-4-[(4-{4-(метиламіно)феніл}хіназолін-2-іл)аміно]бензамід
189		N-(2,6-диметилфеніл)-4-[(4-{4-[(2-метилпропіл)аміно]феніл}хіназолін-2-іл)аміно]бензамід
190		N-(2,6-диметилфеніл)-4-[(4-{4-[(1-метилетил)аміно]феніл}хіназолін-2-іл)аміно]бензамід
191		4-[(4-{4-[(3-(диметиламіно)пропіл)аміно]-феніл}хіназолін-2-іл)аміно]-N-(2,6-диметилфеніл)бензамід
192		N-(5-{[етил(2,2,2-трифторетил)аміно]метил}-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

193		N-[5-(7-азабіцикло[2.2.1]гепт-7-илметил)-2-метилфеніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
194		N-(5-[[етил(2-гідроксіетил)аміно]метил]-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
195		N-[5-(амінометил)-2-метилфеніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
196		N-{4-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл}-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
197		N-[2-метил-5-(1-метил-1H-тетразол-5-іл)феніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
198		N-(4-[[етил(1-метилетил)аміно]метил]-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
199		N-(2-метил-4-[[метил(фенілметил)аміно]метил]феніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
200		N-(2,6-диметилфеніл)-4-{[4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)хіназолін-2-іл]аміно}бензамід
201		N-(2,6-диметилфеніл)-4-{[4-(1H-індол-5-іл)хіназолін-2-іл]аміно}бензамід

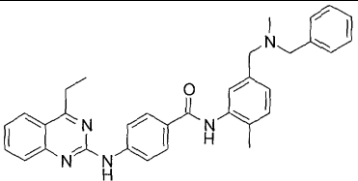
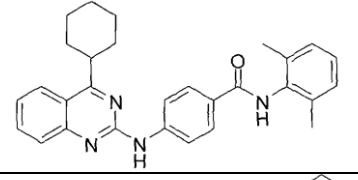
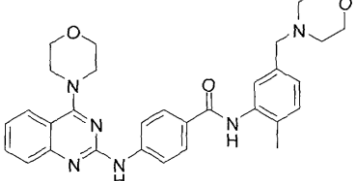
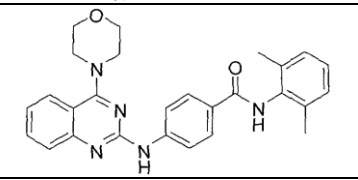
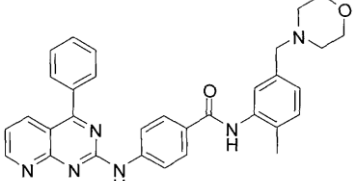
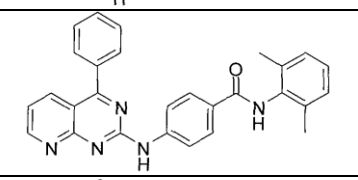
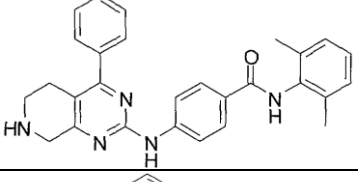
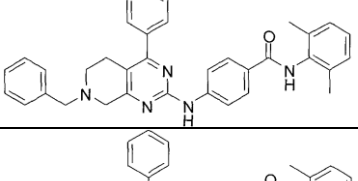
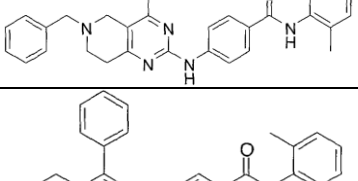
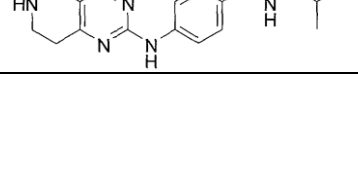
202		N-{2-метил-5-[(метиламіно)метил]феніл}-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
203		N-{4-[(діетиламіно)метил]-2-метилфеніл}-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
204		N-[2-метил-4-(морфолін-4-ілметил)феніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
205		N-(5-{4-(циклопропілкарбоніл)піперазин-1-іл}метил)-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
206		N-[4-(1H-імідазол-1-іл)-2-метилфеніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
207		N-{3-[(діетиламіно)метил]-2-метилфеніл}-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
208		N-[3-(азепан-1-ілметил)-2-метилфеніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
209		4-метил-3-[(4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]феніл)карбоніл)аміно]-N-1H-тетразол-5-ілбензамід

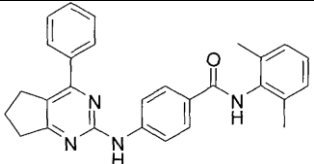
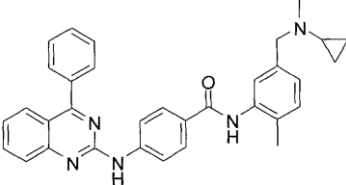
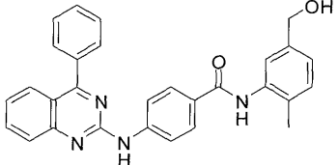
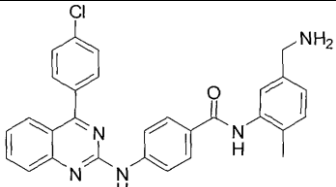
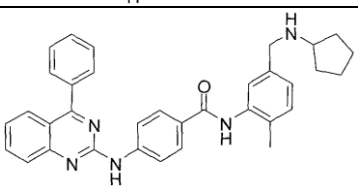
210		N-(2,6-диметилфеніл)-2-(метилокси)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
211		N-(2,6-диметилфеніл)-1-метил-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]-1H-імідазол-2-карбоксамід
212		5-хлор-N-(2,6-диметилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]тіофен-2-карбоксамід
213		N-(2,6-диметилфеніл)-2-фтор-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
214		N-(2,6-диметилфеніл)-4-[[4-(4-[[3-(етилокси)пропіл]аміно]феніл]хіназолін-2-іл)аміно]бензамід
215		N-{2-метил-5-[(морфолін-4-ілацетил)аміно]феніл}-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
216		N-(2,6-диметилфеніл)-2-(4-метилпіперазин-1-іл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
217		N-(2,6-диметилфеніл)-2-[(1-метилпіперидин-4-іл)аміно]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
218		N-{2-метил-5-[(2-морфолін-4-ілетил)окси]феніл}-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

219		4-[[4-(4-фторфеніл)хіназолін-2-іл]аміно]-N-[2-метил-5-(морфолін-4-ілметил)феніл]бензамід
220		4-метил-3-[[{4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]феніл}карбоніл]аміно]бензамід
221		N-{5-[(8aR)-гексагідропіроло[1,2-а]піразин-2(1H)-ілкарбоніл]-2-метилфеніл}-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
222		N-{5-[(8aS)-гексагідропіроло[1,2-а]піразин-2(1H)-ілкарбоніл]-2-метилфеніл}-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
223		4-[(4-циклопропілхіназолін-2-іл)аміно]-N-(2,6-диметилфеніл)бензамід
224		N-(2,6-диметилфеніл)-4-[(4-метилхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
225		N-[2-метил-5-(морфолін-4-ілметил)феніл]-4-[(4-метилхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
226		2-фтор-N-[2-метил-5-(морфолін-4-ілметил)феніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
227		3-фтор-N-[2-метил-5-(морфолін-4-ілметил)феніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

228		N-[5-[(діетиламіно)(іміно)метил]-2-метилфеніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
229		метил-4-метил-3-[(4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]феніл}карбоніл)аміно]-бензолкарбоксимідоат
230		N-[2,5-біс(гідроксиметил)феніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
231		N-(4-[(2-гідроксіетил)аміно]метил}-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
232		N-(4-[(етил(2-гідроксіетил)аміно]метил}-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
233		4-[(6-хлор-4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]-N-[2-метил-5-(морфолін-4-ілметил)феніл]бензамід
234		N-[5-(1H-імідазол-1-іл)-2-метилфеніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

235		4-[(4-етилхіназолін-2-іл)аміно]-N-[2-метил-5-(морфолін-4-ілметил)феніл]бензамід
236		4-[(4-циклопропілхіназолін-2-іл)аміно]-N-[2-метил-5-(морфолін-4-ілметил)феніл]бензамід
237		4-[[4-(1-метилетил)хіназолін-2-іл]аміно]-N-[2-метил-5-(морфолін-4-ілметил)феніл]бензамід
238		N-{2-метил-5-[(2-метилаланіл)аміно]феніл}-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
239		N-[2-(гідроксиметил)-5-(морфолін-4-ілметил)феніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
240		N-{5-[(N,N-діетилгліцил)аміно]-2-метилфеніл}-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
241		4-[[4-(1-метилетил)хіназолін-2-іл]аміно]-N-(2-метил-5-{метил(фенілметил)аміно}-метил)феніл]бензамід
242		N-[3-(морфолін-4-ілметил)феніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
243		N-(2-метил-5-{метил(фенілметил)аміно}метил)феніл)-4-[(4-метилхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

244		4-[(4-етилхіназолін-2-іл)аміно]-N-(2-метил-5-[[метил(фенілметил)аміно]метил]-феніл)бензамід
245		4-[(4-циклогексилхіназолін-2-іл)аміно]-N-(2,6-диметилфеніл)бензамід
246		N-[2-метил-5-(морфолін-4-ілметил)феніл]-4-[(4-морфолін-4-ілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
247		N-(2,6-диметилфеніл)-4-[(4-морфолін-4-ілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
248		N-[2-метил-5-(морфолін-4-ілметил)феніл]-4-[(4-фенілпіrido[2,3-d]піримідин-2-іл)аміно]бензамід
249		N-(2,6-диметилфеніл)-4-[(4-фенілпіrido[2,3-d]піримідин-2-іл)аміно]бензамід
250		N-(2,6-диметилфеніл)-4-[(4-феніл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідин-2-іл)аміно]бензамід
251		N-(2,6-диметилфеніл)-4-[[4-феніл-7-(фенілметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідин-2-іл]аміно]бензамід
252		N-(2,6-диметилфеніл)-4-[[4-феніл-6-(фенілметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-2-іл]аміно]бензамід
253		N-(2,6-диметилфеніл)-4-[(4-феніл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-2-іл)аміно]бензамід

254		N-(2,6-диметилфеніл)-4-[(4-феніл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-2-іл)аміно]бензамід
255		N-(5-{[циклопропіл(метил)аміно]метил}-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
256		N-[5-(гідроксиметил)-2-метилфеніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід
257		N-[5-(амінометил)-2-метилфеніл]-4-{[4-(4-хлорфеніл)хіназолін-2-іл]аміно}бензамід
258		N-{5-[(циклопентиламіно)метил]-2-метилфеніл}-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

У іншому варіанті здійснення даного винаходу сполука, вказана в таблиці 1, являє собою фармацевтично прийнятну сіль, гідрат, сольват або їх комбінацію. У іншому варіанті здійснення даного винаходу сполука в таблиці 1 являє собою фармацевтично прийнятну сіль, гідрат, сольват або їх комбінацію, де фармацевтично прийнятну сіль одержують при використанні однієї або двох кислот, незалежно вибраних з хлористоводневої кислоти, бромистоводневої кислоти, сірчаної кислоти, азотної кислоти, фосфорної кислоти і т. п.; а також з органічних кислот, таких як оцтова кислота, трифтороцтова кислота, пропіонова кислота, гексанова кислота, циклопентанпропіонова кислота, гліколева кислота, пірувінова кислота, молочна кислота, щавлева кислота, малеїнова кислота, малінова кислота, янтарна кислота, фумарова кислота, винна кислота, лимонна кислота, бензойна кислота, корична кислота, 3-(4-гідроксибензоїл)бензойна кислота, мигдалева кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, 1,2-етандисульфонова кислота, 2-гідроксіетансульфонова кислота, бензолсульфонова кислота, 4-хлорбензолсульфонова кислота, 2-нафталінсульфонова кислота, 4-толуолсульфонова кислота, камфорсульфонова кислота, глюкогептонова кислота, 4,4'-метилєнбіс(3-гідроксі-2-єн-1-карбонова кислота), 3-фенілпропіонова кислота, триметілоцтова кислота, трет-бутилоцтова кислота, лаурилсірчана кислота, глюконова кислота, глютамінова кислота, гідроксинафтойна кислота, саліцилова кислота, стеаринова кислота, муконова кислота, п-толуолсульфонова кислота і саліцилова кислота.

Абревіатури і визначення

Наступні абревіатури і терміни мають вказані протягом всього контексту значення:

ушир. - уширений,

°C - градуси Цельсія,

CBZ - карбобензоксид = бензилоксикарбоніл,

д - дублет,

дд - дублет дублету,

дт - дублет триплету,

EI - іонізація електронним ударом,

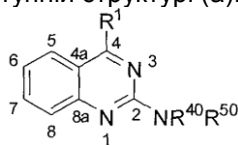
Et - етил,

г - грам (грами) (г),

ГХ - газова хроматографія,
 год. або година - година (години),
 НАТУ - гексафторфосфат метанамоній-2-(1H-7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуранію,

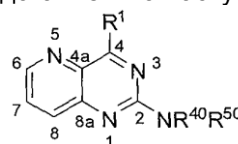
5 ВЕРХ - високоефективна рідинна хроматографія,
 л - літр (літри),
 М - молярний або молярність,
 м - мультиплет,
 мг - міліграм (міліграми),
 10 МГц - мегагерц (частота),
 хв. - хвилина (хвилини),
 мл - мілілітр (мілілітри),
 мМ - мілімолярний,
 ммоль - мілімоль (мілімолі),
 15 моль - моль (молі),
 МС - мас-спектральний аналіз,
 н. - нормальний або нормальність,
 нМ - наномолярний,
 ЯМР - спектроскопія ядерного магнітного резонансу,
 20 кв - квартет,
 КТ - кімнатна температура,
 с - синглет,
 втор- - вторинний,
 трет- - третинний,
 25 т або тр - триплет,
 ТФОК - трифтороцтова кислота,
 ТГФ - тетрагідрофуран,
 мкл - мікролітр (мікролітри),
 мкМ - мікомоль (мікомолі) (мкмоль) або мікомолярний.

30 Необов'язкові замісники, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I), знаходяться в положеннях 5, 6, 7 і 8 хіназолінільного кільця, утвореного R^2 і R^3 разом з піримідинілом, до якого R^2 і R^3 приєднані. Положення 5, 6, 7 і 8 представлені на наступній структурі (а):

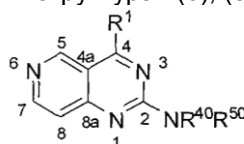


(a)

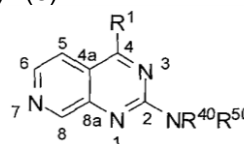
35 Необов'язкові замісники, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I), знаходяться в положеннях 5, 6, 7 і 8 піридо[3,2-d]піримідинільного, піридо[4,3-d]піримідинільного, піридо[3,4-d]піримідинільного і піридо[2,3-d]піримідинільного кілець, утворених R^2 і R^3 разом з піримідинілом, до якого R^2 і R^3 приєднані. Положення 5, 6, 7 і 8 представлені на наступних структурах (b), (c), (d) і (e):



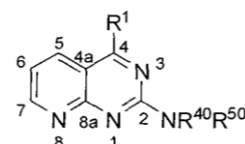
(b)



(c)



(d)



(e)

40 Фахівцями в даній галузі зрозуміло, що, коли атом в положенні 5, 6, 7 або 8 являє собою азот, тоді він є незаміщеним.

Символ «-» означає одинарний зв'язок, символ «=» означає подвійний зв'язок, символ «≡» означає потрійний зв'язок і символ «--» означає одинарний зв'язок і необов'язково подвійний зв'язок. Коли хімічні структури представлені або описані, якщо не вказано інше, передбачають, що всі атоми вуглецю мають заміщення воднем відповідно до валентності, яка дорівнює чотирьом.

Термін «введення» і його варіанти (наприклад, «введення» сполуки) відносно сполуки даного винаходу означає введення сполуки або проліків сполуки в систему тварини, що

потребує лікування. Коли сполуку даного винаходу або її проліки вводять в комбінації з одним або більше іншими активними засобами (наприклад, хірургія, опромінювання і хіміотерапія і т. д.), мають на увазі, що термін «введення» і його варіанти, в кожному випадку, включає одночасне або послідовне введення сполуки або її проліків і інших засобів.

5 Термін «алкеніл» означає лінійний або розгалужений вуглеводневий радикал, що має від 2 до 8 атомів вуглецю і щонайменше один подвійний зв'язок, і включає етеніл, пропеніл, 1-бут-3-еніл, 1-пент-3-еніл, 1-гекс-5-еніл і т. п. Термін «нижчий алкеніл» означає алкенільну групу, що має від одного до шести атомів вуглецю.

10 Термін «алкенілкарбоніл» означає групу $C(O)R$, де R означає алкеніл, як визначено в даному описі.

Термін «алкенілокси» або «нижчий алкенілокси» означає групу $-OR$, де R означає алкеніл, як визначено в даному описі.

15 Терміни «алкокси», «нижчий алкокси» або «алкілокси» означають групу $-OR$, де R означає алкіл, як визначено в даному описі. Репрезентативні приклади включають метокси, етокси, 1-метоксипроп-1-ен-3-іл, пропокси, ізопропокси і т. п.

Термін «алкоксіалкіл» означає алкільну групу, як визначено в даному описі, заміщену однією, двома або трьома алкоксильними групами, як визначено в даному описі.

Термін «алкоксикарбоніл» означає групу $-C(O)OR$, де R означає алкіл, як визначено в даному описі.

20 Термін «алкоксіалкілкарбоніл» означає групу $-C(O)R$, де R означає алкоксіалкіл, як визначено в даному описі.

25 Термін «алкіл» означає лінійну або розгалужену вуглеводневу групу, що має від одного до восьми атомів вуглецю. Термін «нижчий алкіл» означає алкільну групу, що має від одного до шести атомів вуглецю. Приклади нижчих алкільних груп включають метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, втор-бутил, трет-бутил, ізобутил, пентил, гексил і т. п. Поняття « C_0 »алкіл (як у випадку « C_0 - C_6 алкіл») означає ковалентний зв'язок. « C_6 алкіл» стосується, наприклад, н-гексили, ізогексили і т. п.

30 Термін «алкіламіно» означає радикал $-NHR$, де R означає алкіл, як визначено в даному описі, або його N-оксидне похідне, наприклад, метиламіно, етиламіно, н-пропіламіно, ізопропіламіно, н-, ізо-, трет-бутиламіно або метиламіно-N-оксид і т. п.

Термін «алкіламіноалкіл» означає алкільну групу, заміщену однією або двома алкіламіногрупами, як визначено в даному описі.

Термін «алкіламіноалкілокси» означає групу $-OR$, де R означає алкіламіноалкіл, як визначено в даному описі.

35 Термін «алкіламінокарбоніл» означає групу $-C(O)R$, де R означає алкіламіно, як визначено в даному описі.

Термін «алкіламінокарбоніалкіл» означає алкільну групу, як визначено в даному описі, заміщену щонайменше одним, наприклад, одним або двома, алкіламінокарбонілом(ами), як визначено в даному описі.

40 Термін «алкілкарбоніл» означає групу $-C(O)R$, де R означає алкіл, як визначено в даному описі.

Термін «алкілкарбоніламіно» означає групу $-NRC(O)R'$, де R означає водень або алкіл, як визначено в даному описі, і R' означає алкіл, як визначено в даному описі.

45 Термін «алкілен» стосується лінійного або розгалуженого двовалентного вуглеводню, який не містить ненасиченість і включає від двох до восьми атомів вуглецю. Приклади алкілену включають етділ ($-CH_2CH_2-$), проп-1,3-діл ($-CH_2CH_2CH_2-$), 2,2-диметилпроп-1,3-діл ($-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$) і т. п.

Термін «алкілсульфоніл» означає групу $-S(O)_2R$, де R означає алкіл, як визначено в даному описі.

50 Термін «алкініл» означає лінійний або розгалужений вуглеводневий радикал, що має від 2 до 8 атомів вуглецю і щонайменше один потрійний зв'язок і включає етиніл, пропініл, бутиніл, пентин-2-іл і т. п. Термін «нижчий алкініл» означає алкінільну групу, що має від одного до шести атомів вуглецю.

Термін «аміно» означає $-NH_2$.

55 Термін «аміноалкіл» означає алкільну групу, заміщену щонайменше однією, наприклад, однією, двома або трьома, аміногрупою.

Термін «аміноалкілокси» означає групу $-OR$, де R означає аміноалкіл, як визначено в даному описі.

Термін «амінокарбоніл» означає групу $-C(O)NH_2$.

Термін «амінокарбоніалкіл» означає алкільну групу, як визначено в даному описі, заміщену щонайменше однією або двома амінокарбонільними групами, як визначено в даному описі.

Термін «арил» означає одновалентний, шести-чотирнадцятичленний, моно- або бікарбоцикл, де моноцикл є ароматичним і щонайменше одне з кілець в біциклі є ароматичним.

5 Репрезентативні приклади включають феніл, нафтил і інданіл і т. п.

Термін «арилалкіл» означає алкільну групу, як визначено в даному описі, заміщену однією або двома арильними групами, як визначено в даному описі. Приклади включають бензил, фенетил, фенілвініл, феніلالіл і т. п.

10 Термін «арилалкіламіно» означає групу $-NHR$, де R означає арилалкіл, як визначено в даному описі.

Термін «арилалкіл(алкіл)аміно» означає групу $-NRR'$, де R означає алкіл, як визначено в даному описі, і R' означає арилалкіл, як визначено в даному описі.

Термін «арилкарбоніл» означає групу $-C(O)R$, де R означає арил, як визначено в даному описі.

15 Термін «арилокси» означає групу $-OR$, де R означає арил, як визначено в даному описі.

Термін «арилалкілокси» означає групу $-OR$, де R означає арилалкіл, як визначено в даному описі.

Термін «арилсульфоніл» означає групу $-SO_2R$, де R означає арил, як визначено в даному описі.

20 Термін «карбоксіалкіл» означає алкільну групу, як визначено в даному описі, заміщену однією, двома або трьома групами $-C(O)OH$.

Термін «складноефірна карбоксигрупа» означає групу $-C(O)OR$, де R означає нижчий алкіл, нижчий алкеніл, нижчий алкініл, циклоалкіл, арил або арилалкіл, кожний з яких визначений в даному описі. Репрезентативні приклади включають метоксикарбоніл, етоксикарбоніл і бензилоксикарбоніл, і т. п.

25 Термін «ціаноалкіл» означає алкіл, алкеніл або алкініл, як визначено в даному описі, заміщений щонайменше однією, наприклад, однією, двома або трьома, ціаногрупою.

Термін «циклоалкіл» означає моноциклічний або поліциклічний вуглеводневий радикал, що має від трьох до тринадцяти атомів вуглецю. Циклоалкіл може бути насиченим або частково ненасиченим, але не може включати ароматичне кільце. Циклоалкіл включає конденсовані, місточкові і спіроциклічні системи. Приклади таких радикалів включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил і циклогексил.

30 Термін «циклоалкілалкіл» означає алкільну групу, заміщену однією або двома циклоалкільними групами, як визначено в даному описі. Репрезентативні приклади включають циклопропілметил і 2-циклобутилметил, і т. п.

35 Термін «циклоалкілкарбоніл» означає групу $-C(O)R$, де R означає циклоалкіл, як визначено в даному описі.

Термін «діалкіламіно» означає радикал $-NRR'$, де R і R' незалежно означають алкіл, як визначено в даному описі, або його N -оксидне похідне, або його захищене похідне, наприклад, диметиламіно, діетиламіно, N,N -метилпропіламіно або N,N -метилетиламіно і т. п.

40 Термін «діалкіламіноалкіл» означає алкільну групу, заміщену щонайменше однією, наприклад, однією або двома, діалкіламіногрупою, як визначено в даному описі.

Термін «діалкіламіноалкілокси» означає групу $-OR$, де R означає діалкіламіноалкіл, як визначено в даному описі.

45 Термін «діалкіламінокарбоніл» означає групу $-C(O)R$, де R означає діалкіламіно, як визначено в даному описі.

Термін «діалкіламінокарбоніалкіл» означає алкільну групу, як визначено в даному описі, заміщену щонайменше одним, наприклад, одним або двома, діалкіламінокарбонілом, як визначено в даному описі.

50 Термін «ді(арилалкіл)аміно» означає групу $-NRR'$, де R і R' означають арилалкіл, як визначено в даному описі.

Терміни «конденсована кільцева система» і «конденсоване кільце» стосуються поліциклічної системи, яка містить сполучені місточковим зв'язком або конденсовані кільця; тобто два кільця мають більше ніж один загальний атом в своїх кільцевих структурах. У даному застосуванні, конденсовані поліциклічні і конденсовані кільцеві системи необов'язково всі є ароматичними кільцевими системами. Як правило, але необов'язково, конденсовані поліциклічні системи мають спільно віцинальну сукупність атомів, наприклад, нафталін або 1,2,3,4-тетрагідронафталін. Спірокільцева система не є конденсованою поліциклічною системою згідно з цим визначенням, і конденсовані поліциклічні системи даного винаходу самі можуть мати спіроцикли, приєднані до них через атом кільця конденсованої поліциклічної

системи. У деяких прикладах, як зрозуміло фахівцям в даній галузі, дві сусідні групи в ароматичній системі можуть бути конденсовані разом з утворенням кільцевої структури. Конденсована кільцева структура може містити гетероатоми і може бути необов'язково заміщена однією або декількома групами. Додатково потрібно зазначити, що насичені атоми вуглецю таких конденсованих груп (тобто насичені кільцеві структури) можуть містити дві замішувальні групи.

Термін «галогеналкокси» означає групу $-OR'$, де R' означає галогеналкіл, як визначено в даному описі, наприклад, трифторметокси або 2,2,2-трифторетокси і т. п.

Термін «галогеналкоксіалкіл» означає алкільну групу, як визначено в даному описі, заміщену однією, двома або трьома галогеналкоксигрупами, як визначено в даному описі.

Термін «галоген» або «гало» означає фтор, хлор, бром і йод.

Термін «галогеналкеніл» означає алкенільну групу, як визначено в даному описі, заміщену одним або більше атомами галогену, наприклад, від одного до п'яти атомів галогену.

Термін «галогеналкіл» означає алкільну групу, як визначено в даному описі, заміщену одним або більше атомами галогену, наприклад, одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма атомами галогену. Репрезентативні приклади включають 2,2-дифторетил, трифторметил і 2-хлор-1-фторетил і т. п.

Термін «гетероарил» означає моноциклічний, конденсований біциклічний або конденсований трициклічний одновалентний радикал, що має в кільці від 5 до 14 атомів, який містить один або більше, наприклад, один, два, три або чотири, гетероатомів кільця, незалежно вибраних з $-O-$, $-S(O)_n-$ (n дорівнює 0, 1 або 2), $-N-$, $-N(R^x)-$, причому атоми кільця, що залишаються, являють собою атоми вуглецю, де кільце, що включає моноциклічний радикал, є ароматичним і де щонайменше одне з конденсованих кілець, що включає біциклічний або трициклічний радикал, є ароматичним. Один або два атоми вуглецю кільця будь-яких неароматичних кілець, що включають біциклічний або трициклічний радикал, можуть бути замінені $-C(O)-$, $-C(S)-$ або $-C(=NH)-$ групою. R^x означає водень, алкіл, гідрокси, алкокси, ацил або алкілсульфоніл. Конденсований біциклічний радикал включає містчкові кільцеві системи. Якщо не вказане інше, валентність може бути локалізована біля будь-якого атома будь-якого кільця гетероарильної групи, допускаючи керування валентністю. Зокрема, коли місце валентності локалізоване біля азоту, R^x відсутній. Більш конкретно, термін «гетероарил» включає, але не обмежуючись ними, 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 і т. п.), 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 і т. п.), піроло[3,2-с]піридиніл (включаючи, наприклад, піроло[3,2-с]піридин-2-іл або піроло[3,2-с]піридин-7-іл і т. п.), бензопіраніл, тіазоліл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, бензотіазоліл, бензотієніл і їх похідні або їх N-оксидні або захищені похідні.

Термін «гетероарилалкіл» означає алкільну групу, заміщену однією або двома гетероарильними групами, як визначено в даному описі.

Термін «гетероциклоалкіл» означає насичену або частково ненасичену одновалентну моноциклічну групу з 3-9 атомами кільця або насичену або частково ненасичену одновалентну конденсовану біциклічну групу з 5-12 атомами кільця, де один або більше, наприклад, один, два, три або чотири, гетероатомів кільця незалежно вибирають з $-O-$, $-S(O)_n-$ (n дорівнює 0, 1 або 2), $-N=$, $-N(R^y)-$ (де R^y означає водень, алкіл, гідрокси, алкокси, ацил або алкілсульфоніл), причому атоми кільця, що залишаються, є атомами вуглецю. Один або два атоми вуглецю кільця можуть бути замінені $-C(O)-$, $-C(S)-$ або $-C(=NH)-$ групою. Конденсований біциклічний радикал включає містчкові кільцеві системи. Якщо не вказане інше, валентність групи може бути локалізована біля будь-якого атома будь-якого кільця всередині радикала, допускаючи керування валентністю. Зокрема, коли місце валентності локалізоване біля атома азоту, R^y відсутній. Більш конкретно, термін «гетероциклоалкіл» включає, але не обмежуючись ними, азетидиніл, піролідиніл, 2-оксопіролідиніл, 2,5-дигідро-1H-піроліл, піперидиніл, 4-піперидоніл, морфолініл, піперазиніл, 2-оксопіперазиніл, тетрагідропіраніл, 2-оксопіперидиніл, тіоморфолініл, тіаморфолініл, пергідроазепініл, піразолідиніл, імідазолініл, імідазолідиніл, дигідропіридиніл, тетрагідропіридиніл, оксазолініл, оксазолідиніл, ізоксазолідиніл, тіазолініл, тіазолідиніл, хінуклідініл, ізотіазолідиніл, октагідроіндоліл, октагідроізоіндоліл, декагідроізохіноліл, тетрагідрофурил і тетрагідропіраніл, і їх похідні, і їх N-оксидні або захищені похідні.

Термін «гетероциклоалкілалкіл» означає алкільну групу, як визначено в даному описі, заміщену однією або двома гетероциклоалкільними групами, як визначено в даному описі.

Термін «гетероциклоалкілалкілокси» означає групу -OR, де R означає гетероциклоалкілалкіл, як визначено в даному описі.

5 Термін «гідроксіалкіл» означає алкільний радикал, як визначено в даному описі, заміщений щонайменше однією, наприклад, однією, двома або трьома, гідроксильною групою, за умови, що, якщо присутні дві гідроксильні групи, вони обидві не знаходяться біля одного і того ж атома вуглецю. Репрезентативні приклади включають, але не обмежуючись ними, гідроксиметил, 2-гідроксіетил, 2-гідроксипропіл, 3-гідроксипропіл, 1-(гідроксиметил)-2-метилпропіл, 2-гідроксибутил, 3-гідроксибутил, 4-гідроксибутил, 2,3-дигідроксипропіл, 1-(гідроксиметил)-2-гідроксіетил, 2,3-дигідроксибутил, 3,4-дигідроксибутил і 2-(гідроксиметил)-3-гідроксипропіл, 2-гідроксіетил, 2,3-дигідроксипропіл або 1-(гідроксиметил)-2-гідроксіетил і т. п.

Термін «гідроксіаміно» означає групу -NH(OH).

15 Термін «необов'язковий» або «необов'язково» означає, що надалі описуваний випадок або обставина може зустрічатися чи ні і що опис включає приклади, де вищезгаданий випадок або обставина зустрічаються, і приклади, в яких він (вона) відсутній. Фахівцеві в даній галузі буде зрозуміло, що, в тому, що стосується будь-якої молекули, описуваної як така, що містить один або більше необов'язкових замісників, мають на увазі, що включаються тільки просторово реальні і/або синтетично можливі сполуки. Термін «необов'язково заміщений» стосується всіх подальших змін в терміні. Так, наприклад, в терміні «необов'язково заміщений арил- C_{1-8} алкіл» як частина « C_{1-8} алкіл», а також частина «арил» молекули може бути заміщеною чи ні. Перелік прикладів необов'язкових заміщень представлений нижче у визначенні «заміщений».

20 Термін «необов'язково заміщений алкіл» означає алкільний радикал, як визначено в даному описі, необов'язково заміщений однією або більше групами, наприклад, однією, двома, трьома, чотирма або п'ятьма групами, незалежно вибраними з алкілкарбонілу, алкенілкарбонілу, циклоалкілкарбонілу, алкілкарбонілокси, алкенілкарбонілокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, амінокарбонілу, алкіламінокарбонілу, діалкіламінокарбонілу, ціано, ціаноалкіламінокарбонілу, алкокси, алкенілокси, гідрокси, гідроксіалкокси, карбокси, алкілкарбоніламіно, алкілкарбонілокси, алкіл-S(O)₀₋₂-, алкеніл-S(O)₀₋₂-, аміносультонілу, алкіламіносультонілу, 30 діалкіламіносультонілу, алкілсультоніл-NR^c- (де R^c означає водень, алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, гідрокси, алкокси, алкенілокси або ціаноалкіл), алкіламінокарбонілокси, діалкіламінокарбонілокси, алкіламіноалкілокси, діалкіламіноалкілокси, алкоксикарбонілу, алкенілоксикарбонілу, алкоксикарбоніламіно, алкіламінокарбоніламіно, діалкіламінокарбоніламіно, алкоксіалкілокси і -C(O)NR^aR^b (де R^a і R^b 35 незалежно означають водень, алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, гідрокси, алкокси, алкенілокси або ціаноалкіл).

Термін «необов'язково заміщений алкеніл» означає алкенільний радикал, як визначено в даному описі, необов'язково заміщений однією або більше групами, наприклад, однією, двома або трьома групами, незалежно вибраними з алкілкарбонілу, алкенілкарбонілу, 40 циклоалкілкарбонілу, алкілкарбонілокси, алкенілкарбонілокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, амінокарбонілу, алкіламінокарбонілу, діалкіламінокарбонілу, ціано, ціаноалкіламінокарбонілу, алкокси, алкенілокси, гідрокси, гідроксіалкокси, карбокси, алкілкарбоніламіно, алкілкарбонілокси, алкіл-S(O)₀₋₂-, алкеніл-S(O)₀₋₂-, аміносультонілу, алкіламіносультонілу, діалкіламіносультонілу, алкілсультоніл-NR^c- (де R^c означає водень, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, гідрокси, алкокси або алкенілокси), алкіламінокарбонілокси, діалкіламінокарбонілокси, алкіламіноалкілокси, діалкіламіноалкілокси, алкоксикарбонілу, алкенілоксикарбонілу, алкоксикарбоніламіно, алкіламінокарбоніламіно, діалкіламінокарбоніламіно, алкоксіалкілокси і -C(O)NR^aR^b (де R^a і R^b 45 незалежно означають водень, необов'язково заміщений алкіл, алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, гідрокси, алкокси або алкенілокси).

50 Термін «необов'язково заміщений арил» означає арильну групу, як визначено в даному описі, яка необов'язково заміщена однією, двома, трьома, чотирма або п'ятьма групами, вибраними з галогену, галогеналкілу, галогеналкокси, гідрокси, нижчого алкілу, нижчого алкенілу, нижчого алкінілу, алкокси, карбокси, складноефірної карбоксигрупи, аміно, алкіламіно, 55 діалкіламіно, необов'язково заміщеного циклоалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклоалкілу, необов'язково заміщеного гетероарилу, -C(O)NR'R'' (де R' означає водень або алкіл, і R'' означає водень, алкіл, арил, гетероарил або гетероциклоалкіл), -NR'C(O)R'' (де R' означає водень або алкіл, і R'' означає водень, алкіл, арил, гетероарил або гетероциклоалкіл) і -NHS(O)₂R' (де R' означає алкіл, арил або гетероарил).

Термін «необов'язково заміщений циклоалкіл» означає циклоалкіл, як визначено в даному описі, необов'язково заміщений однією, двома, трьома, чотирма або п'ятьма групами, вибраними з галогену, галогеналкілу, галогеналкокси, гідрокси, оксо, нижчого алкілу, нижчого алкенілу, нижчого алкінілу, алкокси, необов'язково заміщеного гетероциклоалкілу, циклоалкілу, 5 необов'язково заміщеного фенілу, необов'язково заміщеного гетероарилу, алкіламіноалкілу, діалкіламіноалкілу, алкілкарбонілу, карбокси, алкоксикарбонілу, $-C(O)NR'R''$ (де R' означає водень або алкіл, і R'' означає водень, алкіл, арил, гетероарил або гетероциклоалкіл), $-NR'C(O)R''$ (де R' означає водень або алкіл, і R'' означає алкіл, арил, гетероарил або гетероциклоалкіл), аміно, алкіламіно, діалкіламіно і $-NHS(O)_2R'$ (де R' означає алкіл, арил або гетероарил).

Термін «необов'язково заміщений циклоалкілалкіл» означає алкільну групу, заміщену однією або двома необов'язково заміщеними циклоалкільними групами, як визначено в даному описі.

Термін «необов'язково заміщений гетероарил» означає гетероарильну групу, як визначено в даному описі, необов'язково заміщену однією, двома, трьома, чотирма або п'ятьма групами, вибраними з галогену, галогеналкілу, галогеналкокси, нижчого алкілу, нижчого алкенілу, 15 нижчого алкінілу, алкокси, гідрокси, оксо (допускаючи керування валентністю), алкілкарбонілу, карбокси, алкоксикарбонілу, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, необов'язково заміщеного циклоалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклоалкілу, гетероарилу, необов'язково заміщеного арилу, $-C(O)NR'R''$ (де R' означає водень або алкіл, і R'' означає водень, алкіл, арил, гетероарил або гетероциклоалкіл), $-NR'C(O)R''$ (де R' означає водень або алкіл, і R'' означає водень, алкіл, арил, гетероарил або гетероциклоалкіл) і $-NHS(O)_2R'$ (де R' означає алкіл, арил або гетероарил).

Термін «необов'язково заміщений гетероарилалкіл» означає алкільну групу, заміщену одним необов'язково заміщеним гетероарилом, як визначено в даному описі.

Термін «необов'язково заміщений гетероциклоалкіл» означає гетероциклоалкіл, як визначено в даному описі, необов'язково заміщений однією, двома, трьома, чотирма або п'ятьма групами, вибраними з галогену, галогеналкілу, галогеналкокси, гідрокси, гідроксіалкілу, оксо, нижчого алкілу, нижчого алкенілу, нижчого алкінілу, алкокси, необов'язково заміщеного циклоалкілу, необов'язково заміщеного циклоалкілалкілу, гетероциклоалкілу, необов'язково 30 заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероарилу, необов'язково заміщеного гетероарилалкілу, алкіламіноалкілу, діалкіламіноалкілу, алкілкарбонілу, циклоалкілкарбонілу, фенілкарбонілу, карбокси, алкоксикарбонілу, алкоксіалкілкарбонілу, $-C(O)NR'R''$ (де R' означає водень або алкіл, і R'' означає водень, алкіл, арил, гетероарил або гетероциклоалкіл), $-NR'C(O)R''$ (де R' означає водень або алкіл, і R'' означає алкіл, арил, гетероарил або гетероциклоалкіл), аміно, алкіламіно, діалкіламіно і $-NHS(O)_2R'$ (де R' означає алкіл, арил або гетероарил).

Термін «необов'язково заміщений гетероциклоалкілалкіл» означає алкільну групу, заміщену однією необов'язково заміщеною гетероциклоалкільною групою, як визначено в даному описі.

Термін «необов'язково заміщений гетероциклоалкілалкілокси» означає групу $-OR$, де R 40 означає необов'язково заміщений гетероциклоалкілалкіл, як визначено в даному описі.

Термін «необов'язково заміщений феніл» означає фенільну групу, яка необов'язково заміщена однією, двома, трьома, чотирма або п'ятьма групами, вибраними з галогену, галогеналкілу, галогеналкокси, гідрокси, нижчого алкілу, нижчого алкенілу, нижчого алкінілу, алкокси, алкілкарбонілу, карбокси, алкоксикарбонілу, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, 45 необов'язково заміщеного циклоалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклоалкілу, необов'язково заміщеного гетероарилу, $-C(O)NR'R''$ (де R' означає водень або алкіл, і R'' означає водень, алкіл, арил, гетероарил або гетероциклоалкіл), $-NR'C(O)R''$ (де R' означає водень або алкіл, і R'' означає алкіл, арил, гетероарил або гетероциклоалкіл) і $-NHS(O)_2R'$ (де R' означає алкіл, арил або гетероарил).

Термін «необов'язково заміщений фенілалкіл» означає алкільну групу, заміщену необов'язково заміщеною фенільною групою, як визначено в даному описі.

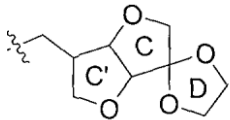
Термін «фенілалкіл» означає алкільну групу, заміщену однією або двома фенільними групами.

Термін «фенілалкілоксіалкіл» означає алкільну групу, заміщену однією групою $-OR$, де R 55 означає фенілалкільну групу, як визначено в даному описі.

Термін «насичена місточкова кільцева система» стосується біциклічної або поліциклічної системи, яка не є ароматичною. Така система може містити ізольовану або кон'юговану ненасиченість, але не ароматичні або гетероароматичні кільця в структурі її ядра (однак, там може мати місце ароматичне заміщення). Наприклад, гексагідрофурано[3,2-*b*]фуран, 2,3,3а,4,7,7а-

гексагідро-1H-інден, 7-азабіцикло[2,2,1]гептан і 1,2,3,4,4а,5,8,8а-октагідронафталін всі входять в клас «насичена місточкова кільцева система».

- Термін «спіроцикліл» або «спірокільце» стосується кільця, яке є похідним конкретного кільцевого вуглецю іншого кільця. Наприклад, як описано нижче, атом кільця насиченої місточної кільцевої системи (кільця C і C'), але не головний місточковий атом, може бути загальним між насиченою місточною кільцевою системою і спіроциклілом (кільце D), приєднаним до неї. Спіроцикліл може бути карбоциклічним або гетероаліциклічним



- Термін «аміноалкіламіно» означає групу -NHR, де R означає аміноалкіл, як визначено в даному описі.

Термін «алкіламіноалкіламіно» означає групу -NHR, де R означає алкіламіноалкіл, як визначено в даному описі.

Термін «діалкіламіноалкіламіно» означає групу -NHR, де R означає діалкіламіноалкіл, як визначено в даному описі.

- Термін «алкілоксіалкіл» означає алкілну групу, як визначено в даному описі, заміщену однією, двома або трьома алкілоксигрупами, як визначено в даному описі.

Термін «алкілоксіалкіламіно» означає групу -NHR, де R означає алкілоксіалкіл, як визначено в даному описі.

- Термін «галогенфеніл» означає фенільну групу, заміщену 1, 2, 3, 4 або 5 атомами галогену.

- Термін «гетероциклоалкіламіно» означає групу -NHR, де R означає гетероциклоалкіл, як визначено в даному описі.

Термін «фенілалкіламіно» означає групу -NHR, де R означає фенілалкіл, як визначено в даному описі.

Термін «фенілкарбоніл» означає групу -C(O)R, де R означає феніл.

- Термін «необов'язково заміщений фенілкарбоніл» означає групу -C(O)R, де R означає необов'язково заміщений феніл, як визначено в даному описі.

- Термін «рак» стосується станів клітинно-проліферативного захворювання, включаючи, але не обмежуючись ними: кардіальне захворювання: саркома (ангіосаркома, фібросаркома, рабдіоміосаркома, ліпосаркома), міксوما, рабдіоміома, фіброма, ліпома і тератома; легенева: бронхогенна карцинома (сквамозна клітина, недиференційована маленька клітина, недиференційована велика клітина, аденокарцинома), альвеолярна (альвеолярноклітинна) карцинома, бронхіальна аденома, саркома, лімфома, хондроматозна ганглартнома, інзотеліома; шлунково-кишкове: стравохід (плоскоклітинний рак, аденокарцинома, лейоміосаркома, лімфома), шлунок (карцинома, лімфома, лейоміосаркома), підшлункова залоза (дистальна аденокарцинома, інсулінома, глюкагонома, гастринома, карциноїдні пухлини, віпома), тонка кишка (аденокарцинома, лімфома, карциноїдні пухлини, саркома Капоші, лейоміома, гемангіома, ліпома, нейрофіброма, фіброма), товста кишка (аденокарцинома, тубулярна аденома, ворсинчаста пухлина, гамартнома, лейоміома); захворювання сечостатевого тракту: нирка (аденокарцинома, пухлина Вільмса [нефробластома], лімфома, лейкоз), сечовий міхур і уретра (плоскоклітинний рак, перехідноклітинний рак, аденокарцинома), простата (аденокарцинома, саркома), яєчко (семінома, тератома, ембріональна карцинома, аденоматоїдні пухлини, ліпома); захворювання печінки: гепатома (гепатоцелюлярний рак), холангіокарцинома, гепатобластома, ангіосаркома, гепатоцелюлярна аденома, гемангіома; захворювання кісток: остеогенна саркома (остеосаркома), фібросаркома, злоякісна фіброзна гістіоцитома, омобластома, злоякісна лімфома (ретикіулоклітинна саркома), множинна мієлома, злоякісна гігантоклітинна пухлина, хордома, остеохондрома (кістково-хрящові екзостози), доброякісна хондрома, хондробластома, хондроміксифіброма, остеоїдна остенома і гігантоклітинні пухлини; захворювання нервової системи: череп (остеома, гемангіома, гранульома, ксантома, деформуючий остит), оболонки мозку (менінгіома, менінгіосаркома, гліоматоз), головний мозок (астроцитнома, медулобластома, гліома, епендиміома, гермінома [пінеалома], поліморфна гліобластома, олігодендрогліома, шванома, ретинобластома, вроджені пухлини), нейрофіброма спинного мозку, менінгіома, гліома, саркома; гінекологічне захворювання: матка (ендометріальна карцинома), шийка (рак шийки, передпухлинна цервікальна дисплазія), яєчники (рак яєчників [серозна цистаденокарцинома, слизоутворювальна цистаденокарцинома, некласифікована карцинома], гранульозокапсульноклітинні пухлини, пухлини клітин Сертолі-Лейдіга, дисгермінома, злоякісна

тератома), жіночі зовнішні статеві органи (плоскоклітинний рак, внутрішньоепітеліальний рак, аденокарцинома, фібросаркома, меланома), піхва (світлоклітинна карцинома, плоскоклітинний рак, ботріюдна саркома [ембріональна рабдоміосаркома], фалопієві труби (рак); гематологічне: кров (мієлоїдний лейкоз [гострий і хронічний], гострий лімфобластолейкоз, хронічний лімфобластолейкоз, мієлопроліферативні захворювання, множинна мієлома, мієлодиспластичний синдром), хвороба Ходжкіна, неходжкінська лімфома [злоякісна лімфома]; шкірне: злоякісна меланома, базальноклітинний рак, плоскоклітинний рак, саркома Капоші, диспластичні невоїдні пухлини, ліпома, ангиома, дерматофіброма, келоїди, псоріаз; захворювання надниркових залоз: нейробластома; і захворювання молочної залози. Таким чином, термін «злоякісна (ракова) клітина», як передбачено в даному описі, включає клітину, уражену будь-яким одним з ідентифікованих вище станів.

Термін «метаболіт» стосується продукту розпаду або кінцевого продукту сполуки або її солі, який продукується за рахунок метаболізму або біотрансформації в організмі тварини або людини; наприклад, біотрансформація в більш полярну молекулу, як, наприклад, шляхом окислення, відновлення або гідролізу, або в кон'югат (див. Goodman і Gilman «The Pharmacological Basis of Therapeutics», 8.sup.th.Ed., Pergamon Press, Gilman et al. (редактори), 1990, відносно дискусії по біотрансформації). Як використовується в даному описі, метаболіт сполуки даного винаходу або її сіль може бути біологічно активною формою сполуки в організмі. У одному прикладі, проліки можуть бути використані таким чином, що біологічно активна форма, метаболіт, вивільняється *in vivo*. У іншому прикладі ясно розкритий біологічно активний метаболіт, тобто по суті гарантована непролікарська конструкція. Аналіз відносно активності метаболіту сполуки відповідно до даного винаходу відомий фахівцям в даній галузі згідно з даним розкриттям.

Термін «пацієнт» для цілей даного винаходу включає людей і інших тваринних, зокрема ссавців, і інші мікроорганізми. Таким чином, методи застосовні як до терапії людини, так і до застосування у ветеринарії. У іншому варіанті здійснення пацієнтом є ссавець, і в іншому варіанті здійснення реципієнтом є людина.

Термін «фармацевтично прийнятна сіль» сполуки означає сіль, яка є фармацевтично прийнятною і яка має бажану фармакологічну активність вихідної сполуки. Мають на увазі, що фармацевтично прийнятні солі є нетоксичними. Додаткова інформація про придатні фармацевтично прийнятні солі може бути знайдена в керівництві Remington's Pharmaceutical Sciences, 17-те видання, Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985 або S.M. Berge et al., «Pharmaceutical Salts», J. Pharm. Sci., 66, 1-19 (1977), обидва з яких включені в даний опис за допомогою посилання. Також мають на увазі, що сполука може мати одну або більше фармацевтично прийнятних солей, пов'язаних з нею.

Приклади фармацевтично прийнятних адитивних солей кислот включають солі, утворені з неорганічними кислотами, такими як хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота, фосфорна кислота і т. п.; а також з органічними кислотами, такими як оцтова кислота, трифтороцтова кислота, пропіонова кислота, гексанова кислота, циклопентанпропіонова кислота, гліколева кислота, пірувінова кислота, молочна кислота, щавлева кислота, малеїнова кислота, малінова кислота, янтарна кислота, фумарова кислота, винна кислота, лимонна кислота, бензойна кислота, корична кислота, 3-(4-гідроксибензоїл)бензойна кислота, мигдалева кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, 1,2-етандисульфонова кислота, 2-гідроксіетансульфонова кислота, бензолсульфонова кислота, 4-хлорбензолсульфонова кислота, 2-нафталінсульфонова кислота, 4-толуолсульфонова кислота, камфорсульфонова кислота, глюкогоптонова кислота, 4,4'-метиленбіс(3-гідроксі-2-ен-2-карбонова кислота), 3-фенілпропіонова кислота, триметилоцтова кислота, трет-бутилоцтова кислота, лаурилсірчана кислота, глюконова кислота, глютамінова кислота, гідроксинафтоїна кислота, саліцилова кислота, стеаринова кислота, муконова кислота, п-толуолсульфонова кислота і саліцилова кислота, і т. п.

Приклади фармацевтично прийнятних адитивних солей основ включають солі, утворені, коли кислотний протон, присутній у вихідній сполуці, замінений іоном металу, як, наприклад, солі натрію, калію, літію, амонію, кальцію, магнію, заліза, цинку, міді, марганцю, алюмінію і т. п. Переважними солями є солі амонію, калію, натрію, кальцію і магнію. Солі, що походять від фармацевтично прийнятних нетоксичних органічних основ, включають, але не обмежуючись ними, солі первинних, вторинних і третинних амінів, заміщених амінів, включаючи природні заміщені аміни, циклічних амінів і основних іонообмінних смол. 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 і т. п. Переважними органічними основами є ізопропіламін, діетиламін, етаноламін, триметиламін, дициклогексиламін, холін і кофеїн.

Термін «проліки» стосується сполук, які перетворюються (звичайно швидко) *in vivo*, даючи вихідну сполуку вищенаведеної формули, наприклад, шляхом гідролізу в крові. Звичайні приклади включають, але не обмежуючись ними, складноефірні і амідні форми сполуки, яка має активну форму, що несе залишок карбонової кислоти. Приклади фармацевтично прийнятних складних ефірів сполук даного винаходу включають, але не обмежуючись ними, складні алкілові ефіри (наприклад, які мають приблизно від одного до приблизно шести атомів вуглецю), причому алкільна група має лінійний або розгалужений ланцюг. Прийнятні складні ефіри також включає циклоалкілові складні ефіри і арилалкілові складні ефіри, такі як, але не обмежуючись ними, складний бензиловий ефір. Приклади фармацевтично прийнятних амідів сполук даного винаходу включають, але не обмежуючись ними, первинні аміді і вторинні і третинні алкіламіди (наприклад, які мають приблизно від одного до приблизно шести атомів вуглецю). Аміді і складні ефіри сполук даного винаходу можуть бути одержані відповідно до звичайних способів. Всебічна дискусія відносно проліків наводиться в роботі T. Higuchi і V. Stella «Pro-drugs as Novel Delivery Systems», том 14, A.C.S. Symposium Series, і в книзі «Bioreversible Carriers in Drug Design» під ред. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, обидві з яких включені в даний опис зі всіма результатами за допомогою посилання.

Термін «терапевтично ефективна кількість» означає кількість сполуки даного винаходу, яка, коли вводять пацієнту, зменшує інтенсивність симптому захворювання. Кількість сполуки даного винаходу, яка утворює «терапевтично ефективну кількість», змінюється залежно від сполуки, стану захворювання і його тяжкості, віку пацієнта, що піддається лікуванню, і т. п. Терапевтично ефективна кількість може бути визначена звичайним чином фахівцем в даній галузі, беручи до уваги його знання і дане розкриття.

Термін «лікування» або «терапія» захворювання, порушення або синдрому, як використовується в даному описі, включає: (i) попередження захворювання, порушення або синдрому від прояву у людини, тобто провокування клінічних симптомів захворювання, порушення або синдрому, без виявлення, у тварини, яка може мати або може бути схильна до захворювання, порушення або синдрому, але все ще не зазнає або не виявляє симптомів захворювання, порушення або синдрому; (ii) пригнічення захворювання, порушення або синдрому, тобто пригнічення його розвитку; і (iii) ослаблення захворювання, порушення або синдрому, тобто провокування регресії захворювання, порушення або синдрому. Як відомо в даній галузі, регулювання відносно локалізованої, на відміну від системної, доставки, віку, маси тіла, загального стану здоров'я, статі, часу введення, взаємодії ліків і тяжкості стану можуть бути необхідні і мають бути встановлені за допомогою звичайного експериментування фахівцем в даній галузі.

У одному аспекті даний винахід стосується фармацевтичних композицій, які включають модулятор шляху Хеджхога даного винаходу і фармацевтично прийнятний носій, ексципієнт або розріджувач. У деяких інших варіантах здійснення введення може бути пероральним. Введення сполук даного винаходу або їх фармацевтично прийнятних солей, в чистій формі або у відповідній фармацевтичній композиції, може бути здійснене будь-яким із загальноприйнятих способів введення або засобів, придатних для подібних дій. Так, введення може бути, наприклад, пероральним, назальним, парентеральним (внутрішньовенним, внутрішньом'язовим або підшкірним), локальним, трансдермальним, інтравагінальним, інтравезикальним, інтрацистемальним або ректальним, у вигляді твердої речовини, напівтвердої речовини, ліофілізованого порошку або рідких лікарських форм, таких як, наприклад, таблетки, супозиторії, пілюлі, м'які еластичні і тверді желатинові капсули, порошки, розчини, суспензії або аерозолі, або т. п., в одиничних дозованих формах, придатних для простого введення точних дозувань. Коли лікуванню піддають карциноми головного мозку, включаючи гліобластоми, введення може бути здійснене шляхом встановлення гліаделю, розчинного матеріалу, який містить хіміотерапевтичний лікарський засіб (зокрема BCNU), безпосередньо в пухлину головного мозку під час операції.

Композиції включають сполуку формули (I) або (II) як активний засіб і можуть включати звичайний фармацевтичний носій або ексципієнт і, крім того, можуть включати інші лікарські засоби і фармацевтичні агенти, які звичайно вводять пацієнту, що піддається лікуванню від раку.

Ад'юванти включають консерванти, зволожуючі агенти, суспендуєчі агенти, підсолоджувачі, смакові добавки, ароматизуючі добавки, емульгатори і диспергуючі агенти. Попередження від впливу мікроорганізмів може бути забезпечене різними протигрибковими агентами, як,

наприклад, парабени, хлорбутанол, фенол, сорбінова кислота і т. п. Також може бути бажаним включення ізотонічних агентів, як, наприклад, цукри, хлорид натрію і т. п. Пролонгована резорбція ін'єктованої фармацевтичної форми може бути викликана шляхом використання агентів, що сповільнюють резорбцію, як, наприклад, моностеарат алюмінію і желатин.

5 Якщо бажано, фармацевтична композиція даного винаходу також може містити мікрокількості допоміжних речовин, таких як зволожуючі агенти або емульгатори, буферизуючі агенти для встановлення рН, антиоксиданти і т. п., такі як, наприклад, лимонна кислота, сорбітанмонолаурат, триетаноламінолеат, бутильований гідрокситолуол і т. д.

10 Вибір композиції залежить від різних факторів, таких як спосіб введення лікарського засобу (наприклад, для перорального введення, композиції в формі таблеток, пілюль або капсул) і біодоступність лікарської речовини. Нещодавно були одержані фармацевтичні композиції, головним чином, для лікарських засобів, що виявляють погану біодоступність, які базуються на тому принципі, що біодоступність може бути збільшена за рахунок збільшення площі поверхні, тобто зменшення розміру частинок. Наприклад, в патенті США 4107288 описана
15 фармацевтична композиція, яка має частинки в діапазоні розміру від 10 нм до 1,000 нм, в якій активний матеріал нанесений на зшити макромолекулярну матрицю. У патенті США 5145684 описане одержання фармацевтичної композиції, в якій лікарська речовина подрібнена до наночастинок (середній розмір частинки 400 нм) в присутності модифікатора поверхні і потім диспергована в рідкому середовищі, з одержанням фармацевтичної композиції, яка чудово
20 виявляє дуже високу біодоступність.

Композиції, придатні для парентеральної ін'єкції, можуть включати фізіологічно прийнятні стерильні водні або неводні розчини, дисперсії, суспензії або емульсії і стерильні порошки для відновлення до стерильних ін'єктованих розчинів або дисперсій.

25 Приклади придатних водних і неводних носіїв, розріджувачів, розчинників або ексципієнтів включають воду, етанол, поліолі (пропіленгліколь, поліетиленгліколь, гліцерин і т. п.), їх придатні суміші, рослинні олії (такі як оливкова олія) і ін'єктовані органічні складні ефіри, такі як етилолеат. Належну текучість можна підтримувати, наприклад, за рахунок використання покриття, як наприклад лецитин, за рахунок збереження необхідного розміру частинок у випадку дисперсій і за рахунок використання поверхнево-активних речовин.

30 Одним шляхом введення є пероральний, при якому використовують придатну добову схему прийому лікарського засобу, яка може бути відрегульована згідно зі ступенем тяжкості стану захворювання, яке треба лікувати.

Тверді дозовані форми для перорального введення включають капсули, таблетки, пілюлі, порошки і гранули. У таких твердих лікарських формах активна сполука змішана з щонайменше
35 одним звичайним інертним ексципієнтом (або носієм), таким як цитрат натрію або дикальційфосфат, або (а) наповнювачами або розріджувачами, як, наприклад, крохмалі, лактоза, сахароза, глюкоза, маніт і кремнієва кислота, (b) зв'язуючими, як, наприклад, похідні целюлози, крохмаль, альгінати, желатин, полівінілпіролідон, сахароза і аравійська камедь, (c) зволожувачами, як, наприклад, гліцерин, (d) дезінтегруючими агентами, як, наприклад, агар-агар, карбонат кальцію, картопляний або тапіоковий крохмаль, альгінова кислота,
40 натрієвкроскармелоза, комплексні силікати і карбонат натрію, (e) уповільнювачами розчинення, як, наприклад, парафін, (f) прискорювачами резорбції, як, наприклад, четвертинні амонієві сполуки, (g) зволожуючими агентами, як, наприклад, цетиловий спирт і гліцеринмоностеарат, стеарат магнію, і подібними (h) адсорбентами, як, наприклад, каолін і бентоніт, і (i)
45 лубрикантами, як, наприклад, тальк, стеарат кальцію, стеарат магнію, тверді поліетиленгліколі, лаурилсульфат натрію або їх суміші. У випадку капсул, таблеток і пілюль, дозовані форми також можуть включати буферизуючі агенти.

Тверді дозовані форми, як описано вище, можуть бути одержані з покриттями і оболонками, такими як ентросолубільні покриття і інші, добре відомі в даній галузі. Вони можуть містити
50 заспокійливі агенти, а також можуть бути такого складу, що вони вивільняють активну сполуку або сполуки в певній частині кишечника уповільненим чином. Прикладами «закладених» композицій, які можуть бути використані, є полімерні речовини і віск. Активні сполуки також можуть бути в мікроінкапсульованій формі, за необхідності, разом з одним або більше вищезгаданими ексципієнтами.

55 Рідкі дозовані форми для перорального введення включають фармацевтично прийнятні емульсії, розчини, суспензії, сиропи і еліксири. Такі дозовані форми одержують, наприклад, шляхом розчинення, диспергування і т. д. сполуки (сполук) даного винаходу або її (їх) фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольвату або їх комбінації і необов'язкових фармацевтичних ад'ювантів в носії, такому як, наприклад, вода, фізіологічний розчин, водна декстроза, гліцерин, етанол і т. п.; солубілізуючі агенти і емульгатори, як, наприклад, етиловий
60

спирт, ізопропіловий спирт, етилкарбонат, етилацетат, бензиловий спирт, бензилбензоат, пропіленгліколь, 1,3-бутиленгліколь, диметилформамід; олії, зокрема олія з насіння бавовнику, арахісова олія, олія з пшеничних паростків, оливкова олія, касторова олія і кунжутна олія, гліцерин, тетрагідрофурфуріловий спирт, поліетиленгліколі і сорбітанові ефіри жирних кислот; або суміші даних речовин і т. п., для одержання, таким чином, розчину або суспензії.

Суспензії, на доповнення до активних сполук, можуть містити суспендуючі агенти, як, наприклад, етоксировані ізостеарилові спирти, поліоксіетиленсорбіт і складні сорбітанові ефіри, мікрокристалічна целюлоза, метагідроксид алюмінію, бентоніт, агар-агар і трагакант або суміші даних речовин, і т. п.

Композиції для ректальних введень являють собою, наприклад, супозиторії, які можуть бути одержані шляхом змішування сполук даного винаходу, наприклад, з придатними, ексципієнтами або носіями, що не викликають подразнення, такими як масло какао, поліетиленгліколь або віск для супозиторія, які є твердими при звичайних температурах, але рідкими при температурі тіла і, отже, тоді розплавляються у придатній порожнині тіла і вивільняють там активний компонент.

Дозовані форми для локального введення сполуки даного винаходу включають мазі, порошки, спреї і дозовані форми для інгаляції. Активний компонент в стерильних умовах змішують з фізіологічно прийнятним носієм і будь-якими консервантами, буферами або пропелентами, за необхідності. Очні композиції, очні мазі, порошки і розчини також розглядають як такі, що входять в обсяг даного винаходу.

Стиснені гази можуть бути використані для диспергування сполуки даного винаходу в аерозольній формі. Придатними для цієї мети інертними газами є азот, діоксид вуглецю і т. д.

У більшості випадків, залежно від призначеного способу введення, фармацевтично прийнятні композиції звичайно містять приблизно від 1% мас. до приблизно 99% мас. сполуки (сполук) даного винаходу або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольвату або їх комбінації, і від 99% мас. до 1% мас. придатного фармацевтичного ексципієнта. Згідно з одним прикладом, композиція містить приблизно від 5% мас. до приблизно 75% мас. сполуки (сполук) даного винаходу або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольвату або їх комбінації, разом з іншою частиною, що являє собою придатні фармацевтичні ексципієнти.

Сучасні способи одержання таких лікарських форм відомі або будуть очевидні фахівцям в даній галузі; наприклад, див. Remington's Pharmaceutical Sciences, 18-те видання (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990). Композиції, які повинні бути введені, так чи інакше, містять терапевтично ефективну кількість сполуки даного винаходу або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольвату або їх комбінації для лікування стану захворювання відповідно до інструкцій даного винаходу.

Сполуки даного винаходу або їх фармацевтично прийнятні солі, гідрати, сольвати або їх комбінації вводять в терапевтично ефективній кількості, яка звичайно змінюється залежно від факторів, які включають активність конкретної використовуваної сполуки, метаболічну стабільність і тривалість дії сполуки, вік, масу тіла, загальний стан здоров'я, стать, дієту, спосіб і час введення, швидкість виділення, склад лікарського засобу, тяжкість конкретних станів захворювання і реципієнта, що піддається лікуванню. Сполуки даного винаходу можуть бути введені пацієнту при рівнях дозування в діапазоні приблизно від 0,1 мг на добу до приблизно 1,000 мг на добу. У випадку звичайної дорослої людини з масою тіла приблизно 70 кг, дозування складає, наприклад, величину в діапазоні приблизно від 0,0 1мг до приблизно 300 мг на кілограм маси тіла на добу. Згідно з іншим прикладом, діапазон дози становить 3-100 мг/кг маси тіла на добу. Конкретно використовуване дозування, однак, може змінюватися. Наприклад, дозування може залежати від ряду факторів, які включають потреби пацієнта, тяжкість стану, що піддається лікуванню, і фармакологічну активність використовуваної сполуки. Визначення оптимального дозування для пацієнта добре відоме фахівцям в даній галузі.

Якщо приготують у вигляді фіксованої дози, в таких комбінованих продуктах використовують сполуки даного винаходу в діапазоні дозування, описаному вище, і інший фармацевтично активний агент (агенти) у відповідному йому (ним) діапазоні дозування. Сполуки даного винаходу альтернативно можуть бути використані послідовно з відомим фармацевтично прийнятним агентом (агентами), коли комбінована композиція є непридатною.

Приклади фармацевтичних композицій, які містять сполуку формули (I) або (II), описані нижче в розділі «Приклади фармацевтичної композиції».

Корисність

Деякі сполуки формули (I) були протестовані при використанні аналізу, описаного в біологічних прикладах 1 і 2, і визначено, що вони є модуляторами шляху Хеджхого. Як такі модулятори, сполуки формули (I) придатні для лікування захворювань, особливо раку, у випадку якого активність шляху Хеджхого сприяє патології і/або симптоматології захворювання.

Наприклад, рак, у випадку якого активність шляху Хеджхога сприяє його патології і/або симптоматології, включає базальноклітинні карциноми, медулобластоми, рабдіоміосаркоми, карциноми молочної залози, менінгіоми, карциноми підшлункової залози, рак шлунка, езофагіальні карциноми, карциноми жовчних проток, рак простати, дрібноклітинний рак легені, недрібноклітинний рак легені, гіаліноклітинні карциноми, множинні мієломи і рак ободової кишки, і т. п.

Придатні *in vitro* тести для визначення активності шляху Хеджхога і інгібування його сполуками відомі. Наприклад, див. Chen et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 99, 14071-14076 (2002). Також див. Chen et al., Genes Dev., 16, 2743-2748 (2002). Відносно подальших подробиць тестів *in vitro* для визначення клітинної активності див. нижче біологічні приклади 1, 2, 3, 4 і 5. Придатні *in vivo* моделі раку відомі фахівцям в даній галузі. Відносно подальших подробиць тестів *in vivo* див. нижче біологічні приклади 6-9. Фармакодинамічний тест описаний в біологічному прикладі 10. Ефективні моделі описані в прикладах 11-12. Додержуючись розкритих в даному описі прикладів, а також прикладів, розкритих в даній галузі, фахівець в даній галузі може визначити здатність сполуки даного винаходу модулювати активність шляху Хеджхога.

Одержання проміжних продуктів і сполук даного винаходу

Проліки можуть бути одержані відомими фахівцям в даній галузі способами. За допомогою таких способів звичайно модифікують відповідні функціональні групи в даній сполуці. Модифіковані функціональні групи регенеруються до первинних функціональних груп шляхом звичайної маніпуляції або *in vivo*. Аміди і складні ефіри сполук даного винаходу можуть бути одержані згідно із звичайними способами. Повна дискусія стосовно проліків представлена в роботі T. Higuchi і V. Stella «Pro-drugs as Novel Delivery Systems», том 14 A.C.S. Symposium Series, і керівництві «Bioreversible Carriers in Drug Design» під ред. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, обидва з яких для всіх цілей включені в даний опис за допомогою посилання.

Сполуки даного винаходу або їх фармацевтично прийнятні солі, гідрати, сольвати або їх комбінації, можуть мати в своїй структурі асиметричні атоми вуглецю або кватернізовані атоми азоту. Сполуки формули (I), які можуть бути одержані описаними в даному описі синтезами, можуть знаходитися у вигляді окремих стереоізомерів, рацематів і у вигляді сумішей енантіомерів і діастереомерів. Сполуки також можуть знаходитися у вигляді геометричних ізомерів. Мають на увазі, що всі такі окремі стереоізомери, рацемати і їх суміші і геометричні ізомери входять в обсяг даного винаходу. Коли використовують термін «окремий ізомер», він включає терміни стереоізомер, енантіомер, діастереомер, геометричний ізомер і атропічний ізомер.

Деякі із сполук даного винаходу можуть знаходитися у вигляді таутомерів. Наприклад, там, де присутній кетон або альдегід, молекула може знаходитися в енольній формі; там, де присутній амід, молекула може знаходитися у вигляді імідокислоти; і там, де присутній енамін, молекула може знаходитися у вигляді іміну. Всі такі таутомери входять в обсяг даного винаходу.

Даний винахід також включає N-оксидні похідні і захищені похідні сполук формули (I). Наприклад, коли сполука формули (I) містить окислюваний атом азоту, атом азоту може бути перетворений в N-оксид способами, добре відомими в даній галузі. Коли сполука формули (I) містить групи, такі як гідрокси, карбокси, тіольна або будь-яка група, що містить атом (атоми) азоту, такі групи можуть бути захищені за допомогою придатної «захищаючої групи» або «захисної групи». Вичерпний перелік придатних захисних груп можна знайти в керівництві T.W. Greene «Protective Groups in Organic Synthesis», John Wiley and Sons, Inc., 1991, опис якого у всій його повноті включений в даний опис за допомогою посилання. Захищені похідні сполук формули (I) можуть бути одержані добре відомими в даній галузі способами.

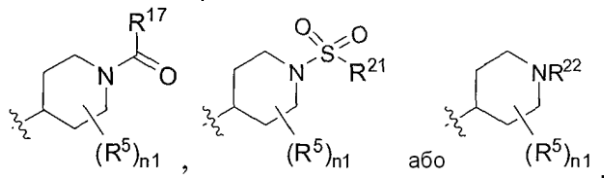
Способи одержання і/або розділення і виділення окремих стереоізомерів з рацемічних сумішей або нерацемічних сумішей стереоізомерів добре відомі в даній галузі. Наприклад, оптично активні (R)- і (S)-ізомери можуть бути одержані при використанні хіральних синтонів або хіральних реагентів або розділені при використанні звичайних способів. Енантіомери (R- і S-ізомери) можуть бути розділені способами, відомими фахівцям в даній галузі, наприклад: шляхом утворення діастереоізомерних солей або комплексів, які можуть бути розділені, наприклад, кристалізацією; шляхом утворення діастереоізомерних похідних, які можуть бути розділені, наприклад, кристалізацією, селективної реакції одного енантіомера зі специфічним для енантіомера реагентом, наприклад, ферментативним окисленням або відновленням, з подальшим розділенням модифікованого і немодифікованого енантіомерів; або шляхом газорідинної або газової хроматографії в хіральному навколишньому середовищі, наприклад, на хіральному носії, такому як діоксид кремнію, з пов'язаним хіральним лігандом або в присутності хірального розчинника. Потрібно розуміти, що там, де бажаний енантіомер перетворений в іншу

хімічну структурну одиницю шляхом одного з описаних вище способів розділення, може бути необхідною подальша стадія виділення бажаної енантіомерної форми. Альтернативно, конкретний енантіомер може бути синтезований шляхом асиметричного синтезу, використовуючи оптично активні реагенти, субстрати, каталізатори або розчинники, або шляхом конвертування одного енантіомера в інший шляхом асиметричного перетворення. У випадку суміші енантіомерів, збагаченої конкретним енантіомером, енантіомер як головний компонент може бути далі збагачений (з супутньою втратою виходу) шляхом перекристалізації.

На доповнення, сполуки даного винаходу можуть знаходитися в несольватованих, а також сольватованих формах з фармацевтично прийнятними розчинниками, такими як вода, етанол і т. п. Звичайно сольватовані форми вважають еквівалентними несольватованим формам для цілей даного винаходу.

Сполуки формули (I) можуть бути одержані при використанні способів, відомих фахівцеві в даній галузі. Якщо не вказане інше, описувані в даному описі реакції проводять при атмосферному тиску і в діапазоні температур приблизно від -78°C до приблизно 150°C , в іншому прикладі, приблизно від 0°C до приблизно 125°C і, в іншому прикладі, при приблизно кімнатній температурі (або температурі навколишнього середовища), наприклад, приблизно 20°C . Якщо не вказане інше (як у випадку гідрування), всі реакції проводять в атмосфері азоту.

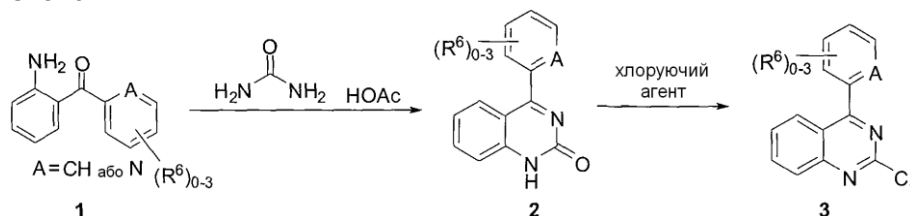
Сполука формули (I), де R^1 означає феніл або піридиніл, де феніл і піридиніл необов'язково заміщені 1, 2 або 3 радикалами R^6 , R^{50} означає:



і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I), може бути одержана таким чином.

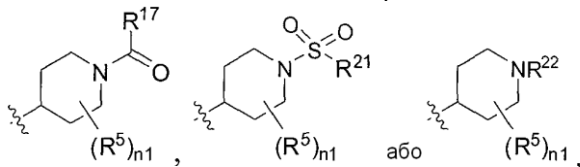
Проміжну сполуку формули 3, де R^1 означає феніл або піридиніл, де феніл і піридиніл необов'язково заміщені 1, 2 або 3 радикалами R^6 , можна одержати з використанням наступних схем для одержання сполуки формули (I), де всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

Схема А



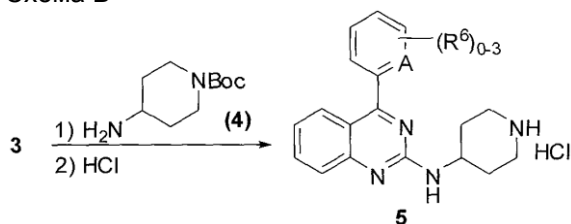
Кетон 1 (де А означає СН або N) піддають взаємодії з сечовиною в присутності оцтової кислоти, при температурі приблизно $105-110^{\circ}\text{C}$ і потім залишають реагувати протягом 18 годин, з одержанням сполуки 2 у вигляді твердої речовини, яку потім необов'язково промивають і сушать. Проміжну сполуку 2 потім піддають взаємодії з хлоруючим агентом, таким як POCl_3 і т. п., і це здійснюють при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом приблизно 30 хвилин. Реакційну суміш потім необов'язково обробляють, виливаючи в суміш лід/вода і фільтруючи, з одержанням твердої речовини, що утворилася.

Проміжну сполуку формули 5, де R^1 означає феніл або піридиніл, де феніл і піридиніл необов'язково заміщені 1, 2 або 3 радикалами R^6 , і R^{50} означає:



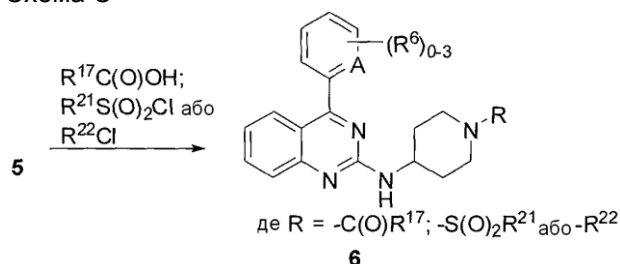
де R^{17} , R^{21} , R^{22} , R^5 і $n1$ мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I), можна одержати з використанням наступних схем В і С.

Схема В



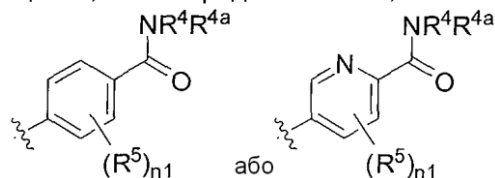
Проміжну сполуку 3 обробляють проміжною сполукою 4, в розчиннику, такому як н-бутанол. Після видалення н-бутанолу на роторному випарнику, додають розчинник, такий як дихлорметан, і суспензію піддають впливу ультразвуку і фільтрують, з подальшим видаленням розчинника. Сполука може бути очищена колонковою хроматографією і потім оброблена 4н. розчином HCl в 1,4-діоксані при температурі приблизно 100°C протягом приблизно 1 години, з одержанням проміжної сполуки 5 (де А означає CH або N, і R⁶ має значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I)).

Схема С



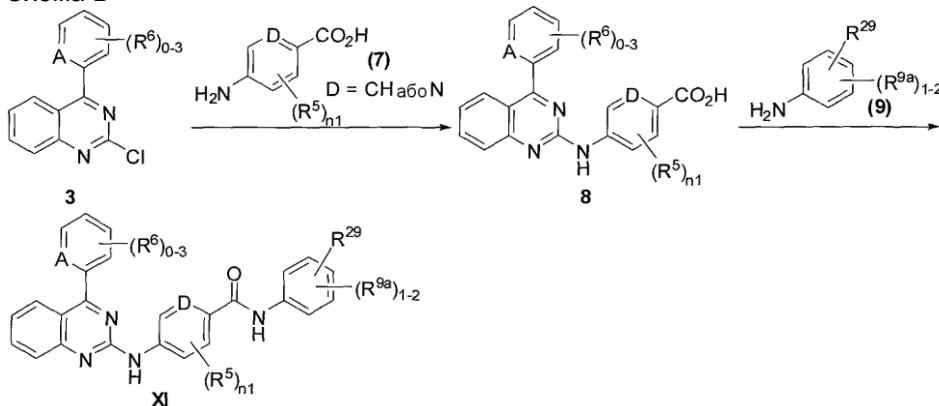
Проміжна сполука формули 5 може бути піддана взаємодії з проміжною сполукою формули R¹⁷C(O)OH, де R¹⁷ має значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I), в розчиннику, такому як ДМФА, і в присутності агента сполучення, такого як НАТУ, і основи, такої як триетиламін. Альтернативно, проміжна сполука формули 5 може бути піддана взаємодії з проміжною сполукою формули R²¹S(O)₂Cl, де R²¹ має значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I), при використанні умов, відомих фахівцеві в даній галузі. Альтернативно, проміжна сполука формули 5 може бути піддана взаємодії з проміжною сполукою формули R²²Cl, де R²² має значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I), при використанні умов, відомих фахівцеві в даній галузі.

Сполуку формули (I), де R¹ означає феніл або піридиніл, де феніл і піридиніл необов'язково заміщені 1, 2 або 3 радикалами R⁶, і R⁵⁰ означає:



і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I), можна одержати наступним чином.

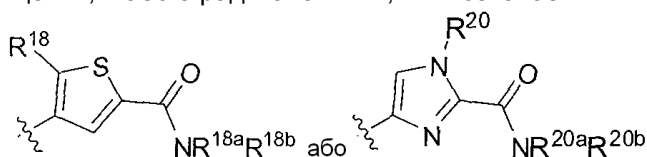
Схема D



Проміжну сполуку формули 3 (де А означає СН або N, і R^6 має значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I)), одержану, як описано вище на схемі А, піддають взаємодії з проміжною сполукою формули 7 (де D означає СН або N, і R^5 і n_1 мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I)), в розчиннику, такому як ізопропанол, при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом

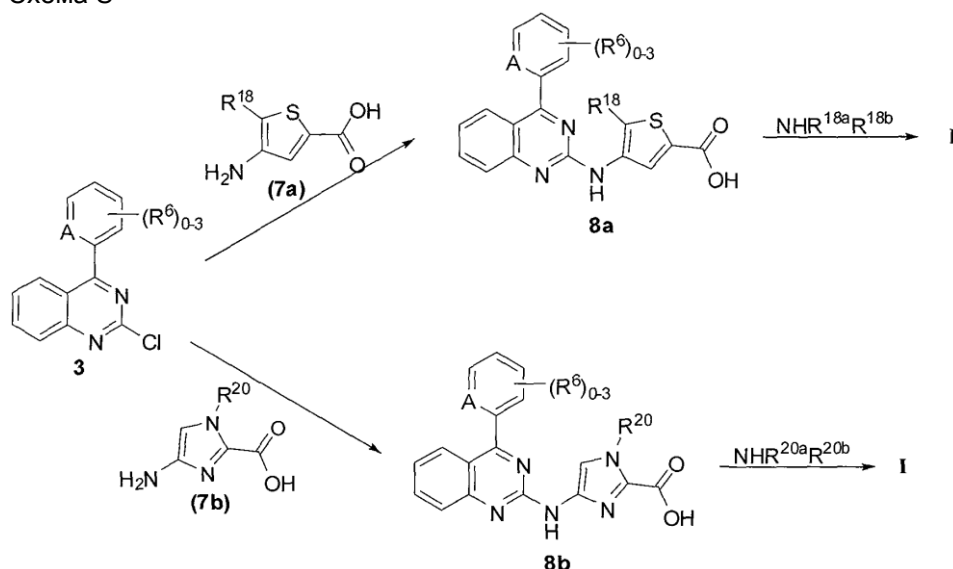
приблизно 4 годин, з одержанням проміжної сполуки формули 8. Сполуку 8 потім піддають взаємодії з аніліном формули 9 (де R^{29} і R^{9a} мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I)), в розчиннику, такому як ДМФА, в присутності агента сполучення, такого як HATU, і основи, такої як N,N-діетил-N-ізопропіламін, з одержанням сполуки даного винаходу формули (XI). Альтернативно, сполуку 8 обробляють хлоруючим агентом, таким як SOCl_2 , в розчиннику, такому як ДМФА, при кімнатній температурі, одержуючи хлорангідрид кислоти, який потім обробляють аніліном, як описано вище, з одержанням сполуки даного винаходу формули (XI).

Сполуку формули (I), де R^1 означає феніл або піридиніл, де феніл і піридиніл необов'язково заміщені 1, 2 або 3 радикалами R^6 , і R^{50} означає:



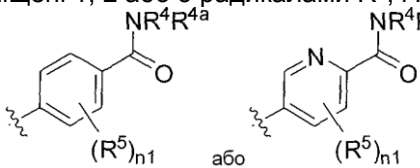
де R^6 , R^{18} , R^{18a} , R^{18b} , R^{20} , R^{20a} і R^{20b} мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I), можна одержати згідно зі схемою S.

Схема S



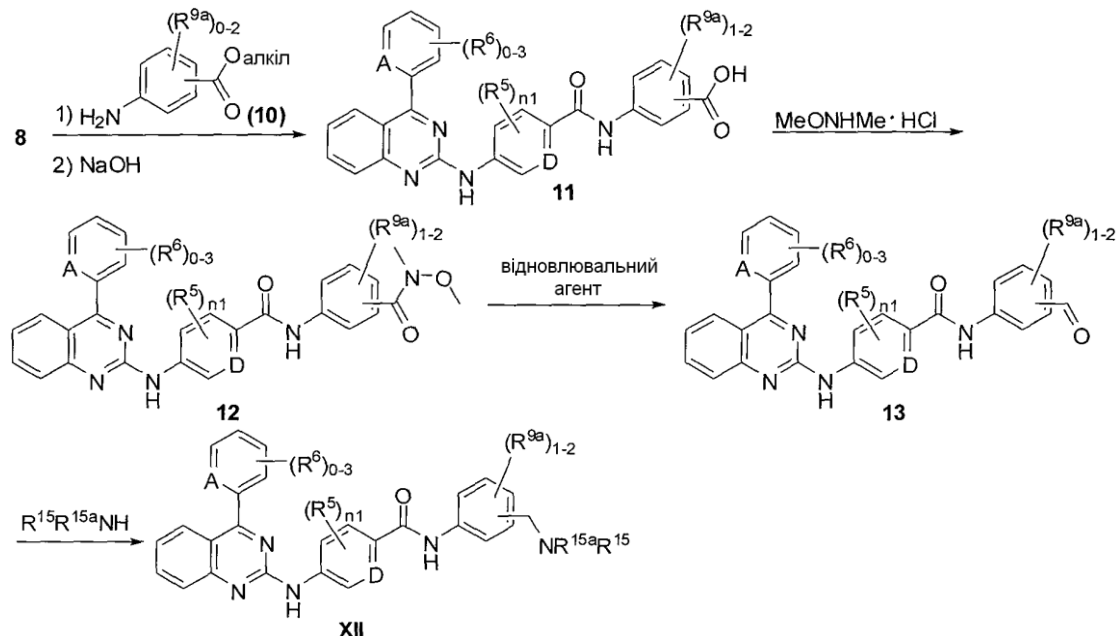
На схемі S проміжна сполука 3, де А означає СН або N, і R^6 має значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I), одержана, як описано вище на схемі А, може бути оброблена при використанні умов, вказаних на схемі D, за винятком того, що проміжна сполука 7, вказана на схемі D, замінена проміжною сполукою 7a або 7b, і проміжна сполука формули 9, вказаної на схемі D, замінена проміжними продуктами формули $\text{NHR}^{18a}\text{R}^{18b}$ або $\text{NHR}^{20a}\text{R}^{20b}$, з одержанням сполуки формули (I) даного винаходу, де R^{18a} , R^{18b} , R^{20a} , R^{20b} мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I).

Сполуку формули (I), де R^1 означає феніл або піридиніл, де феніл і піридиніл необов'язково заміщені 1, 2 або 3 радикалами R^6 , і R^{50} означає:



і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I), можна одержати наступним чином.

Схема Е

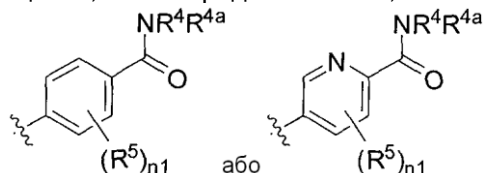


- 5 Проміжну сполуку 8, одержану, як описано на схемі D, 1) обробляють аніліном формули 10 (де R^{9a} має значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I)), в присутності основи, такої як основа Хеніга, і агента сполучення, такого як НАТУ, в розчиннику, такому як ДМФА, при температурі приблизно 60°C , приблизно протягом ночі; 2) обробляють і змішують з сумішшю ТГФ і АСН; і 3) омилують за допомогою основи, такої як
- 10 NaOH, при температурі приблизно 70°C , протягом приблизно 3 годин, одержуючи вільну кислоту формули 11 (де А і D незалежно означають СН або N, і n_1 , R^5 і R^6 мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I)).

Проміжну сполуку 11 потім обробляють гідрохлоридом N,O-диметилгідроксиламіну в присутності агента сполучення, такого як НАТУ, і основи, такої як основа Хеніга, в розчиннику, такому як ДМФА, протягом приблизно 2 годин при кімнатній температурі і потім обробляють, одержуючи амід Вейнреба 12. Проміжну сполуку 12 потім обробляють відновником, таким як Dibal, в розчиннику, такому як DCM, при температурі приблизно -78°C , з одержанням проміжної сполуки формули 13. До реакційної суміші при інтенсивному перемішуванні обережно додають метанол і потім воду. Потім додають 1н. хлористоводневу кислоту і осад, який утворюється, збирають.

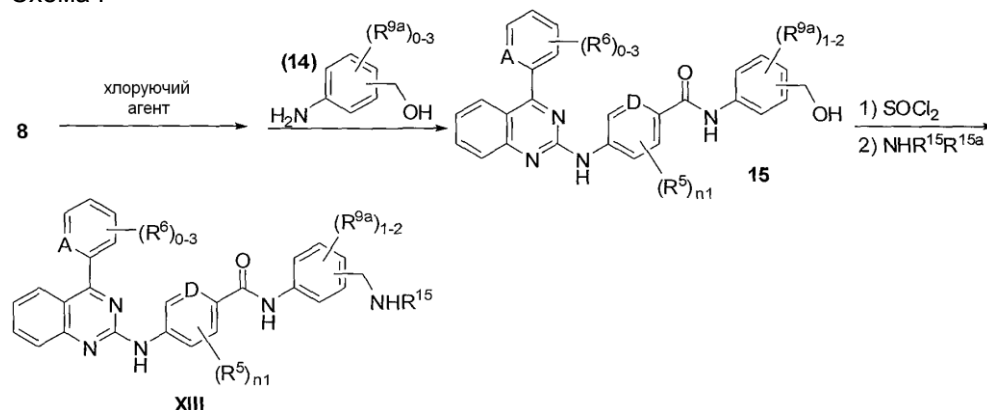
Відновне амінування проміжної сполуки 13 здійснюють в присутності оцтової кислоти і ТГФ і відновника, такого як $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, в розчиннику, такому як дихлорметан, приблизно протягом ночі, з одержанням сполуки даного винаходу формули (XII) (де R^{15} і R^{15a} мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I)).

- 25 Сполуку формули (I), де R^1 означає феніл або піридиніл, де феніл і піридиніл необов'язково заміщені 1, 2 або 3 радикалами R^6 , і R^{50} означає:



де R^4 означає феніл, заміщений R^{29} , який являє собою R^{9b} , який означає алкіл, заміщений одним R^{11} , де R^{11} означає $-\text{NR}^{15}\text{R}^{15a}$, і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу, можна одержати наступним чином.

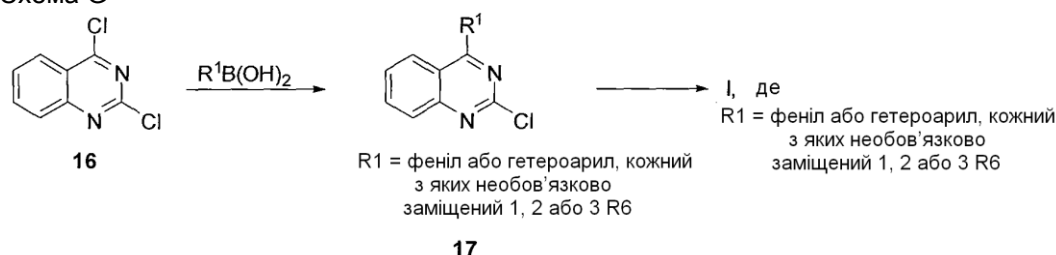
Схема F



Проміжну сполуку 8, одержану, як описано на схемі D, обробляють хлоруючим реагентом, таким як тіонілхлорид, в розчиннику, такому як дихлорметан (50 мл), і в присутності каталітичної кількості ДМФА, при кімнатній температурі, одержуючи хлорангідрид кислоти, який потім обробляють аніліном формули 14 (де R^{9a} має значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I)), в присутності основи, такої як триетиламін, з одержанням проміжної сполуки формули 15 (де A і D незалежно означають CH або N, R^{9a} має значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I)). Сполуку 15 потім обробляють хлоруючим агентом, таким як тіонілхлорид, в розчиннику, такому як дихлорметан, при температурі приблизно 0°C, протягом приблизно 2 годин, з подальшим концентруванням і обробкою аміном формули $\text{NHR}^{15}\text{R}^{15a}$ (де R^{15} і R^{15a} мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I)), в розчиннику, такому як ТГФ, при температурі приблизно 0°C.

Проміжну сполуку формули 17, де R^1 означає феніл або гетероарил, де феніл і гетероарил необов'язково заміщені 1, 2 або 3 радикалами R^6 , можна одержати наступним чином і потім використовувати для одержання сполуки даного винаходу.

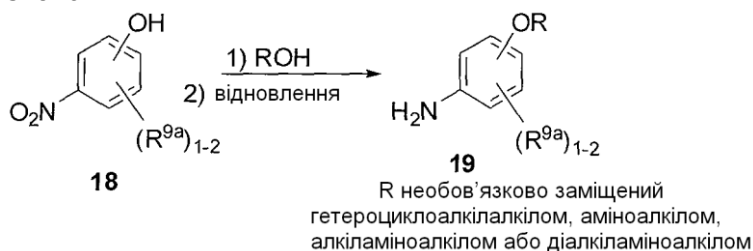
Схема G



Проміжну сполуку формули 16 обробляють бороною кислотою формули $\text{R}^1\text{B(OH)}_2$, в присутності каталізатора, такого як дихлор(бісдифенілфосфіно)(фероценіл)паладій(II) (комплекс з метиленхлоридом), і основи, такої як триетиламін, в розчиннику(ах), такому(их) як диметоксіетан/вода, при температурі приблизно 80°C, протягом приблизно 14 годин, з одержанням проміжної сполуки формули 17.

Проміжну сполуку формули 19, яка придатна для синтезу сполуки даного винаходу формули (I), де R^{9a} має значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I), і R^{29} означає -OR, де R необов'язково заміщений гетероциклоалкілалкілом, аміноалкілом, алкіламіноалкілом або діалкіламіноалкілом, можна одержати, використовуючи наступну схему.

Схема H

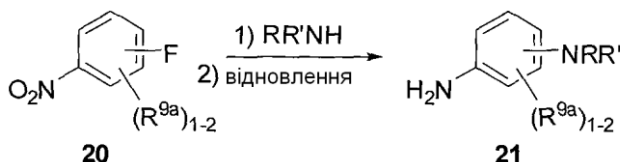


Сполуку 18 піддають взаємодії з проміжною сполукою формули ROH, де R необов'язково заміщений гетероциклоалкілалкілом, аміноалкілом, алкіламіноалкілом або діалкіламіноалкілом,

в розчиннику, такому як дихлорметан, в присутності трифенілфосфіну і діізопропілазодикарбоксилату, при кімнатній температурі, в атмосфері азоту, протягом приблизно 1 години, і потім обробляють воднем, в присутності каталізатора, такого як паладій-на-вуглеці, і краплі концентрованої хлористоводневої кислоти, в розчиннику, такому як етанол, з одержанням проміжної сполуки формули 19.

Проміжну сполуку формули 21, яка придатна для синтезу сполуки даного винаходу, де R^{9a} має значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I), і R^{29} означає необов'язково заміщений гетероарил, можна одержати, використовуючи наступну схему.

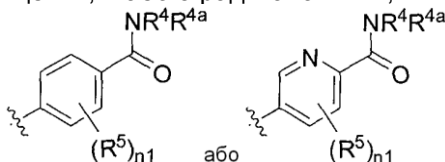
Схема J



де R і R' разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене гетероарильне кільце

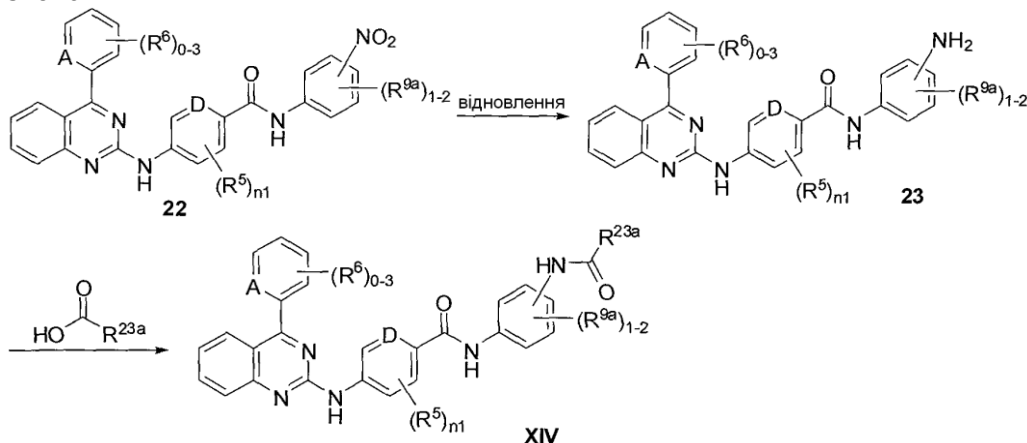
Першу стадію здійснюють в присутності основи, такої як карбонат калію, і в розчиннику, такому як ДМФА, при температурі приблизно 100°C. Другу стадію здійснюють з воднем, в присутності каталізатора, такого як паладій-на-вуглеці, в розчиннику, такому як етанол.

Сполука формули (I), де R^1 означає феніл або піридиніл, де феніл і піридиніл необов'язково заміщені 1, 2 або 3 радикалами R^6 , і R^{50} означає:



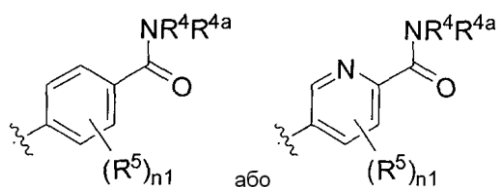
де R^4 означає феніл, заміщений R^{29} , який означає R^{9b} , який означає $-NHC(O)R^{23a}$, і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I), може бути одержана таким чином.

Схема K



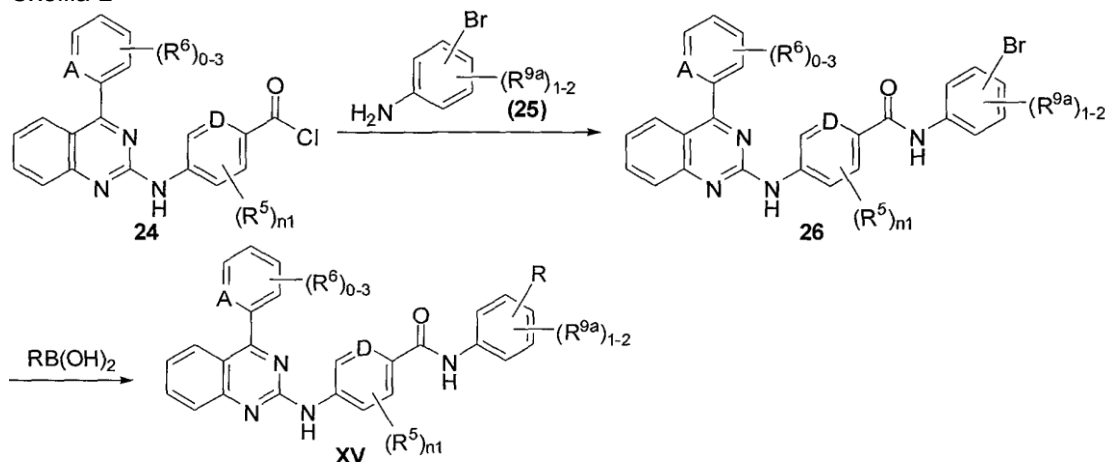
Проміжну сполуку формули 22 одержують, як описано на схемі D. Потім її обробляють мурашиною кислотою, форміатом калію і каталізатором, таким як платина-на-вуглеці, в розчиннику(ах), такому як суміш тетрагідрофуран/етанол, і кип'ятять із зворотним холодильником, протягом приблизно 1 години, з одержанням проміжної сполуки формули 23. Проміжну сполуку 23 потім обробляють кислотою формули $R^{23a}C(O)OH$, в присутності основи, такої як основа Хеніга, в розчиннику, такому як диметилформамід, і агента сполучення, такого як HATU, і нагрівають при температурі приблизно 80°C протягом приблизно 1 години, з одержанням сполуки формули (XIV).

Сполука формули (I), де R^1 означає феніл або піридиніл, де феніл і піридиніл необов'язково заміщені 1, 2 або 3 радикалами R^6 , і R^{50} означає:



де R^4 означає феніл, заміщений R^{29} , який означає R^{9b} , необов'язково заміщений гетероарилем, і всі інші групи мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I), може бути одержана таким чином.

5 Схема L



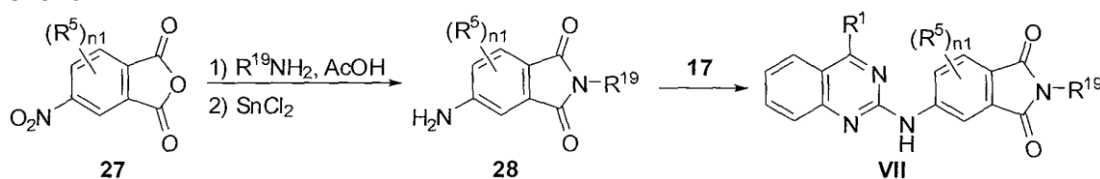
R = необов'язково заміщений гетероарил

Проміжну сполуку формули 24 можна одержати, як описано на схемі D, де хлорангідрид кислоти 24 одержують з кислоти формули 8, яка є проміжною сполукою. Потім її обробляють аніліном формули 25, в присутності основи, такої як основа Хеніга, і в розчиннику, такому як ТГФ, при кімнатній температурі, з одержанням проміжної сполуки формули 26. Одержану сполуку 26 потім обробляють бороною кислотою формули $RB(OH)_2$, в присутності основи, такої як K_2CO_3 , і каталізатора, такого як $Pd(PPh_3)_4$, в розчиннику, такому як діоксан, і нагрівають до температури приблизно $110^\circ C$, з одержанням сполуки формули (XV).

Альтернативно, проміжну сполуку формули 26 можна обробити проміжною сполукою формули $RR'NH$, де R і R' разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщений гетероарил, в присутності йодиду міді(I) і основи, такої як карбонат цезію, в розчиннику, такому як ДМФА, в атмосфері азоту, і нагріти до температури приблизно $110^\circ C$, з одержанням сполуки формули (XV).

Сполуку формули (I), де R^1 і R^{19} мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I), можна одержати наступним чином.

Схема M



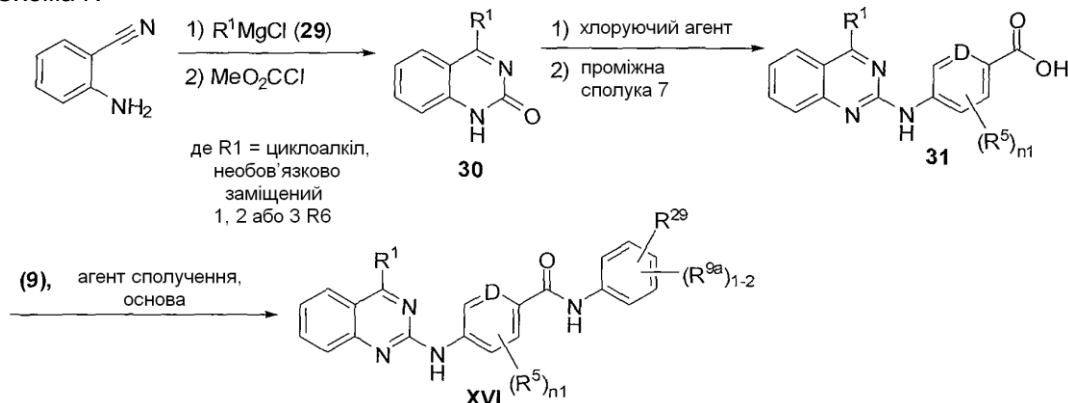
Суміш проміжної сполуки 27 (де $n1$ і R^5 мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I)) і проміжної сполуки формули $R^{19}NH_2$, в оцтовій кислоті нагрівають при температурі приблизно $100^\circ C$ приблизно протягом ночі. Сполуку розчиняють в розчиннику, такому як етанол, і додають хлорид олова(II). Суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом приблизно 5 годин. Реакційну суміш охолоджують і підлюговують шляхом додавання, наприклад, 2н. водного розчину гідроксиду натрію. Сполуку потім екстрагують органічним розчинником, таким як етилацетат, промивають водою і насиченим розчином хлориду натрію, сушать над осушувачем, таким як безводний сульфат натрію, фільтрують і концентрують у вакуумі, з одержанням проміжної сполуки 8, яку можна використовувати без подальшого очищення.

Суміш проміжної сполуки формули 28 і проміжної сполуки формули 17 в розчиннику, такому як н-бутанол, нагрівають при температурі приблизно $120^\circ C$ аж до випаровування всього розчинника. Додають ще розчинник і процес повторюють двічі. Потім реакційну суміш

охолоджують, додають воду. Осад, який утворився, відділяють фільтруванням у вакуумі. Додають N,N-диметилацетамід для розчинення твердої речовини, яку потім можна очищати препаративною ВЕРХ з оберненою фазою.

Сполуку формули (I), де R^1 означає циклоалкіл, D означає атом вуглецю або азоту і R^{9a} і R^{29} мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I), можна одержати наступним чином.

Схема N



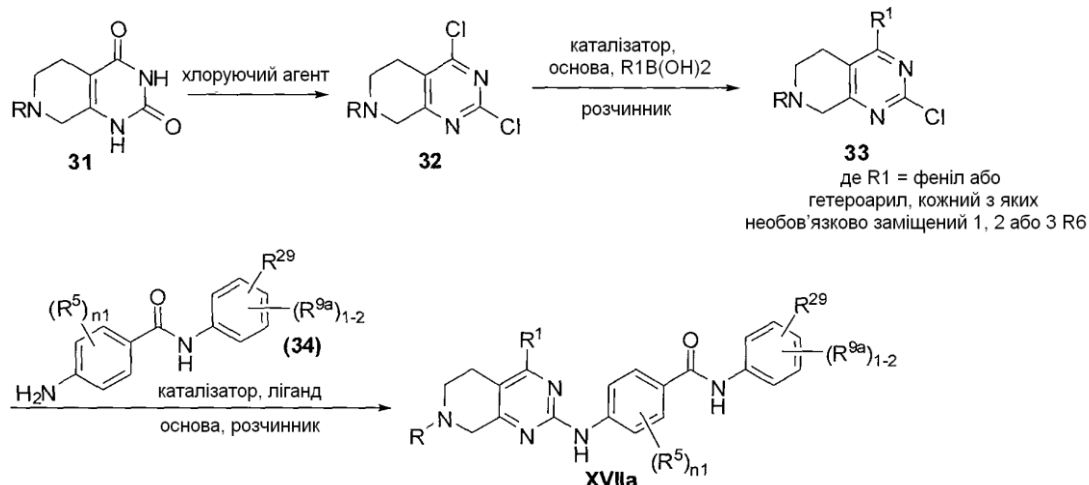
У висушену круглодонну колбу, яка містить проміжну сполуку формули 29, в розчиннику, такому як безводний діетиловий ефір, по краплях додають розчин 2-амінобензонітрилу в розчиннику, такому як безводний діетиловий ефір. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом приблизно 2 годин, потім охолоджують до температури приблизно 0°C. Додають розчин метилхлорформіату в розчиннику, такому як безводний діетиловий ефір. Реакційну суміш повертають до кімнатної температури і перемішують протягом приблизно 2 днів. Реакцію гасять кислотою, такою як 1н. хлористоводнева кислота, і перемішують протягом приблизно 30 хвилин, з одержанням проміжної сполуки формули 30.

Суміш проміжної сполуки 30 і хлоруючого агента, такого як оксихлорид фосфору, кип'ятять із зворотним холодильником, протягом приблизно 1 години. Леткі речовини можуть бути видалені при зниженому тиску і потім залишок може бути оброблений сумішшю лід/вода і екстрагований етилацетатом. До одержаного залишку додають проміжну сполуку 7, основу, таку як триетиламін, і розчинник, такий як н-бутанол. Одержану суміш нагрівають при температурі приблизно 140°C протягом приблизно 25 хвилин. Суміш охолоджують до кімнатної температури і розтирають в розчиннику, такому як діетиловий ефір. Тверду речовину, що залишилася, відділяють фільтруванням у вакуумі, промивають розчинником, таким як діетиловий ефір, і сушать, з одержанням сполуки 31.

До перемішуваної суміші проміжної сполуки 31, агента сполучення, такого як НАТУ, основи, такої як основа Хеніга, і розчинника, такого як диметилформамід, додають проміжну сполуку формули 9. Реакційну суміш нагрівають при температурі приблизно 50°C приблизно протягом ночі. Суміш охолоджують, розбавляють розчинником, таким як вода, і екстрагують розчинником, таким як етилацетат. Об'єднані органічні екстракти можна промивати розчином, таким як 1н. розчин бікарбонату натрію і 5%-ний водний розчин хлориду літію. Сполуку потім можна екстрагувати розчинником, таким як 1н. хлористоводнева кислота. Об'єднані кислоти промивальні розчини нейтралізують основою, такою як 1н. розчин гідроксиду натрію, і екстрагують розчинником, таким як дихлорметан. Об'єднані органічні екстракти сушать, фільтрують і концентрують у вакуумі. Одержаний залишок можна очищати перекристалізацією з розчинника, такого як метанол, з одержанням сполуки даного винаходу формули (XVI).

Сполуку формули (XVIIa), де R^1 означає феніл або гетероарил, кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2 або 3 радикалами R^6 ; R означає алкіл, алкоксикарбоніл, бензилоксикарбоніл або необов'язково заміщений фенілалкіл; і R^{9a} і R^{29} мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I), можна одержати наступним чином.

Схема Р



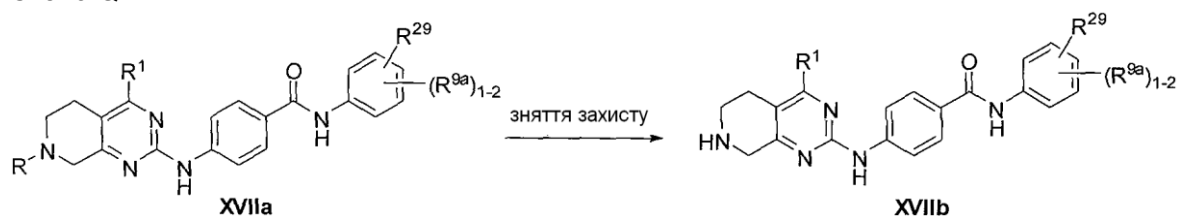
Розчин проміжної сполуки 31 (яка комерційно доступна або її можна одержати, використовуючи методики, відомі фахівцям в даній галузі) і хлоруючий агент, такий як оксихлорид фосфору, перемішують при температурі приблизно 110°C приблизно протягом 18 годин. Реакційну суміш охолоджують, концентрують і обробляють основою, такою як концентрований розчин гідроксиду амонію, поки вона не стане лужною. Сполуку можна екстрагувати етилацетатом і промивати розчином, таким як насичений розчин хлориду натрію, сушити і концентрувати при зниженому тиску, з одержанням проміжної сполуки формули 32, яку можна використовувати без подальшого очищення.

У круглодонну колбу, яка містить проміжну сполуку 32, додають R¹B(OH)₂, каталізатор, такий як дихлор(бісдифенілфосфіно)(фероценіл)-паладій(II) (комплекс з метиленхлоридом), основу, таку як триетиламін, диметоксietан, і воду. Реакційну суміш нагрівають при температурі приблизно 80°C приблизно протягом 14 годин, потім охолоджують до кімнатної температури і розбавляють розчинником, таким як етилацетат. Органічний шар промивають розчинником, таким як насичений розчин бікарбонату натрію, сушать, фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Сполуку можна очищати колонковою флеш-хроматографією, з одержанням проміжної сполуки 33.

У круглодонну колбу, яка містить проміжну сполуку 33, додають проміжну сполуку формули 34 (яка комерційно доступна або її можна одержати, використовуючи методики, відомі фахівцям в даній галузі), каталізатор, такий як діакетоксипаладій(II), ліганд, такий як ди-трет-бутил(феніл)фосфін, основу, таку як карбонат цезію, і розчинник, такий як толуол. Реакційну суміш нагрівають при температурі приблизно 100°C приблизно протягом 14 годин, потім охолоджують і розбавляють розчинником, таким як етилацетат. Органічний шар можна промивати розчином, таким як насичений розчин бікарбонату натрію, сушити, фільтрувати і концентрувати при зниженому тиску. Сполуку можна очищати колонковою флеш-хроматографією, з одержанням сполуки формули (XVIIa).

Сполуку формули (XVIIb), де R¹ означає феніл або гетероарил, кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2 або 3 радикалами R⁶; і R^{9a} і R²⁹ мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I), можна одержати наступним чином.

Схема Q



Сполуку формули (XVIIa), де R означає бензильну групу, одержану, як описано на схемі Р, можна обробити 1,4-циклогексادیеном, в присутності каталізатора, такого як 10%-ний паладій-на-вуглі, в розчиннику, такому як етанол, для видалення бензильної групи. Реакційну суміш нагрівають при температурі приблизно 80°C приблизно протягом ночі. Після охолодження, реакційну суміш фільтрують через целіт і концентрують при зниженому тиску. Одержаний залишок можна очищати препаративною ВЕРХ з оберненою фазою, з одержанням сполуки формули (XVIIb).

Альтернативно, сполуку формули (XVIIb) можна використовувати для одержання сполуки формули (XVIIa), де R означає алкіл, алкоксикарбоніл, бензилоксикарбоніл або необов'язково заміщений фенілалкіл, шляхом взаємодії з відповідним реагентом, відомим фахівцеві в даній галузі.

- 5 Проміжну сполуку формули 42 (де R¹ означає феніл або гетероарил, і феніл і гетероарил необов'язково заміщені 1, 2 або 3 радикалами R⁶), яка придатна для одержання сполуки формули (I), можна одержати, використовуючи умови, вказані на схемі R.

Схема R



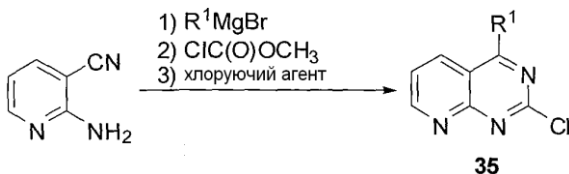
- 10 Розчин проміжної сполуки 39, сечовини і хлористоводневої кислоти (37%-ний водний розчин хлористого водню), в розчиннику, такому як етанол, нагрівають при температурі приблизно 80°C приблизно протягом 24 годин. Суміш охолоджують до кімнатної температури, осад відділяють фільтруванням і сушать, з одержанням проміжної сполуки 40.

- 15 Перемішувану суміш проміжної сполуки 40 і хлоруючого агента, такого як оксихлорид фосфору, нагрівають при температурі приблизно 105°C приблизно протягом 30 хвилин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і повільно виливають в суміш лід/вода. Тверду речовину, яка утвориться, відділяють фільтруванням, промивають водою (50 мл) і сушать при зниженому тиску, з одержанням проміжної сполуки 41.

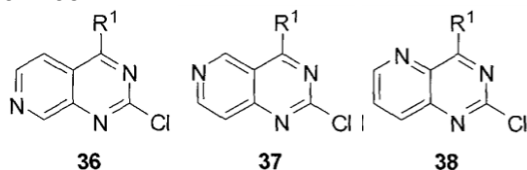
- 20 У круглодонну колбу, яка містить проміжну сполуку 41, додають R¹B(OH)₂, каталізатор, такий як дихлор(бісдифенілфосфіно)(фероценіл)-паладій(II) (комплекс з метиленхлоридом), основу, таку як триетиламін, і розчинювальну суміш, таку як диметилформамід і вода. Реакційну суміш нагрівають при температурі приблизно 80°C приблизно протягом 14 годин, потім охолоджують до кімнатної температури і розбавляють етилацетатом. Органічний шар промивають розчином, таким як насичений розчин бікарбонату натрію, сушать, фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Сполуку можна очищати колонковою флеш-хроматографією, з одержанням проміжної сполуки 42.

Проміжну сполуку формули 35, яка придатна для одержання сполуки формули (I), можна одержати згідно зі схемою T, де R¹ має значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I),

Схема T



використовуючи умови, подібно вказаним на схемі N. Аналогічно, проміжні продукти формул 36, 37 і 38:



- 35 які придатні для одержання сполуки формули (I), можна одержати, використовуючи методики, подібно вказаним на схемі T. Проміжні продукти формул 35, 36, 37, 38 і 42 потім можна використовувати замість проміжної сполуки 3 згідно зі схемою B, продовжуючи стадії одержаної проміжної сполуки згідно зі схемою C. Крім того, проміжні продукти формул 35, 36, 37, 38 і 42 можна використовувати замість проміжної сполуки 3 згідно зі схемою D, продовжуючи стадії одержаної проміжної сполуки згідно зі схемами E, F, K і L. Крім того, проміжні продукти формул 35, 36, 37, 38 і 42 можна використовувати замість проміжної сполуки 17 згідно зі схемою M.

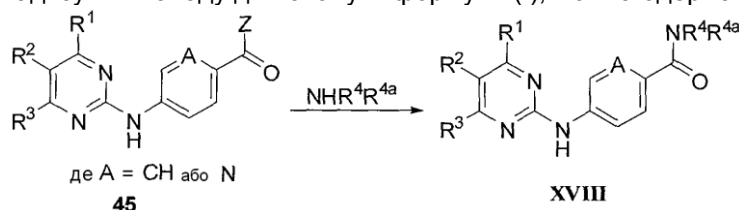
Сполуку формули (I), де R¹, R², R³, R⁴⁰ і R⁵⁰ мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I), можна одержати наступним чином.

Схема U



Проміжну сполуку формули 44, де Z являє собою групу, що видаляється, обробляють проміжною сполукою формули $\text{NHR}^{40}\text{R}^{50}$, використовуючи умови, відомі фахівцям в даній галузі.

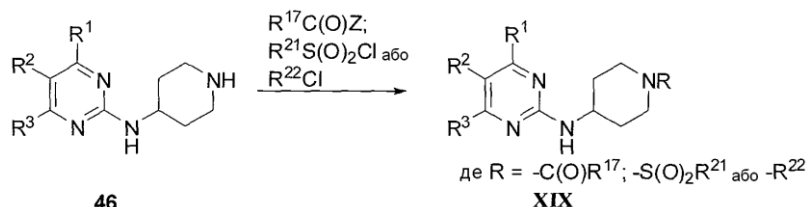
Сполуку формули (I), де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 і R^{4a} мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I), можна одержати наступним чином.



Проміжну сполуку формули 45, де A означає CH або N і Z означає, наприклад, OH або галоген, обробляють проміжною сполукою формули $\text{NHR}^4\text{R}^{4a}$, використовуючи умови, відомі фахівцям в даній галузі.

Сполуку формули (I), де R^1 , R^2 , R^3 , R^{17} , R^{21} і R^{22} мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I), можна одержати наступним чином.

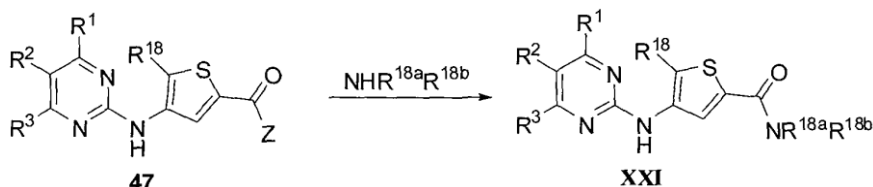
Схема W



Проміжну сполуку формули 46 обробляють проміжною сполукою, вибраною з $\text{R}^{17}\text{C}(\text{O})\text{Z}$, $\text{R}^{21}\text{S}(\text{O})_2\text{Cl}$ или R^{22}Cl за умов, відомих спеціалісту в даній галузі техніки.

Сполуку формули (I), де R^1 , R^2 , R^3 , R^{18} , R^{18a} і R^{18b} мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I), можна одержати наступним чином.

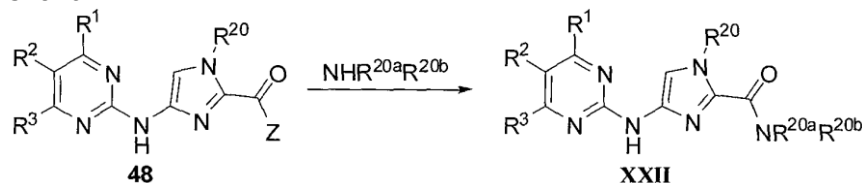
Схема X



Проміжну сполуку формули 47, де Z означає, наприклад, OH або галоген, обробляють проміжною сполукою формули $\text{NHR}^{18a}\text{R}^{18b}$, використовуючи умови, відомі фахівцям в даній галузі.

Сполуку формули (I), де R^1 , R^2 , R^3 , R^{20} , R^{20a} і R^{20b} мають значення, як вказано вище в короткому викладі суті винаходу для сполуки формули (I), можна одержати наступним чином.

Схема Y



Проміжну сполуку формули 48, де Z означає, наприклад, OH або галоген, обробляють проміжною сполукою формули $\text{NHR}^{20a}\text{R}^{20b}$, використовуючи умови, відомі фахівцям в даній галузі.

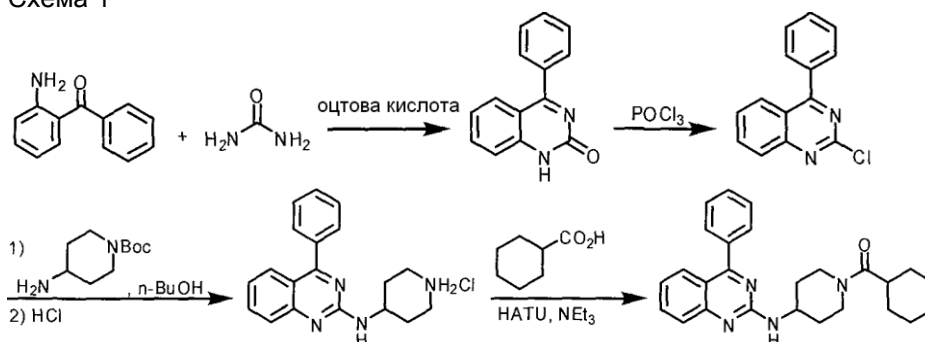
Синтез конкретних сполук даного винаходу більш детально описується нижче. Вихідні речовини і реагенти, використовувані при одержанні даних сполук або доступні від комерційних постачальників, таких як Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis.) або Bachem (Torrance, Calif.), або їх одержують способами, відомими фахівцям в даній галузі, додержуючись методик,

викладених в посиланнях, таких як Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, томи 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, томи 1-5, і Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, томи 1-40 (John Wiley and Sons, 1991); March's Advanced Organic Chemistry (John Wiley and Sons, 4-те вид.) і Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989). Вказані схеми є тільки ілюстративними стосовно деяких способів, за допомогою яких сполуки даного винаходу можуть бути синтезовані, і можуть бути здійснені різні модифікації стосовно вказаних схем і повинні бути запропоновані фахівцями в даній галузі при посиланні на даний опис. Вихідні речовини і проміжні сполуки можна виділяти і очищати, якщо бажано, при використанні стандартних методів, включаючи, але не обмежуючись ними, фільтрування, дистиляцію, кристалізацію, хроматографію і т. п. Такі речовини можуть бути охарактеризовані, використовуючи стандартні методи, включаючи фізичні константи і спектральні дані.

Кожну з наступних сполук можна одержати у вигляді фармацевтично прийнятної солі, сольовату і/або гідрату. Зокрема, фармацевтично прийнятна сіль може утворюватися з однією або двома кислотами, незалежно вибраними з групи, яка складається з хлористоводневої кислоти, бромистоводневої кислоти, сірчаної кислоти, азотної кислоти, фосфорної кислоти і т. п.; а також з 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, янтарна кислота, фумарова кислота, винна кислота, лимонна кислота, бензойна кислота, коричня кислота, 3-(4-гідроксибензоїл)бензойна кислота, мигдалева кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, 1,2-етандисульфонова кислота, 2-гідроксіетансульфонова кислота, бензолсульфонова кислота, 4-хлорбензолсульфонова кислота, 2-нафталінсульфонова кислота, 4-толуолсульфонова кислота, камфорсульфонова кислота, глюкогептонова кислота, 4,4'-метилєнбіс(3-гідроксі-2-єн-1-карбонова кислота), 3-фєнілпропіонова кислота, тримєтилоцтова кислота, трет-бутилоцтова кислота, лаурилсірчана кислота, глюконова кислота, глютамінова кислота, гідроксинафтоїна кислота, стеаринова кислота, муконова кислота, п-толуолсульфонова кислота і саліцилова кислота.

Приклад 1

Схема 1



N-[1-(циклогексилкарбоніл)піперидин-4-іл]-4-фєнілхіназолін-2-амін

Розчин 2-амінобензофєнону (100 г, 0,51 моль), сечовини (55 г, 0,93 моль) і оцтової кислоти (300 мл) перемішують при температурі 110°C протягом 18 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і фільтрують. Тверду речовину промивають водою і сушать при зниженому тиску. 4-Фєнілхіназолін-2(1H)-он виділяють у вигляді жовтої твердої речовини і використовують без подальшого очищення.

У колбу вносять 4-фєнілхіназолін-2(1H)-он (110 г, 0,51 моль) і оксихлорид фосфору (300 мл) і суміш перемішують при температурі 105°C протягом 30 хвилин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і повільно виливають в суміш лід/вода. Тверду речовину відділяють фільтруванням, промивають водою (50 мл) і сушать при зниженому тиску. Продукт, 2-хлор-4-фєнілхіназолін, виділяють у вигляді не зовсім білої твердої речовини (110 г, вихід 91%).

Розчин 2-хлор-4-фєнілхіназоліну (1,38 г, 5,75 ммоль) і трет-бутил-4-амінопіперидин-1-карбоксилату (2,81 г, 14,1 ммоль) кип'ятять із зворотним холодильником в н-бутанолі (20 мл) протягом 4 годин. Після видалення н-бутанолу на роторному випарнику, додають дихлорметан (100 мл) і суспензію диспергують протягом 30 хвилин і фільтрують. Потім розчин концентрують на роторному випарнику, одержуючи залишок коричневого кольору. Одержаний залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (95:5, гексани/етилацетат), одержуючи масло зеленого кольору, яке обробляють 4М розчином HCl в 1,4-діоксані (100 мл), при температурі 100°C, протягом 1 години. Розчинник видаляють на роторному випарнику,

одержуючи 4-феніл-N-(піперидин-4-іл)хіназолін-2-амін (2,05 г, вихід 90%) у вигляді темно-жовтої твердої речовини.

До розчину 4-феніл-N-(піперидин-4-іл)хіназолін-2-аміну (0,34 г, 1,0 ммоль), циклогексанкарбонової кислоти (0,15 г, 1,2 ммоль) і триетиламіну (1,38 мл, 10 ммоль) в диметилформаміді (15 мл) додають гексафторфосфат О-(7-азабензотриазол-1-ілокси)-N,N,N',N'-тетраметилуронію (HATU, 0,57 г, 1,5 ммоль) і розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 16 годин. Додають 5%-ний водний розчин хлориду літію (100 мл), одержану тверду речовину відфільтровують і перекристалізують з суміші метанол/метилтрет-бутиловий ефір, одержуючи N-[1-(циклогексилкарбоніл)піперидин-4-іл]-4-фенілхіназолін-2-амін (0,32 г, вихід 77%) у вигляді жовтої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 11,81 (д, 1H), 7,70-7,65 (м, 4H), 7,56-7,53 (м, 3H), 7,21-7,16 (м, 1H), 5,26 (д, 1H), 4,52 (м, 1H), 4,34-4,28 (м, 1H), 3,92 (м, 1H), 3,28 (т, 1H), 2,94 (т, 1H), 2,51 (тт, 2H), 2,29-2,16 (м, 2H), 1,83-1,69 (м, 5H), 1,57-1,44 (м, 4H), 1,30-1,26 (м, 2H).

МС (EI) для C₂₆H₃₀N₄O: 415,3 (МН⁺).

Використовуючи методики, описані на схемі 1, одержують наступні сполуки.

Приклад 2

N-[(3,4-дихлорфеніл)метил]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]піперидин-1-карбоксамід

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,82 (д, 1H), 7,70-7,66 (м, 4H), 7,55 (м, 3H), 7,40 (м, 2H), 7,16 (м, 2H), 5,26 (д, 1H), 4,89 (т, 1H), 4,39 (д, 2H), 4,26 (м, 1H), 3,93 (м, 2H), 3,12 (м, 2H), 2,21 (м, 2H), 1,52 (м, 2H).

МС (EI) для C₂₇H₂₅Cl₂N₅O: 506,0 (МН⁺).

Приклад 3

N-[1-(1H-бензімідазол-2-іл)піперидин-4-іл]-4-фенілхіназолін-2-амін

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 11,33 (с, 1H), 7,72-7,54 (м, 8H), 7,21 (м, 3H), 6,92 (м, 2H), 4,21 (м, 1H), 4,11 (д, 2H), 2,08 (ушир.д, 2H), 1,65 (м, 2H).

МС (EI) для C₂₆H₂₄N₆: 421,2 (МН⁺).

Приклад 4

4-Феніл-N-[1-(фенілкарбоніл)піперидин-4-іл]хіназолін-2-амін

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,75 (м, 4H), 7,69 (м, 5H), 7,47 (м, 3H), 7,39 (м, 2H), 7,21 (т, 1H), 4,21 (ушир.с, 1H), 4,14 (м, 1H), 3,60 (ушир.с, 1H), 3,35 (ушир.с, 1H), 3,18 (ушир.с, 1H), 2,00 (ушир.д, 2H), 1,50 (ушир.с, 2H).

МС (EI) для C₂₆H₂₄N₄O: 409,2 (МН⁺).

Приклад 5

4-Феніл-N-[1-(фенілацетил)піперидин-4-іл]хіназолін-2-амін

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,70 (м, 3H), 7,67-7,50 (м, 5H), 7,33 (т, 2H), 7,24-7,16 (м, 4H), 4,30 (д, 1H), 4,15 (м, 1H), 4,00 (д, 1H), 3,75 (с, 2H), 3,30 (т, 1H), 2,85 (т, 1H), 1,95 (ушир.с, 2H), 1,40 (м, 2H).

МС (EI) для C₂₇H₂₆N₄O: 423,2 (МН⁺).

Приклад 6

4-Феніл-N-[1-(2-фенілпропаноїл)піперидин-4-іл]хіназолін-2-амін

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,81 (т, 1H), 7,79-7,59 (м, 4H), 7,52 (м, 3H), 7,33 (м, 2H), 7,26-7,13 (м, 3H), 5,31 (д, 1/2H), 5,02 (д, 1/2H), 4,67 (д, 1/2H), 4,45 (м, 1/2H), 4,20 (м, 1H), 3,95-3,79 (м, 2H), 3,19-2,83 (м, 2H), 2,14 (д, 1H), 1,97 (д, 1H), 1,84 (д, 2H), 1,46 (м, 3H), 1,31 (м, 1H), 0,50 (м, 1H).

МС (EI) для C₂₈H₂₈N₄O: 437,2 (МН⁺).

Приклад 7

N-{1-[(3,5-диметилізоксазол-4-іл)сульфоніл]піперидин-4-іл}-4-фенілхіназолін-2-амін

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,82 (д, 1H), 7,70-7,62 (м, 4H), 7,54 (м, 3H), 7,18 (м, 1H), 5,23 (д, 1H), 4,17 (м, 1H), 3,71 (м, 2H), 2,88 (м, 2H), 2,67 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 2,26 (м, 2H), 1,74 (м, 1H).

МС (EI) для C₂₄H₂₅N₅O₃S: 464,2 (МН⁺).

Приклад 8

N-{1-[(2,6-дихлорфеніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-4-фенілхіназолін-2-амін

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,77 (д, 1H), 7,72-7,67 (м, 3H), 7,62-7,54 (м, 4H), 7,49-7,39 (м, 3H), 7,22-7,18 (м, 1H), 4,66-4,62 (м, 1H), 4,34-4,27 (м, 1H), 3,46-3,44 (м, 1H), 3,36 (м, 1H), 3,25-3,18 (м, 1H), 2,27-2,23 (м, 1H), 2,12-2,09 (м, 1H), 1,75-1,60 (м, 3H).

МС (EI) для C₂₆H₂₂Cl₂N₄O: 477,1 (МН⁺).

Приклад 9

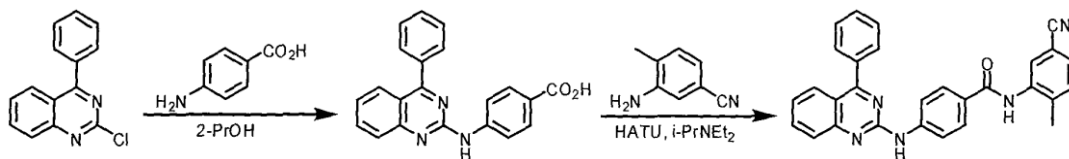
1,1-Диметилетил-3-({4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]піперидин-1-іл}карбоніл)піперидин-1-карбоксилат

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,03 (с, 1H), 7,81 (м, 1H), 7,67 (м, 4H), 7,44 (м, 3H), 7,18 (т, 1H), 4,65-3,95 (м, 8H), 3,29 (м, 1H), 2,98-1,68 (м, 9H), 1,41 (с, 9H).

МС (EI) для $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_3$: 516,4 (MH^+).

Приклад 10

Схема 2



N-(5-ціано-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

До розчину 2-хлор-4-фенілхіназоліну (9,6 г, 40 ммоль) в 2-пропанолі (130 мл) додають 4-амінобензойну кислоту (8,2 г, 60 ммоль) і суміш перемішують при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Суміш охолоджують до кімнатної температури, осад відділяють фільтруванням і промивають 2-пропанолом. Продукт, 4-(4-фенілхіназолін-2-іламіно)бензойну кислоту, виділяють у вигляді жовтої твердої речовини (12,9 г, вихід 95%).

До перемішуваної суміші 4-(4-фенілхіназолін-2-іламіно)бензойної кислоти (1,37 г, 4,02 ммоль), 3-аміно-4-метилбензонітрилу (529 мг, 4,01 ммоль) і основи Хеніга (2,1 мл, 12 ммоль) в диметилформаміді (10 мл) додають HATU (3,04 г, 8,00 ммоль). Перемішувану суміш нагрівають при температурі 80°C протягом ночі, потім охолоджують до кімнатної температури. Реакційну суміш розбавляють етилацетатом і екстрагують водою. Органічний шар промивають насиченим розчином бікарбонату натрію і концентрують на роторному випарнику. Залишок диспергують з ацетонітрилом і фільтрують, одержуючи ясно-жовту тверду речовину, яку знов промивають водою, ацетонітрилом і сушать при зниженому тиску, одержуючи N-(5-ціано-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід (1,18 г, вихід 65%) у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,36 (с, 1H), 9,87 (с, 1H), 8,19 (д, 2H), 8,00 (д, 2H), 7,91-7,78 (м, 6H), 7,66-7,62 (м, 4H), 7,51 (д, 1H), 7,42 (ддд, 1H), 2,36 (с, 3H).

МС (EI) для $\text{C}_{29}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}$: 456,1 (MH^+).

Використовуючи методики, описані на схемі 2, одержують наступні сполуки.

Приклад 11

N-(2,6-диметилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,31 (с, 1H), 9,61 (с, 1H), 8,18 (д, 2H), 8,02 (д, 2H), 7,88-7,79 (м, 5H), 7,64 (т, 3H), 7,41 (т, 1H), 7,13 (с, 3H), 2,20 (с, 6H).

МС (EI) для $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}$: 445,2 (MH^+).

Приклад 12

N-(4-метилпіролідін-3-іл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,24 (с, 1H), 8,18-8,08 (дд, 3H), 7,87-7,79 (м, 7H), 7,64 (д, 3H), 7,40 (т, 1H), 3,92 (м, 1H), 3,09 (кв, 2H), 2,68 (кв, 1H), 2,37 (кв, 1H), 2,07 (м, 1H), 1,01 (д, 3H).

МС (EI) для $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}$: 424,1 (MH^+).

Приклад 13

N-{5-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл}-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,30 (с, 1H), 9,71 (с, 1H), 8,19 (д, 2H), 8,01 (д, 2H), 7,84-7,81 (м, 3H), 7,79-7,76 (м, 2H), 7,63-7,61 (м, 3H), 7,39-7,38 (м, 1H), 7,32 (д, 1H), 7,18 (д, 1H), 7,03 (дд, 1H), 3,38 (с, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,13 (м, 6H).

МС (EI) для $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}$: 488,3 (MH^+).

Приклад 14

4-[(4-Фенілхіназолін-2-іл)аміно]-N-(1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл)бензамід

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,81 (д, 2H), 7,70 (м, 2H), 7,56 (м, 6H), 7,45 (ушир.с, 2H), 7,26 (м, 3H), 6,78 (д, 2H), 3,75 (д, 2H), 2,90 (т, 2H), 2,59 (т, 2H).

МС (EI) для $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}$: 472,2 (MH^+).

Приклад 15

N-(2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,24 (с, 1H), 10,00 (с, 1H), 8,18 (д, 2H), 7,96 (д, 2H), 7,90-7,79 (м, 5H), 7,65-7,62 (м, 3H), 7,53 (д, 2H), 7,44,7,40 (м, 1H), 7,08 (д, 1H), 3,47 (с, 2H), 2,78 (т, 2H), 2,60 (т, 2H), 2,34 (с, 3H).

МС (EI) для $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}$: 486,4 (MH^+).

Приклад 16

N-[5-({[2-(диметиламіно)етил]аміно}сульфоніл)-2-метилфеніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,36 (с, 1H), 9,90 (с, 1H), 8,18 (д, 2H), 8,02 (д, 2H), 7,90-7,79 (м, 6H), 7,65-7,40 (м, 7H), 2,83 (т, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,27 (т, 2H), 2,07 (с, 6H).

МС (EI) для C₃₂H₃₂N₆O₃S: 581,2 (МН⁺).

Приклад 17

5 N-(5-циклопропіл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 12,70 (с, 1H), 10,40 (с, 2H), 8,15 (м, 4H), 7,85 (м, 5H), 7,60 (м, 3H), 7,40 (м, 1H), 2,38 (м, 1H), 1,15 (м, 2H), 1,00 (м, 2H).

МС (EI) для C₂₆H₂₀N₆OS: 465,2 (МН⁺).

Приклад 18

10 N-(2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-5-іл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,32 (с, 1H), 9,62 (с, 1H), 8,18 (д, 2H), 7,98 (д, 2H), 7,92-7,78 (м, 5H), 7,64-7,62 (м, 3H), 7,42 (т, 1H), 7,24 (д, 1H), 7,18 (т, 1H), 6,98 (д, 1H), 3,57 (ушир.с, 2H), 2,80 (вираж. т, 2H), 2,64 (ушир.с, 2H), 2,38 (с, 3H).

МС (EI) для C₃₁H₂₇N₅O: 486,2 (МН⁺).

15 Приклад 19

N-(2,6-диметил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,35 (с, 1H), 9,81 (с, 1H), 8,18 (д, 2H), 7,99 (д, 2H), 7,94-7,88 (м, 5H), 7,64-7,60 (м, 3H), 7,40 (т, 1H), 7,00 (д, 2H), 3,42 (с, 2H), 2,79 (т, 2H), 2,58 (т, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,18 (с, 3H).

20 МС (EI) для C₃₂H₂₉N₅O: 500,2 (МН⁺).

Приклад 20

N-[2-метил-5-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,32 (с, 1H), 9,62 (с, 1H), 8,17 (д, 2H), 7,99 (д, 3H), 7,88-7,78 (м, 6H), 7,64 (м, 4H), 7,41 (т, 1H), 7,10 (д, 1H), 9,96 (д, 1H), 6,77 (м, 1H), 3,90 (т, 4H), 2,47 (т, 4H), 2,23 (с, 6H).

25 МС (EI) для C₃₃H₃₂N₆O: 529,3 (МН⁺).

Приклад 21

N-(4-метил-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензоксазепін-7-іл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

30 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,33 (с, 1H), 10,02 (с, 1H), 8,18 (д, 2H), 7,98 (д, 2H), 7,88-7,79 (м, 5H), 7,65-7,63 (м, 3H), 7,55 (м, 1H), 7,42 (м, 1H), 6,95 (д, 1H), 3,96 (м, 2H), 3,65 (с, 2H), 2,89 (м, 2H), 2,30 (с, 3H).

МС (EI) для C₃₁H₂₇N₅O₂: 502,3 (МН⁺).

Приклад 22

35 N-(3-циклопропіл-1H-піразол-5-іл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 12,15 (с, 1H), 10,50 (с, 1H), 10,30 (с, 1H), 8,15 (д, 2H), 8,05 (д, 2H), 7,90-7,70 (м, 5H), 7,65 (м, 3H), 7,40 (т, 1H), 6,30 (с, 1H), 1,90 (м, 1H), 0,95 (д, 2H), 0,75 (д, 2H).

МС (EI) для C₂₇H₂₂N₆O: 447,2 (МН⁺).

40 Приклад 23

N-[2-(2-гідроксіетил)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-5-іл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

45 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,32 (с, 1H), 9,61 (с, 1H), 8,17 (д, 2H), 7,98 (д, 2H), 7,91-7,76 (м, 5H), 7,67-7,61 (м, 3H), 7,41 (т, 1H), 7,23 (д, 1H), 7,15 (т, 1H), 6,97 (д, 1H), 3,61 (м, 4H), 3,17 (с, 1H), 2,76 (м, 2H), 2,69 (м, 2H), 2,56 (т, 2H).

МС (EI) для C₃₂H₂₉N₅O₂: 517,0 (МН⁺).

Приклад 24

N-(2-{2-[(фенілметил)оксі]етил}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-5-іл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

50 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,32 (с, 1H), 9,61 (с, 1H), 8,17 (д, 2H), 7,98 (д, 2H), 7,91-7,76 (м, 5H), 7,67-7,61 (м, 3H), 7,74-7,22 (м, 7H), 7,16 (т, 1H), 6,95 (д, 1H), 4,51 (с, 2H), 3,65 (м, 4H), 2,72 (м, 6H).

МС (EI) для C₃₉H₃₅N₅O₂: 607,0 (МН⁺).

Приклад 25

55 N-[2-метил-5-(морфолін-4-ілацетил)феніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,33 (с, 1H), 9,71 (с, 1H), 8,17 (д, 2H), 7,99 (д, 2H), 7,88-7,78 (м, 5H), 7,63 (м, 3H), 7,43 (т, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,21 (д, 1H), 7,14 (д, 1H), 5,03 (м, 1H), 4,70 (м, 1H), 3,57 (м, 4H), 2,48 (м, 4H), 2,22 (с, 3H).

МС (EI) для C₃₄H₃₁N₅O₃: 559,0 (МН⁺).

60

Приклад 26

N-{2-метил-5-[(2-метил-1Н-імідазол-1-іл)ацетил]феніл}-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,32 (с, 1Н), 9,75 (с, 1Н), 8,02-6,67 (м, 18Н), 3,97 (м, 2Н), 2,24 (с, 3Н), 2,18 (с, 3Н).

МС (EI) для C₃₄H₂₈N₆O₂: 554,0 (МН⁺).

Приклад 27

4-[(4-Фенілхіназолін-2-іл)аміно]-N-(2,3,3-триметил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл)бензамід

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,32 (с, 1Н), 9,95 (с, 1Н), 8,02-7,00 (м, 16Н), 3,60 (м, 2Н), 2,60 (м, 2Н), 2,25 (с, 3Н), 1,00 (с, 6Н).

МС (EI) для C₃₃H₃₁N₅O: 515,0 (МН⁺).

Приклад 28

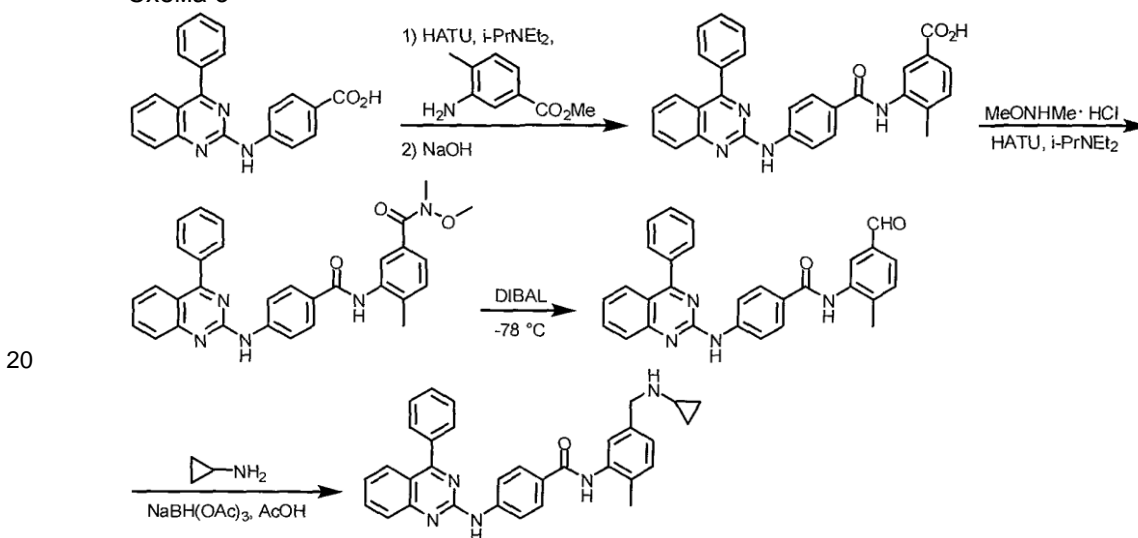
N-[2,5-біс(гідроксиметил)феніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,37 (с, 1Н), 10,04 (с, 1Н), 8,25-7,07 (м, 16Н), 5,66 (т, 1Н), 5,25 (т, 1Н), 4,62 (д, 1Н), 4,51 (д, 1Н).

МС (EI) для C₂₉H₂₄N₄O₃: 477,0 (МН⁺).

Приклад 29

Схема 3



4-Метил-3-[(4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]феніл]карбоніл)аміно]бензойна кислота

До перемішаного розчину 4-(4-фенілхіназолін-2-іламіно)бензойної кислоти (1,02 г, 2,99 ммоль), одержаної, як описано в прикладі 10, метил-3-аміно-4-метилбензоату (496 мг, 3,01 ммоль) і основи Хеніга (1,57 мл, 9,01 ммоль) в диметилформаміді (15 мл) додають HATU (1,14 г, 3,00 ммоль). Перемішвану суміш нагрівають при температурі 60°C протягом ночі, потім охолоджують до кімнатної температури. Реакційну суміш розбавляють дихлорметаном і промивають 2н. водним розчином гідроксиду натрію. Органічний шар потім сушать над сульфатом натрію і концентрують на роторному випарнику. Залишок диспергують з ацетонітрилом і фільтрують, одержуючи ясно-жовту тверду речовину, яку суспендують в суміші метанолу (22 мл) і тетрагідрофурану (11 мл). Додають 1н. водний розчин гідроксиду натрію (11 мл) і перемішвану суміш нагрівають при температурі 70°C протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, концентрують на роторному випарнику і повторно розчиняють у воді, яку потім підкисляють 1н. водним розчином хлористоводневої кислоти доти, поки рН розчину не досягне 5. Осад, який утворюється, збирають і сушать у вакуумі, одержуючи 4-метил-3-[(4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]феніл]карбоніл)аміно]бензойну кислоту (1,23 г, вихід 86%) у вигляді жовтої твердої речовини.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,34 (с, 1Н), 9,82 (с, 1Н), 8,18 (д, 2Н), 8,00 (д, 2Н), 7,95 (с, 1Н), 7,90-7,78 (м, 5Н), 7,72 (дд, 1Н), 7,66-7,64 (м, 3Н), 7,42 (ддд, 1Н), 7,36 (д, 1Н), 2,31 (с, 3Н).

МС (EI) для C₂₉H₂₂N₄O₃: 475,3 (МН⁺).

Приклад 30

N,4-диметил-N-(метилокси)-3-[(4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]феніл]-карбоніл)аміно]бензамід

До суміші 4-метил-3-[(4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]феніл]карбоніл)-аміно]бензойної кислоти (1,10 г, 2,32 ммоль), гідрохлориду N,O-диметилгідроксиламіну (226 мг, 2,32 ммоль) і основи Хеніга (1,62 мл, 9,30 ммоль) в диметилформаміді (15 мл) додають HATU (882 мг, 2,32

ммоль) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш розбавляють дихлорметаном і промивають 2н. розчином гідроксиду натрію. Відділений органічний шар сушать над сульфатом натрію, концентрують на роторному випарнику і залишок очищають флеш-хроматографією при використанні короткої колонки, одержуючи N,4-диметил-N-(метилокси)-3-[[4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]феніл]карбоніл)аміно]бензамід (1,16 г, вихід 97%) у вигляді жовтої твердої речовини.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,34 (с, 1H), 9,80 (с, 1H), 8,19 (д, 2H), 8,00 (д, 2H), 7,90-7,79 (м, 5H), 7,67-7,63 (м, 4H), 7,44-7,40 (м, 2H), 7,35 (д, 1H), 3,59 (с, 3H), 3,27 (с, 3H), 2,31 (с, 3H).

МС (EI) для $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3$: 518,3 (MH^+).

Приклад 31

N-(5-форміл-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

Перемішуваний розчин N,4-диметил-N-(метилокси)-3-[[4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]феніл]карбоніл)аміно]бензаміду (1,16 г, 2,24 ммоль) в дихлорметані (150 мл) охолоджують до температури -78°C , в атмосфері азоту і по краплях додають 1М розчин діізобутилалюмінійгідриду в дихлорметані (6,7 мл, 6,7 ммоль) протягом 30 хвилин. Охолоджений розчин перемішують ще протягом 1 години, потім додають етилацетат в надлишку для гасіння реакції. Охолоджувальну баню видаляють і суміш нагрівають до температури 0°C , використовуючи баню з льодом. До реакційної суміші обережно додають метанол (2 мл) і потім воду (2 мл), при енергійному перемішуванні. Потім додають 1н. розчин хлористоводневої кислоти (20 мл) і осад, що утворюється, збирають. Фільтрати відділяють і водний шар екстрагують дихлорметаном. Об'єднані органічні екстракти сушать над сульфатом натрію і концентрують на роторному випарнику, одержуючи жовту тверду речовину, яку об'єднують з раніше зібраним осадом, промивають водою і сушать при зниженому тиску, одержуючи N-(5-форміл-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід (791 мг, вихід 77%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 9,98 (с, 1H), 8,23 (д, 1H), 8,06 (д, 2H), 7,98 (д, 2H), 7,95 (д, 1H), 7,85 (м, 3H), 7,78 (кв, 3H), 7,03 (м, 1H), 7,76 (т, 3H), 7,46 (д, 1H), 2,43 (с, 3H).

МС (EI) для $\text{C}_{29}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$: 459,0 (MH^+).

Приклад 32

N-{5-[(циклопропіламіно)метил]-2-метилфеніл}-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

Суміш N-(5-форміл-2-метилфеніл)-4-(4-фенілхіназолін-2-іламіно)бензаміду (250 мг, 0,546 ммоль), циклопропіламіну (238 мкл, 3,44 ммоль), дихлорметану (10 мл), тетрагідрофурану (2 краплі) і оцтової кислоти (2 краплі) перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Додають триацетоксидборгідрид натрію (275 мг, 1,30 ммоль) і суміш перемішують протягом ночі. Сиру реакційну суміш розбавляють дихлорметаном, промивають насиченим розчином бікарбонату натрію і насиченим розчином хлориду натрію і сушать над сульфатом натрію. Розчин концентрують на роторному випарнику і очищають ВЕРХ, одержуючи жовту тверду речовину (143 мг, вихід 52%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,32 (с, 1H), 9,69 (с, 1H), 8,17-8,16 (д, 2H), 8,00-7,98 (с, 2H), 7,90-7,86 (м, 3H), 7,85-7,79 (м, 2H), 7,65-7,64 (м, 3H), 7,44-7,40 (т, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,20-7,18 (д, 1H), 7,12-7,10 (д, 1H), 3,70 (с, 2H), 2,22 (с, 3H), 2,05 (м, 1H), 0,35-0,32 (м, 2H), 0,27-0,25 (м, 2H).

МС (EI) для $\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}$: 500,2 (MH^+).

Використовуючи методики, описані на схемі 3, одержують наступні сполуки.

Приклад 33

N-[2-метил-5-(морфолін-4-ілметил)феніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,32 (с, 1H), 9,70 (с, 1H), 8,18 (д, 2H), 8,00 (д, 2H), 7,88-7,79 (м, 5H), 7,65 (м, 3H), 7,44-7,40 (м, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,23 (д, 1H), 7,08 (д, 1H), 3,57 (т, 4H), 3,44 (с, 2H), 2,36 (ушир.с, 4H), 2,23 (с, 3H).

МС (EI) для $\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2$: 530,3 (MH^+).

Приклад 34

N-{2-метил-5-[(4-метилпіперазин-1-іл)метил]феніл}-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,32 (с, 1H), 9,70 (с, 1H), 8,18 (д, 2H), 8,00 (д, 2H), 7,90-7,79 (м, 5H), 7,65-7,63 (м, 3H), 7,43 (м, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,22 (д, 1H), 7,08 (д, 1H), 3,45 (с, 2H), 2,34 (ушир.с, 8H), 2,22 (с, 3H), 2,14 (с, 3H).

МС (EI) для $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}$: 543,3 (MH^+).

Приклад 35

N-[2-метил-5-(піролідін-1-ілметил)феніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,33 (с, 1H), 9,70 (с, 1H), 8,18 (д, 2H), 8,00 (д, 2H), 7,90-7,79 (м, 5H), 7,65-7,63 (м, 3H), 7,44-7,39 (м, 1H), 7,31 (д, 1H), 7,21 (д, 1H), 7,10 (д, 1H), 3,54 (с, 2H), 2,43 (т, 4H), 2,23 (с, 3H), 1,69 (м, 4H).

МС (EI) для $C_{33}H_{31}N_5O$: 514,3 (МН⁺).

Приклад 36

N-{3-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл}-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 10,33 (с, 1Н), 9,75 (с, 1Н), 8,19 (д, 2Н), 8,01 (д, 2Н), 7,88-7,79 (м, 5Н), 7,65-7,63 (м, 3Н), 7,43-7,39 (м, 1Н), 7,27 (д, 1Н), 7,19-7,12 (м, 2Н), 3,38 (с, 2Н), 2,23 (с, 3Н), 2,16 (с, 6Н).

МС (EI) для $C_{31}H_{29}N_5O$: 488,2 (МН⁺).

Приклад 37

N-[2-(диметиламіно)етил]-4-метил-3-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]фенілкарбоніл)аміно]бензамід

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 10,34 (с, 1Н), 9,89 (с, 1Н), 8,41 (т, 1Н), 8,20 (д, 2Н), 8,03 (д, 2Н), 7,88-7,79 (м, 6Н), 7,68-7,63 (м, 4Н), 7,42 (м, 1Н), 7,37 (д, 1Н), 3,38 (м, 2Н), 2,44 (т, 2Н), 2,30 (с, 3Н), 2,19 (с, 6Н).

МС (EI) для $C_{33}H_{32}N_6O_2$: 545,3 (МН⁺).

Приклад 38

N-{3-[(диметиламіно)метил]феніл}-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 10,34 (с, 1Н), 10,08 (с, 1Н), 8,18 (д, 2Н), 8,00 (д, 2Н), 7,91-7,62 (м, 9Н), 7,42 (т, 1Н), 7,29 (т, 1Н), 7,00 (с, 1Н), 3,38 (с, 2Н), 2,17 (с, 6Н), 2,16 (с, 6Н).

МС (EI) для $C_{30}H_{27}N_5O$: 475,0 (МН⁺).

Приклад 39

N,N,4-триметил-3-[(4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]феніл)карбоніл)-аміно]бензамід

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 10,30 (с, 1Н), 9,79 (с, 1Н), 8,19 (д, 2Н), 8,01 (д, 2Н), 7,90-7,78 (м, 5Н), 7,64 (м, 3Н), 7,46 (д, 1Н), 7,42 (м, 1Н), 7,34 (д, 1Н), 7,21 (м, 1Н), 2,98 (с, 6Н), 2,30 (с, 3Н).

МС (EI) для $C_{31}H_{27}N_5O_2$: 502,2 (МН⁺).

Приклад 40

N-{5-[(діетиламіно)метил]-2-метилфеніл}-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 10,32 (с, 1Н), 9,70 (с, 1Н), 8,17 (д, 2Н), 7,99 (д, 2Н), 7,90-7,79 (м, 5Н), 7,66-7,64 (м, 3Н), 7,44-7,39 (м, 1Н), 7,31 (с, 1Н), 7,20 (д, 1Н), 7,09 (дд, 1Н), 3,50 (с, 2Н), 2,46 (кв, 4Н), 2,20 (с, 3Н), 0,98 (т, 6Н).

МС (EI) для $C_{33}H_{33}N_5O$: 516,4 (МН⁺).

Приклад 41

N-[2-метил-5-(піперидин-1-ілметил)феніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 10,32 (с, 1Н), 9,70 (с, 1Н), 8,17 (д, 2Н), 7,99 (д, 2Н), 7,90-7,79 (м, 5Н), 7,66-7,64 (м, 3Н), 7,44-7,40 (м, 1Н), 7,28 (с, 1Н), 7,20 (д, 1Н), 7,07 (дд, 1Н), 3,39 (с, 2Н), 2,32 (ушир.с, 4Н), 2,22 (с, 3Н), 1,50-1,47 (м, 4Н), 1,39-1,38 (м, 2Н).

МС (EI) для $C_{34}H_{33}N_5O$: 528,4 (МН⁺).

Приклад 42

N-(5-{[циклогексил(метил)аміно]метил}-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 10,32 (с, 1Н), 9,70 (с, 1Н), 8,17 (д, 2Н), 7,99 (д, 2Н), 7,90-7,78 (м, 5Н), 7,66-7,63 (м, 3Н), 7,44-7,39 (м, 1Н), 7,29 (с, 1Н), 7,19 (д, 1Н), 7,08 (дд, 1Н), 3,51 (с, 2Н), 2,43-2,37 (м, 1Н), 2,22 (с, 3Н), 2,10 (с, 3Н), 1,80-1,73 (м, 4Н), 1,59-1,56 (м, 1Н), 1,31-1,14 (м, 4Н), 1,12-1,06 (м, 1Н).

МС (EI) для $C_{36}H_{37}N_5O$: 556,4 (МН⁺).

Приклад 43

4-Метил-N-(3-морфолін-4-ілпропіл)-3-[(4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]феніл)карбоніл)аміно]бензамід

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 10,36 (с, 1Н), 9,85 (с, 1Н), 8,60 (с, 1Н), 8,20 (д, 2Н), 8,02 (д, 2Н), 7,88-7,79 (м, 5Н), 7,66 (м, 4Н), 7,43 (м, 2Н), 3,74 (м, 6Н), 3,36 (м, 2Н), 2,94 (м, 2Н), 2,31 (с, 3Н), 2,22 (с, 3Н), 1,86 (м, 2Н), 1,86 (м, 2Н).

МС (EI) для $C_{36}H_{36}N_6O_3$: 601,0 (МН⁺).

Приклад 44

N-гідрокси-4-метил-3-[(4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]феніл)карбоніл)аміно]бензамід

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 11,22 (ушир.с, 1Н), 10,34 (с, 1Н), 9,84 (с, 1Н), 9,02 (ушир.с, 1Н), 8,19 (д, 2Н), 8,00 (д, 2Н), 7,91-7,78 (м, 5Н), 7,66-7,64 (м, 3Н), 7,56 (дд, 1Н), 7,42 (ддд, 1Н), 7,35 (д, 1Н), 2,29 (с, 3Н).

МС (EI) для $C_{29}H_{23}N_5O_3$: 490,3 (МН⁺).

Приклад 45

4-Метил-N-(2-морфолін-4-ілетил)-3-[(4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]феніл)карбоніл)аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,35 (ушир.с, 1H), 9,86 (ушир.с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,20 (д, 2H), 8,02 (д, 2H), 7,91-7,79 (м, 5H), 7,66 (м, 4H), 7,48 (м, 2H), 3,63 (м, 2H), 3,42 (м, 6H), 2,51 (м, 2H), 2,35 (ушир.с, 4H), 1,91 (с, 3H).

МС (EI) для C₃₅H₃₄N₆O₃: 587,0 (МН⁺).

5 Приклад 46

N-[3-(диметиламіно)пропіл]-4-метил-3-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,41 (ушир.с, 1H), 9,91 (ушир.с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,26 (д, 2H), 8,23 (д, 2H), 7,96-7,79 (м, 5H), 7,74 (м, 4H), 7,43 (м, 2H), 3,11 (м, 2H), 2,95 (м, 4H), 2,57 (м, 6H), 1,96 (м, 3H), 1,29 (ушир.с, 2H).

10 МС (EI) для C₃₄H₃₄N₆O₂: 559,0 (МН⁺).

Приклад 47

N-{5-[(2,6-диметилпіперидин-1-іл)метил]-2-метилфеніл}-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

15 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,32 (с, 1H), 9,75 (с, 1H), 8,20 (д, 2H), 8,00 (д, 2H), 8,00-7,78 (м, 4H), 7,62 (м, 3H), 7,42 (м, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,18 (м, 2H), 3,70 (с, 2H), 2,20 (с, 2H), 1,60 (м, 2H), 1,25 (м, 2H), 1,00 (с, 4H).

МС (EI) для C₃₆H₃₇N₅O: 556,3 (МН⁺).

Приклад 48

20 N-{2-метил-5-[(2,2,6,6-тетраметилпіперидин-1-іл)метил]феніл}-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,33 (с, 1H), 9,68 (с, 1H), 8,18 (д, 2H), 8,16 (д, 2H), 7,88-7,79 (м, 5H), 7,64 (м, 3H), 7,42 (м, 2H), 7,23 (д, 1H), 7,13 (д, 1H), 3,76 (с, 2H), 2,19 (с, 3H), 1,54-1,47 (м, 6H), 0,98 (с, 12H).

25 МС (EI) для C₃₈H₄₁N₅O: 584,4 (МН⁺).

Приклад 49

N-(5-{[4-(циклопропілметил)піперазин-1-іл]карбоніл}-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

30 ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,07 (м, 2H), 7,92 (д, 2H), 7,85 (м, 1H), 7,77-7,70 (м, 4H), 7,53 (м, 3H), 7,42 (с, 1H), 7,34 (д, 1H), 7,31 (м, 1H), 7,20 (м, 1H), 4,53 (с, 2H), 3,67 (ушир.с, 4H), 2,79 (ушир.с, 4H), 2,48 (ушир.с, 2H), 2,30 (с, 3H), 0,89 (м, 1H), 0,55 (д, 2H), 0,16 (д, 2H).

МС (EI) для C₃₇H₃₆N₆O₂: 597,3 (МН⁺).

Приклад 50

35 N-[2-метил-5-[(1-метил-1H-імідазол-2-іл)метил]піперазин-1-іл]карбоніл]феніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,13 (м, 2H), 8,00 (д, 2H), 7,95 (д, 2H), 7,84-7,79 (м, 4H), 7,63-7,60 (м, 4H), 7,46 (с, 1H), 7,46-7,38 (м, 2H), 7,27 (м, 1H), 6,87 (с, 1H), 4,61 (с, 2H), 3,74 (с, 5H), 3,56 (с, 2H), 2,50 (д, 4H), 2,37 (с, 3H).

МС (EI) для C₃₈H₃₆N₈O₂: 635,3 (МН⁺).

40 Приклад 51

N-(5-{[4-(фуран-2-ілметил)піперазин-1-іл]карбоніл}-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

45 ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,14 (м, 2H), 8,00 (м, 3H), 7,80 (м, 4H), 7,62 (м, 4H), 7,52 (с, 1H), 7,45 (м, 2H), 7,30 (м, 1H), 6,60 (с, 1H), 6,50 (с, 1H), 4,20 (ушир.с, 2H), 3,80 (ушир.с, 4H), 3,02 (ушир.с, 4H), 2,38 (с, 3H).

МС (EI) для C₃₈H₃₄N₆O₃: 623,3 (МН⁺).

Приклад 52

N-(2-метил-5-{[4-(фенілметил)піперазин-1-іл]карбоніл}феніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

50 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,34 (с, 1H), 9,77 (с, 1H), 8,19 (д, 2H), 8,00 (д, 2H), 7,90-7,79 (м, 5H), 7,64 (м, 3H), 7,40 (м, 2H), 7,28 (м, 5H), 7,26 (м, 1H), 7,17 (м, 1H), 3,51 (м, 6H), 2,40 (ушир.с, 4H), 2,30 (с, 3H).

МС (EI) для C₄₀H₃₆N₆O₂: 633,3 (МН⁺).

Приклад 53

55 N-[5-(азепан-1-ілметил)-2-метилфеніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,04 (д, 2H), 8,00 (ушир.с, 1H), 7,94 (м, 3H), 7,88 (д, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,77 (м, 3H), 7,60 (м, 3H), 7,35 (дт, 1H), 7,25 (д, 1H), 3,90 (с, 2H), 2,90 (т, 4H), 2,36 (с, 3H), 2,07 (с, 3H), 1,75 (м, 4H), 1,64 (м, 4H).

МС (EI) для C₃₅H₃₅N₅O: 542,2 (МН⁺).

60

Приклад 54

N-(2-метил-5-[[1,1,3,3-тетраметилбутил)аміно]метил]феніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,03 (д, 2H), 7,92 (м, 4H), 7,88 (д, 2H), 7,76 (м, 4H), 7,66 (м, 3H), 7,35 (т, 1H), 7,16 (кв, 2H), 3,79 (с, 2H), 3,15 (ушир.с, 2H), 2,33 (с, 3H), 1,55 (с, 2H), 1,27 (с, 6H), 1,05 (с, 9H).

МС (EI) для C₃₇H₄₁N₅O: 572,2 (MH⁺).

Приклад 55

N-(2-метил-5-[[фенілметил)аміно]метил]феніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,02 (т, 3H), 7,93 (м, 4H), 7,78 (м, 4H), 7,68 (с, 1H), 7,59 (т, 3H), 7,34 (кв, 5H), 7,22 (д, 1H), 7,12 (дд, 1H), 3,83 (д, 4H), 2,35 (с, 3H).

МС (EI) для C₃₆H₃₁N₅O: 550,1 (MH⁺).

Приклад 56

N-[5-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-ілметил)-2-метилфеніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,31 (с, 1H), 9,70 (с, 1H), 8,16 (д, 2H), 7,98 (д, 2H), 7,87-7,78 (м, 5H), 7,65-7,63 (м, 3H), 7,43-7,38 (м, 2H), 7,24 (д, 1H), 7,15 (д, 1H), 7,11-7,10 (м, 3H), 7,00 (д, 1H), 3,63 (с, 2H), 3,55 (с, 2H), 2,84-2,81 (м, 2H), 2,71-2,68 (м, 2H), 2,25 (с, 3H).

МС (EI) для C₃₈H₃₃N₅O: 576,4 (MH⁺).

Приклад 57

N-(2-метил-5-[[метил(фенілметил)аміно]метил]феніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,32 (с, 1H), 9,71 (с, 1H), 8,17 (д, 2H), 8,00 (д, 2H), 7,90-7,85 (м, 3H), 7,83-7,79 (м, 2H), 7,66-7,63 (м, 3H), 7,42 (т, 1H), 7,38-7,32 (м, 5H), 7,27-7,23 (м, 2H), 7,14 (д, 1H), 3,51 (с, 2H), 3,48 (с, 2H), 2,23 (с, 3H), 2,04 (с, 3H).

МС (EI) для C₃₇H₃₃N₅O: 564,2 (MH⁺).

Приклад 58

N-(2-метил-5-[[1-метилетил)аміно]метил]феніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,32 (с, 1H), 9,69 (с, 1H), 8,17 (д, 2H), 7,99 (д, 2H), 7,90-7,75 (м, 5H), 7,67-7,60 (м, 3H), 7,45-7,40 (м, 1H), 7,33 (ушир.с, 1H), 7,10 (д, 1H), 7,12 (д, 1H), 3,69 (с, 2H), 2,73 (м, 1H), 2,22 (с, 3H), 1,01 (д, 6H).

МС (EI) для C₃₂H₃₁N₅O: 502,0 (MH⁺).

Приклад 59

N-(5-[[біс(1-метилетил)аміно]метил]-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,32 (с, 1H), 9,67 (с, 1H), 8,16 (д, 2H), 7,99 (д, 2H), 7,90-7,70 (м, 5H), 7,70-7,60 (м, 3H), 7,49-7,40 (м, 1H), 7,32 (ушир.с, 1H), 7,20-7,10 (м, 2H), 3,58 (с, 2H), 2,98 (м, 2H), 2,20 (с, 2H), 1,00 (д, 12H).

МС (EI) для C₃₅H₃₇N₅O: 544,0 (MH⁺).

Приклад 60

N-(5-[[етил(метил)аміно]метил]-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,30 (с, 1H), 9,70 (с, 1H), 8,16 (д, 2H), 8,00 (д, 2H), 7,88 (м, 2H), 7,85 (с, 1H), 7,80 (м, 2H), 7,64 (м, 3H), 7,42 (т, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,20 (д, 2H), 3,40 (с, 2H), 2,40 (кв, 2H), 2,22 (с, 3H), 1,02 (т, 3H).

МС (EI) для C₃₂H₃₁N₅O: 502,2 (MH⁺).

Приклад 61

N-(5-[[етил(1-метилетил)аміно]метил]-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,30 (с, 1H), 9,70 (с, 1H), 8,16 (д, 2H), 8,00 (д, 2H), 7,88 (м, 2H), 7,85 (с, 1H), 7,80 (м, 2H), 7,64 (м, 3H), 7,42 (т, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,18 (д, 1H), 7,12 (д, 1H), 3,50 (с, 2H), 2,92 (кв, 1H), 2,40 (кв, 2H), 2,22 (с, 3H), 1,00 (м, 9H).

МС (EI) для C₃₄H₃₅N₅O: 530,2 (MH⁺).

Приклад 62

N-{5-[1-(диметиламіно)етил]-2-метилфеніл}-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,30 (с, 1H), 9,97 (ушир.с, 1H), 9,78 (с, 1H), 8,18 (д, 2H), 8,00 (д, 2H), 7,91-7,79 (м, 5H), 7,66-7,64 (м, 3H), 7,44-7,29 (м, 3H), 2,70-2,55 (м, 4H), 2,29 (с, 6H), 1,58 (с, 3H).

МС (EI) для C₃₂H₃₁N₅O: 502,0 (MH⁺).

Приклад 63

N-[2-метил-5-(1-морфолін-4-ілетил)феніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,30 (с, 1H), 9,71 (с, 1H), 8,17 (д, 2H), 7,99 (д, 2H), 7,90-7,79 (м, 5H), 7,66-7,63 (м, 3H), 7,42 (дт, 1H), 7,29 (ушир.с, 1H), 7,21 (д, 1H), 7,09 (д, 1H), 3,34-3,31 (м, 4H), 2,34-2,31 (м, 8H), 1,28 (с, 3H).

МС (EI) для C₃₄H₃₃N₅O₂: 544,0 (МН⁺).

5 Приклад 64

N-(2-метил-5-[(2-метилпропіл)аміно]метил}феніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,30 (с, 1H), 9,70 (с, 1H), 8,16 (д, 2H), 7,98 (д, 2H), 7,88 (м, 2H), 7,85 (с, 1H), 7,80 (м, 2H), 7,64 (м, 3H), 7,42 (т, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,20 (д, 1H), 7,12 (д, 1H), 3,66 (с, 2H), 2,30 (д, 2H), 2,22 (с, 3H), 1,68 (м, 1H), 0,88 (д, 6H).

10 МС (EI) для C₃₃H₃₃N₅O: 516,2 (МН⁺).

Приклад 65

N-(2-метил-5-[(1-фенілетил)аміно]метил}феніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,30 (с, 1H), 9,70 (с, 1H), 8,16 (д, 2H), 8,00 (д, 2H), 7,88 (м, 2H), 7,85 (с, 1H), 7,80 (м, 2H), 7,64 (м, 3H), 7,42 (т, 1H), 7,34 (м, 5H), 7,20 (м, 2H), 7,08 (д, 1H), 3,70 (кв, 1H), 3,48 (кв, 2H), 2,22 (с, 3H), 1,26 (д, 3H).

15 МС (EI) для C₃₇H₃₃N₅O: 564,2 (МН⁺).

Приклад 66

N-(5-[(1,2-диметилпропіл)аміно]метил}-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

20 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,32 (с, 1H), 9,69 (с, 1H), 8,17 (д, 2H), 7,99 (д, 2H), 7,89-7,78 (м, 5H), 7,64 (м, 3H), 7,40 (т, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,13 (дд, 2H), 3,63 (дд, 2H), 2,41 (м, 1H), 2,22 (с, 3H), 1,69 (м, 1H), 0,89 (д, 3H), 0,83 (т, 6H).

МС (EI) для C₃₄H₃₅N₅O: 530,3 (МН⁺).

Приклад 67

25 N-{5-[(4-етилпіперазин-1-іл)карбоніл]-2-метилфеніл}-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,06-7,93 (м, 4H), 7,82 (м, 5H), 7,64-7,49 (м, 5H), 7,36 (д, 1H), 7,27 (м, 1H), 3,52 (ушир.с, 2H), 3,35 (ушир.с, 2H), 3,20 (м, 2H), 3,18 (кв, 2H), 3,06 (т, 2H), 2,30 (с, 3H), 1,29 (т, 3H).

МС (EI) для C₃₅H₃₄N₆O₂: 571,2 (МН⁺).

30 Приклад 68

N-[2-метил-5-(піперазин-1-ілкарбоніл)феніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,07 (м, 3H), 7,98 (м, 3H), 7,89 (м, 3H), 7,69-7,62 (м, 3H), 7,56 (т, 2H), 7,45 (д, 1H), 7,33 (д, 1H), 3,89 (ушир.с, 4H), 3,30 (с, 4H), 2,38 (с, 3H).

МС (EI) для C₃₃H₃₀N₆O₂: 543,3 (МН⁺).

35 Приклад 69

N-(5-{[4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-іл]карбоніл}-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

40 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,34 (с, 1H), 9,78 (с, 1H), 8,19 (д, 2H), 7,80 (д, 2H), 7,88-7,79 (м, 5H), 7,64 (м, 3H), 7,42 (м, 2H), 7,33 (д, 1H), 4,45 (т, 1H), 3,60 (ушир.с, 2H), 3,51 (кв, 2H), 3,40 (ушир.с, 2H), 2,43 (м, 6H), 2,30 (с, 3H).

МС (EI) для C₃₅H₃₄N₆O₃: 587,4 (МН⁺).

Приклад 70

N-(5-{1-[етил(3,3,3-трифторпропіл)аміно]етил}-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

45 ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,14 (м, 2H), 8,00 (д, 2H), 7,93 (д, 1H), 7,85-7,78 (м, 4H), 7,61 (м, 3H), 7,39-7,35 (м, 2H), 7,27-7,20 (м, 2H), 3,84 (кв, 1H), 2,82-2,53 (м, 4H), 2,51 (м, 5H), 1,38 (д, 3H), 1,04 (т, 3H).

МС (EI) для C₃₅H₃₄F₃N₅O: 598,3 (МН⁺).

Приклад 71

50 N-(5-{1-[біс(3,3,3-трифторпропіл)аміно]етил}-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,32 (с, 1H), 9,69 (с, 1H), 8,17 (д, 2H), 7,99 (д, 2H), 7,90-7,79 (м, 5H), 7,66-7,63 (м, 3H), 7,44-7,39 (м, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,23 (д, 1H), 7,15 (д, 1H), 3,89 (кв, 1H), 2,76-2,71 (м, 2H), 2,64-2,58 (м, 2H), 2,46-2,38 (м, 4H), 2,23 (с, 3H), 1,30 (д, 3H).

55 МС (EI) для C₃₆H₃₃F₆N₅O: 666,3 (МН⁺).

Приклад 72

N-(2-метил-5-{[метил(1-метилетил)аміно]метил}феніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,10 (д, 2H), 7,94 (м, 5H), 7,76 (м, 3H), 7,65 (д, 2H), 7,54 (м, 3H), 7,34 (ушир.т, 1H), 7,18 (д, 1H), 7,12 (ушир.д, 1H), 3,51 (с, 2H), 2,82 (м, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 1,21 (д, 6H).

МС (EI) для C₃₃H₃₃N₅O: 516,4 (МН⁺).

5 Приклад 73

N-[5-(3,4-дигідрохінолін-1(2H)-ілметил)-2-метилфеніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,23-7,70 (м, 13H), 7,58 (м, 3H), 7,35 (т, 1H), 7,18 (д, 1H), 7,30-6,93 (м, 2H), 6,58-6,49 (м, 2H), 4,50 (с, 2H), 3,40 (т, 2H), 2,82 (т, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,05 (м, 2H).

10 МС (EI) для C₃₈H₃₃N₅O: 576,0 (МН⁺).

Приклад 74

N-(2-метил-5-[(1-метилпропіл)аміно]метил}феніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,92-7,72 (м, 12H), 7,61 (ушир.с, 2H), 7,35 (м, 2H), 7,18 (м, 2H), 4,51 (ушир.с, 1H), 4,18 (м, 1H), 3,82 (с, 2H), 2,58 (д, 2H), 2,38 (с, 3H), 1,81 (м, 1H), 1,22 (м, 1H), 0,92 (д, 5H).

15 МС (EI) для C₃₃H₃₃N₅O: 516,4 (МН⁺).

Приклад 75

N-[5-[(4-[(4-фторфеніл)метил]піперазин-1-іл)карбоніл]-2-метилфеніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

20 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,34 (с, 1H), 9,77 (с, 1H), 8,19 (д, 2H), 8,00 (д, 2H), 7,90-7,79 (м, 5H), 7,64 (м, 3H), 7,44-7,33 (м, 5H), 7,17 (кв, 3H), 3,61 (ушир.с, 2H), 3,49 (с, 2H), 3,39 (ушир.с, 4H), 2,39 (ушир.с, 4H), 2,29 (с, 3H).

МС (EI) для C₄₀H₃₅N₆O₂: 651,3 (МН⁺).

Приклад 76

25 N-(2-метил-5-[4-(піридин-3-ілметил)піперазин-1-іл]карбоніл}феніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,51 (с, 1H), 8,44 (д, 1H), 8,15 (д, 2H), 8,00-7,93 (кв, 3H), 7,86-7,79 (м, 5H), 7,60 (т, 3H), 7,46 (с, 1H), 7,43-7,35 (м, 3H), 7,27 (д, 1H), 3,77 (с, 2H), 3,62 (с, 2H), 3,57 (с, 2H), 2,56 (с, 2H), 2,47 (с, 2H), 2,37 (с, 3H).

30 МС (EI) для C₃₉H₃₅N₇O₂: 634,3 (МН⁺).

Приклад 77

N-(2-метил-5-[4-(піридин-4-ілметил)піперазин-1-іл]карбоніл}феніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

35 ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,85 (д, 2H), 8,08 (м, 5H), 7,98 (м, 3H), 7,89 (м, 3H), 7,69-7,62 (м, 3H), 7,56 (м, 2H), 7,44 (д, 1H), 7,33 (м, 1H), 4,29 (с, 2H), 3,85 (ушир.с, 4H), 3,04 (ушир.с, 4H), 2,38 (с, 3H).

МС (EI) для C₃₉H₃₅N₇O₂: 634,3 (МН⁺).

Приклад 78

40 1-[(4-Метил-3-[(4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]феніл}карбоніл)аміно]феніл}метил)азетидин-3-карбонова кислота

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,50 (ушир.с, 1H), 10,32 (с, 1H), 9,68 (с, 1H), 8,16 (д, 2H), 7,98 (д, 2H), 7,89-7,75 (м, 5H), 7,70-7,60 (м, 3H), 7,45-7,35 (м, 1H), 7,27 (ушир.с, 1H), 7,19 (д, 1H), 7,15 (дд, 1H), 3,52 (с, 2H), 3,40-3,35 (м, 1H), 3,20-3,15 (м, 4H), 2,22 (с, 3H).

МС (EI) для C₃₃H₂₉N₅O₃: 544,0 (МН⁺).

45 Приклад 79

N-(5-[(2-гідроксіетил)аміно]метил}-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,32 (с, 1H), 9,69 (с, 1H), 8,17 (д, 2H), 7,99 (д, 2H), 7,90-7,75 (м, 5H), 7,70-7,60 (м, 3H), 7,49-7,40 (м, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,20 (д, 1H), 7,10 (д, 1H), 4,52 (ушир.т, 1H), 3,71 (с, 2H), 3,48 (м, 2H), 2,59 (т, 2H), 2,22 (с, 3H).

50 МС (EI) для C₃₁H₂₉N₅O₂: 504,0 (МН⁺).

Приклад 80

N-(5-[(2-гідроксіетил)(метил)аміно]метил}-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

55 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,32 (с, 1H), 9,69 (с, 1H), 8,16 (д, 2H), 7,99 (д, 2H), 7,90-7,75 (м, 5H), 7,70-7,60 (м, 3H), 7,49-7,40 (м, 1H), 7,31 (ушир.с, 1H), 7,20 (д, 1H), 7,10 (д, 1H), 4,40 (ушир.т, 1H), 3,55-3,40 (м, 4H), 2,44 (т, 2H), 2,22 (с, 3H), 2,16 (с, 3H).

МС (EI) для C₃₂H₃₁N₅O₂: 518,0 (МН⁺).

Приклад 81

60 4-Метил-N-(8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-3-[(4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]феніл}карбоніл)аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,31 (ушир.с, 1H), 9,83 (ушир.с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,14 (д, 2H), 7,99 (д, 2H), 7,82-7,76 (м, 5H), 7,62 (м, 4H), 7,40 (м, 2H), 4,18 (м, 2H), 2,30 (м, 4H), 2,26 (м, 4H), 1,73 (м, 6H), 1,21 (ушир.с, 2H).

МС (EI) для C₃₇H₃₆N₆O₂: 597,0 (МН⁺).

5 Приклад 82

N-(1,1-диметил-2-морфолін-4-ілетил)-4-метил-3-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]феніл}карбоніл)аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,30 (ушир.с, 1H), 9,81 (ушир.с, 1H), 8,16 (д, 2H), 7,98 (д, 2H), 7,85-7,78 (м, 5H), 7,62 (м, 4H), 7,57 (с, 1H), 7,32 (м, 2H), 3,22 (ушир.с, 2H), 2,62 (ушир.с, 2H), 2,26 (с, 2H), 1,31 (с, 3H).

МС (EI) для C₃₇H₃₈N₆O₃: 615,0 (МН⁺).

Приклад 83

N-(2-гідроксіетил)-4-метил-3-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]феніл}карбоніл)аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,34 (ушир.с, 1H), 9,84 (ушир.с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,19 (д, 2H), 8,00 (д, 2H), 7,88-7,79 (м, 5H), 7,68-7,63 (м, 4H), 7,37 (м, 2H), 4,74 (м, 1H), 3,50 (м, 2H), 3,33 (м, 2H), 2,30 (с, 3H).

МС (EI) для C₃₁H₂₇N₅O₃: 518,0 (МН⁺).

Приклад 84

N-[5-(2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-илкарбоніл)-2-метилфеніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,34 (ушир.с, 1H), 9,78 (ушир.с, 1H), 8,19 (д, 2H), 8,00 (д, 2H), 7,90-7,79 (м, 5H), 7,65 (м, 4H), 7,54 (с, 1H), 7,40 (м, 2H), 4,64 (с, 1H), 4,31 (с, 2H), 2,31 (м, 2H), 1,91 (с, 2H), 1,75 (м, 1H), 1,59 (м, 1H), 1,23 (ушир.с, 1H).

МС (EI) для C₃₄H₃₀N₆O₂: 555,0 (МН⁺).

25 Приклад 85

N-{5-[(етиламіно)метил]-2-метилфеніл}-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,20-7,82 (м, 8H), 7,80-7,71 (м, 4H), 7,58 (м, 3H), 7,34 (д, 1H), 7,18 (д, 1H), 7,12 (д, 1H), 3,80 (с, 2H), 2,90 (ушир.с, 1H), 2,72 (кв, 2H), 2,34 (с, 3H), 1,18 (т, 3H).

МС (EI) для C₃₁H₂₉N₅O: 488,2 (МН⁺).

30 Приклад 86

N-{2-метил-5-[(пропіламіно)метил]феніл}-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,02-7,89 (м, 8H), 7,80-7,72 (м, 4H), 7,62 (ушир.с, 3H), 7,32 (т, 1H), 7,18 (д, 1H), 7,16 (д, 1H), 3,81 (с, 2H), 2,62 (т, 2H), 2,25 (с, 3H), 1,58 (м, 2H), 0,94 (т, 3H).

МС (EI) для C₃₂H₃₁N₅O: 502,2 (МН⁺).

35 Приклад 87

N-{2-метил-5-[(Е)-(морфолін-4-іліміно)метил]феніл}-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,33 (с, 1H), 9,75 (с, 1H), 8,18-8,16 (д, 2H), 8,01-7,99 (д, 2H), 7,90-7,79 (м, 5H), 7,70 (с, 1H), 7,66-7,63 (м, 4H), 7,44-7,40 (т, 1H), 7,38-7,35 (д, 1H), 7,28-7,25 (д, 1H), 3,78-3,76 (т, 4H), 3,10-3,08 (т, 4H), 2,25 (с, 3H).

МС (EI) для C₃₃H₃₀N₆O₂: 543,4 (МН⁺).

40 Приклад 88

N-(5-[(1,3-диметилбутил)аміно]метил)-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,32 (с, 1H), 9,68 (с, 1H), 8,17 (д, 2H), 7,98 (д, 2H), 7,90-7,77 (м, 5H), 7,65 (м, 3H), 7,40 (дт, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,15 (дд, 2H), 3,68 (дд, 2H), 2,60 (кв, 1H), 2,22 (с, 3H), 1,69 (м, 1H), 1,33 (м, 1H), 1,08 (м, 1H), 0,98 (д, 3H), 0,82 (д, 6H).

МС (EI) для C₃₅H₃₇N₅O: 544,3 (МН⁺).

Приклад 89

N-[2-метил-3-(морфолін-4-ілметил)феніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,32 (с, 1H), 9,75 (с, 1H), 8,17 (д, 2H), 7,99 (д, 2H), 7,90-7,79 (м, 5H), 7,64 (м, 3H), 7,41 (дт, 1H), 7,26 (м, 1H), 7,16 (м, 2H), 3,56 (м, 4H), 3,47 (с, 2H), 2,39 (м, 4H), 2,24 (с, 3H).

МС (EI) для C₃₃H₃₁N₅O₂: 530,3 (МН⁺).

Приклад 90

N-[5-[(2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил)аміно]метил]-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,32 (с, 1H), 9,70 (с, 1H), 8,16 (д, 2H), 7,99 (д, 2H), 7,90-7,75 (м, 5H), 7,70-7,60 (м, 3H), 7,43 (ушир.т, 1H), 7,34 (ушир.с, 1H), 7,20 (д, 1H), 7,12 (д, 1H), 4,45 (м, 2H), 3,76 (с, 2H), 3,45-3,30 (м, 4H), 2,57 (м, 1H), 2,22 (с, 3H).

МС (EI) для C₃₂H₃₁N₅O₃: 534,0 (МН⁺).

60

Приклад 91

N-[2-метил-5-({[2-(метилоксі)етил]аміно}метил)феніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,32 (с, 1H), 9,76 (с, 1H), 8,18 (д, 2H), 7,99 (д, 2H), 7,90-7,75 (м, 5H), 7,65-7,60 (м, 3H), 7,52 (ушир.с, 1H), 7,42 (ушир.т, 1H), 7,20 (д, 1H), 7,10 (д, 1H), 4,02 (с, 2H), 3,55 (т, 2H), 3,29 (с, 3H), 2,97 (ушир.т, 2H), 2,27 (с, 3H).

МС (EI) для C₃₂H₃₁N₅O₂: 518,0 (MН⁺).

Приклад 92

N-(5-[(2-гідрокси-1,1-диметилетил)аміно]метил)-2-метилфеніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,32 (с, 1H), 9,70 (с, 1H), 8,16 (д, 2H), 7,99 (д, 2H), 7,90-7,75 (м, 5H), 7,66-7,60 (м, 3H), 7,43-7,39 (м, 1H), 7,33 (ушир.с, 1H), 7,18 (д, 1H), 7,11 (д, 1H), 4,58 (ушир.т, 1H), 3,61 (с, 2H), 3,24 (д, 2H), 2,21 (с, 3H), 1,00 (с, 6H).

МС (EI) для C₃₃H₃₃N₅O₂: 532,0 (MН⁺).

Приклад 93

N-{5-[(4-ацетилпіперазин-1-іл)метил]-2-метилфеніл}-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,32 (с, 1H), 9,70 (с, 1H), 8,17 (д, 2H), 7,99 (д, 2H), 7,84 (м, 5H), 7,65 (м, 3H), 7,42 (м, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,23 (д, 1H), 7,09 (м, 1H), 3,47 (с, 2H), 3,42 (м, 4H), 2,38 (м, 2H), 2,31 (м, 2H), 2,23 (с, 3H), 1,97 (с, 3H).

МС (EI) для C₃₅H₃₄N₆O₂: 571,3 (MН⁺).

Приклад 94

N-(5-{[4-(2,2-диметилпропаноїл)піперазин-1-іл]метил}-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,33 (с, 1H), 9,72 (с, 1H), 8,17 (д, 2H), 7,99 (д, 2H), 7,84 (м, 5H), 7,64 (м, 3H), 7,42 (м, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,23 (д, 1H), 7,10 (м, 1H), 3,53 (м, 4H), 3,46 (с, 2H), 2,35 (м, 4H), 2,23 (с, 3H), 1,17 (с, 9H).

МС (EI) для C₃₈H₄₀N₆O₂: 613,3 (MН⁺).

Приклад 95

N-(5-{[біс(2-гідроксіетил)аміно]метил}-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,30 (с, 1H), 9,70 (с, 1H), 8,16 (д, 2H), 8,00 (д, 2H), 7,88 (м, 2H), 7,85 (с, 1H), 7,80 (м, 2H), 7,64 (м, 3H), 7,42 (т, 1H), 7,22 (с, 2H), 4,16 (д, 2H), 3,68 (с, 2H), 3,05 (кв, 4H), 2,23 (с, 3H), 1,20 (т, 4H).

МС (EI) для C₃₃H₃₃N₅O₃: 548,2 (MН⁺).

Приклад 96

N-[5-({біс[2-(метилоксі)етил]аміно}метил)-2-метилфеніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,30 (с, 1H), 9,70 (с, 1H), 8,16 (д, 2H), 8,00 (д, 2H), 7,88 (м, 2H), 7,85 (с, 1H), 7,80 (м, 2H), 7,64 (м, 3H), 7,42 (т, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,20 (д, 1H), 7,10 (д, 1H), 3,62 (с, 2H), 3,42 (т, 4H), 3,20 (с, 6H), 2,64 (т, 4H), 2,22 (с, 3H).

МС (EI) для C₃₅H₃₇N₅O₃: 576,2 (MН⁺).

Приклад 97

N-(5-{[4-(циклопентилкарбоніл)піперазин-1-іл]метил}-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,32 (с, 1H), 9,70 (с, 1H), 8,17 (д, 2H), 7,99 (д, 2H), 7,86 (м, 3H), 7,80 (м, 2H), 7,64 (м, 3H), 7,42 (м, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,23 (д, 1H), 7,10 (м, 1H), 3,47 (м, 6H), 2,94 (м, 1H), 2,34 (м, 4H), 2,24 (с, 3H), 1,78-1,45 (м, 8H).

МС (EI) для C₃₉H₄₀N₆O₂: 625,4 (MН⁺).

Приклад 98

N-(2-метил-5-{[4-(фенілкарбоніл)піперазин-1-іл]метил}феніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,32 (с, 1H), 9,70 (с, 1H), 8,17 (д, 2H), 7,99 (д, 2H), 7,87 (м, 3H), 7,80 (м, 2H), 7,64 (м, 3H), 7,44 (м, 4H), 7,38 (м, 2H), 7,33 (м, 1H), 7,22 (м, 1H), 7,10 (м, 1H), 3,62 (м, 2H), 3,50 (с, 2H), 3,33 (ушир.с, 2H), 2,40 (м, 4H), 2,23 (с, 3H).

МС (EI) для C₄₀H₃₆N₆O₂: 633,3 (MН⁺).

Приклад 99

N-[2-метил-5-({[4-[(метилоксі)ацетил]піперазин-1-іл]метил}феніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,32 (с, 1H), 9,70 (с, 1H), 8,17 (д, 2H), 7,99 (д, 2H), 7,87 (м, 3H), 7,80 (м, 2H), 7,64 (м, 3H), 7,42 (м, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,23 (д, 1H), 7,09 (м, 1H), 4,06 (с, 2H), 3,47 (с, 2H), 3,44 (м, 2H), 3,37 (м, 2H), 3,27 (д, 3H), 2,35 (м, 4H), 2,24 (с, 3H).

МС (EI) для C₃₆H₃₆N₆O₃: 601,3 (МН⁺).

5 Приклад 100

N-(5-{[етил(2,2,2-трифторетил)аміно]метил}-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,30 (с, 1H), 9,74 (с, 1H), 8,16 (д, 2H), 7,99 (д, 2H), 7,90-7,75 (м, 5H), 7,80-7,60 (м, 3H), 7,42 (ушир.т, 1H), 7,30 (ушир.с, 1H), 7,24 (д, 1H), 7,13 (д, 1H), 3,74 (с, 2H), 3,26 (кв, 2H), 2,50 (кв, 2H), 2,22 (с, 3H), 0,99 (т, 3H).

10 МС (EI) для C₃₃H₃₀F₃N₅O: 570,0 (МН⁺).

Приклад 101

N-[5-(7-азабіцикло[2.2.1]гепт-7-илметил)-2-метилфеніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

15 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,32 (с, 1H), 9,69 (с, 1H), 8,16 (д, 2H), 7,99 (д, 2H), 7,80-7,75 (м, 5H), 7,70-7,60 (м, 3H), 7,50-7,35 (м, 1H), 7,33 (ушир.с, 1H), 7,19 (д, 1H), 7,12 (д, 1H), 3,44 (с, 2H), 3,20-3,16 (м, 2H), 2,22 (с, 3H), 1,75-1,62 (м, 4H), 1,28-1,20 (м, 4H).

МС (EI) для C₃₅H₃₃N₅O: 540,0 (МН⁺).

Приклад 102

20 N-(5-{[етил(2-гідроксіетил)аміно]метил}-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,32 (с, 1H), 9,70 (с, 1H), 8,17 (д, 2H), 7,99 (д, 2H), 7,90-7,70 (м, 5H), 7,65-7,63 (м, 3H), 7,42 (м, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,20 (д, 1H), 7,10 (д, 1H), 4,35 (ушир.т, 1H), 3,55 (с, 2H), 3,48 (кв, 2H), 2,55-2,45 (м, 4H), 2,22 (с, 3H), 0,98 (т, 3H).

25 МС (EI) для C₃₃H₃₃N₅O₂: 532,0 (МН⁺).

Приклад 103

N-[5-(амінометил)-2-метилфеніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

30 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,32 (с, 1H), 9,71 (с, 1H), 8,17 (д, 2H), 7,99 (д, 2H), 7,90-7,75 (м, 5H), 7,65-7,60 (м, 3H), 7,43 (м, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,20 (д, 1H), 7,10 (д, 1H), 4,20 (ушир.с, 2H), 3,79 (с, 2H), 2,23 (с, 3H).

МС (EI) для C₂₉H₂₅N₅O: 460,0 (МН⁺).

Приклад 104

N-{4-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл}-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

35 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,32 (с, 1H), 9,65 (с, 1H), 8,16 (д, 2H), 7,99 (д, 2H), 7,90-7,75 (м, 5H), 7,65-7,43 (м, 3H), 7,42 (м, 1H), 7,31 (д, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,12 (д, 1H), 3,35 (с, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,15 (с, 6H).

МС (EI) для C₃₁H₂₉N₅O: 488,0 (МН⁺).

Приклад 105

40 N-(4-{[етил(1-метилетил)аміно]метил}-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,32 (с, 1H), 9,64 (с, 1H), 8,17 (д, 2H), 7,98 (д, 2H), 7,90-7,78 (м, 5H), 7,64 (м, 3H), 6,92 (м, 1H), 6,78 (д, 1H), 6,70 (м, 2H), 3,48 (с, 2H), 2,93 (м, 1H), 2,42 (кв, 2H), 2,24 (с, 3H), 1,00 (д, 6H), 0,97 (т, 3H).

МС (EI) для C₃₄H₃₅N₅O: 530,3 (МН⁺).

45 Приклад 106

N-(2-метил-4-{[метил(фенілметил)аміно]метил}феніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

50 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,32 (с, 1H), 9,66 (с, 1H), 8,17 (д, 2H), 7,98 (д, 2H), 7,85-7,78 (м, 5H), 7,64 (м, 3H), 7,36-7,32 (м, 6H), 6,24 (м, 3H), 3,51 (с, 2H), 3,48 (с, 2H), 2,25 (с, 3H), 2,09 (с, 3H).

МС (EI) для C₃₇H₃₃N₅O: 564,3 (МН⁺).

Приклад 107

N-{4-[(діетиламіно)метил]-2-метилфеніл}-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

55 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,32 (с, 1H), 9,65 (с, 1H), 8,18-8,16 (д, 2H), 7,99-7,97 (д, 2H), 7,88-7,79 (м, 5H), 7,65-7,63 (м, 3H), 7,44-7,39 (т, 1H), 7,30-7,28 (д, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,16-7,14 (д, 1H), 3,50 (с, 2H), 2,46 (кв, 4H), 2,24 (с, 3H), 1,00 (т, 6H).

МС (EI) для C₃₃H₃₃N₅O: 516,4 (МН⁺).

Приклад 108

N-[2-метил-4-(морфолін-4-ілметил)феніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,32 (с, 1H), 9,65 (с, 1H), 8,18-8,16 (д, 2H), 7,99-7,97 (д, 2H), 7,90-7,79 (м, 5H), 7,65-7,64 (м, 3H), 7,44-7,40 (т, 1H), 7,33-7,31 (д, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,16-7,14 (д, 1H), 3,60-3,57 (т, 4H), 3,43 (с, 2H), 2,36 (м, 4H), 2,24 (с, 3H).

МС (EI) для C₃₃H₃₁N₅O₂: 530,4 (МН⁺).

5 Приклад 109

N-(5-{[4-(циклопропілкарбоніл)піперазин-1-іл]метил}-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,33 (с, 1H), 9,71 (с, 1H), 8,17 (д, 2H), 7,99 (д, 2H), 7,86 (м, 3H), 7,81 (м, 2H), 7,64 (м, 3H), 7,42 (м, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,23 (д, 1H), 7,10 (м, 1H), 3,67 (ушир.с, 2H), 3,48 (м, 4H), 2,41 (с, 2H), 2,33 (с, 2H), 2,24 (с, 3H), 1,95 (м, 1H), 0,70 (м, 4H).

МС (EI) для C₃₇H₃₆N₆O₂: 597,3 (МН⁺).

Приклад 110

N-{3-[(діетиламіно)метил]-2-метилфеніл}-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,24 (с, 1H), 9,72 (с, 1H), 8,20 (д, 2H), 8,01 (д, 2H), 7,82 (м, 5H), 7,61 (м, 3H), 7,42 (т, 1H), 7,22 (м, 3H), 3,52 (с, 2H), 2,52 (м, 4H), 2,23 (с, 3H), 1,02 (т, 6H).

МС (EI) для C₃₃H₃₃N₅O: 516,4 (МН⁺).

Приклад 111

N-[3-(азепан-1-ілметил)-2-метилфеніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,24 (ушир.с, 1H), 9,85 (ушир.с, 1H), 8,24 (д, 2H), 8,02 (д, 2H), 7,88-7,80 (м, 5H), 7,65 (м, 3H), 7,42 (т, 1H), 7,25-7,15 (м, 3H), 3,62 (ушир.с, 1H), 3,38 (с, 3H), 2,43 (ушир.с, 2H), 2,22 (с, 3H), 1,62 (ушир.с, 8H).

МС (EI) для C₃₅H₃₅N₅O: 542,0 (МН⁺).

Приклад 112

4-Метил-3-[(4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]феніл)карбоніл)аміно]-N-1H-тетразол-5-ілбензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,29 (ушир.с, 1H), 9,84 (ушир.с, 1H), 8,08 (д, 2H), 7,97 (д, 2H), 7,87-7,73 (м, 5H), 7,59 (м, 4H), 7,36 (м, 2H), 6,50 (с, 2H), 2,42 (с, 3H).

МС (EI) для C₃₀H₂₃N₉O₂: 542,0 (МН⁺).

Приклад 113

4-Метил-3-[(4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]феніл)карбоніл)аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,22 (д, 2H), 8,03 (д, 2H), 7,93 (д, 2H), 7,86 (м, 2H), 7,82 (м, 2H), 7,71 (д, 1H), 7,64 (м, 3H), 7,46 (д, 2H), 3,90 (ушир.с, 2H), 2,36 (с, 3H).

МС (EI) для C₂₉H₂₃N₅O₂: 474,1 (МН⁺).

Приклад 114

N-{5-[(8aR)-гексагідропіроло[1,2-а]піразин-2(1H)-ілкарбоніл]-2-метилфеніл}-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,27 (ушир.с, 1H), 9,74 (ушир.с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,11 (д, 2H), 7,92 (д, 2H), 7,82-7,72 (м, 5H), 7,58 (м, 4H), 7,36 (м, 2H), 3,22 (м, 2H), 2,99 (м, 2H), 2,23 (с, 3H), 2,20 (м, 4H), 2,00 (м, 2H), 2,00 (м, 1H), 1,81 (м, 1H), 1,63 (м, 1H).

МС (EI) для C₃₆H₃₄N₆O₂: 583,0 (МН⁺).

Приклад 115

N-{5-[(8aS)-гексагідропіроло[1,2-а]піразин-2(1H)-ілкарбоніл]-2-метилфеніл}-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,27 (ушир.с, 1H), 9,74 (ушир.с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,10 (д, 2H), 7,94 (д, 2H), 7,78-7,73 (м, 5H), 7,59 (м, 4H), 7,36 (м, 2H), 3,22 (м, 2H), 2,99 (м, 2H), 2,23 (с, 3H), 2,20 (м, 4H), 2,00 (м, 2H), 2,00 (м, 1H), 1,81 (м, 1H), 1,63 (м, 1H).

МС (EI) для C₃₆H₃₄N₆O₂: 583,0 (МН⁺).

Приклад 116

N-(4-{[(2-гідроксіетил)аміно]метил}-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,33 (с, 1H), 9,67 (с, 1H), 8,18-8,16 (д, 2H), 8,00-7,98 (д, 2H), 7,90-7,79 (м, 5H), 7,66-7,64 (м, 3H), 7,44-7,40 (т, 1H), 7,30-7,28 (д, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,17-7,15 (д, 1H), 4,50 (м, 1H), 3,69-3,67 (д, 2H), 3,47 (м, 2H), 2,60-2,55 (кв, 2H), 2,24 (с, 3H), 1,99 (м, 1H).

МС (EI) для C₃₁H₂₉N₅O₂: 504,4 (МН⁺).

Приклад 117

N-(4-{[етил(2-гідроксіетил)аміно]метил}-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,33 (с, 1H), 9,66 (с, 1H), 8,18-8,16 (д, 2H), 8,00-7,98 (д, 2H), 7,89-7,79 (м, 5H), 7,66-7,64 (м, 3H), 7,44-7,40 (т, 1H), 7,31-7,29 (д, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,17-7,15 (д, 1H), 4,39-4,37 (т, 1H), 3,55 (с, 2H), 3,50-3,46 (кв, 2H), 3,36 (м, 2H), 2,50 (м, 2H), 2,24 (с, 3H), 1,01-0,98 (т, 3H).

МС (EI) для $C_{33}H_{33}N_5O_2$: 532,4 (МН⁺).

Приклад 118

N-[2-(гідроксиметил)-5-(морфолін-4-ілметил)феніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 10,36 (с, 1Н), 10,05 (с, 1Н), 8,24-7,07 (м, 16Н), 5,67 (с, 1Н), 4,61 (с, 2Н), 3,58 (м, 4Н), 3,46 (с, 2Н), 2,38 (м, 4Н).

МС (EI) для $C_{33}H_{31}N_5O_3$: 546,0 (МН⁺).

Приклад 119

N-[3-(морфолін-4-ілметил)феніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 10,33 (с, 1Н), 10,07 (с, 1Н), 8,24-6,96 (м, 17Н), 3,60 (м, 4Н), 3,46 (с, 2Н), 2,38 (м, 4Н).

МС (EI) для $C_{32}H_{29}N_5O_2$: 516,0 (МН⁺).

Приклад 120

N-(5-{[циклопропіл(метил)аміно]метил}-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 10,33 (с, 1Н), 9,72 (с, 1Н), 8,18 (д, 2Н), 8,00 (д, 2Н), 7,88-7,79 (м, 5Н), 7,65 (м, 3Н), 7,43 (м, 1Н), 7,24 (с, 1Н), 7,21 (д, 1Н), 7,05 (м, 1Н), 3,52 (с, 2Н), 2,22 (с, 3Н), 2,16 (с, 3Н), 1,73 (м, 1Н), 0,47 (м, 2Н), 0,36 (м, 2Н).

МС (EI) для $C_{33}H_{31}N_5O$: 514,3 (МН⁺).

Приклад 121

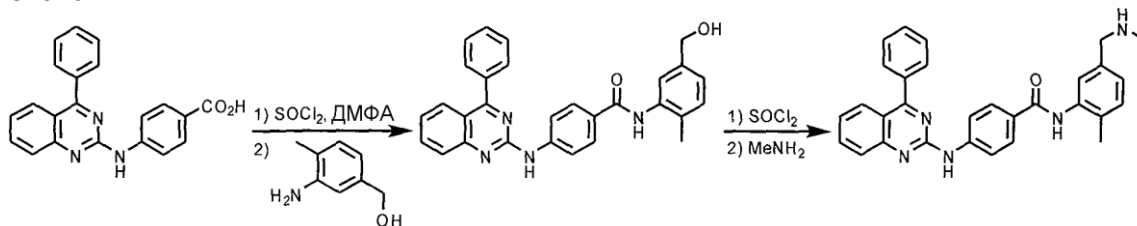
N-[5-(гідроксиметил)-2-метилфеніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 10,36 (с, 1Н), 9,84 (с, 1Н), 8,19 (д, 2Н), 8,05 (д, 2Н), 7,89-7,76 (м, 5Н), 7,61 (с, 3Н), 7,40 (т, 1Н), 7,31 (с, 1Н), 7,22 (м, 1Н), 7,13 (м, 1Н), 5,11 (м, 1Н), 4,47 (м, 2Н), 2,21 (с, 3Н).

МС (EI) для $C_{29}H_{24}N_4O_2$: 461,2 (МН⁺).

Приклад 122

Схема 4



N-{2-метил-5-[(метиламіно)метил]феніл}-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

До перемішувальної суспензії 4-(4-фенілхіназолін-2-іламіно)бензойної кислоти (1,19 г, 3,49 ммоль), одержаної, як описано в прикладі 10, в дихлорметані (50 мл), додають каталітичну кількість диметилформаміду (100 мкл) і тіонілхлориду (1,50 мл, 20,6 ммоль) і одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Тверду речовину відфільтровують, промивають гексанами і сушать при зниженому тиску (високий вакуум), з одержанням сполуки 4-(4-фенілхіназолін-2-іламіно)бензоїлхлорид у вигляді жовтої твердої речовини (1,21 г, вихід 97%). Потім одержану сполуку порціями додають до розчину комерційно доступного 3-аміно-4-метилбензилового спирту (600 мг, 4,37 ммоль) і триетиламіну (1,0 мл, 7,2 ммоль) в дихлорметані (50 мл), потім суміш охолоджують до температури 0°C на льодяній бані. Суміш залишають нагріватися до кімнатної температури протягом ночі, потім тверду речовину відділяють фільтруванням, промивають насиченим розчином бікарбонату натрію і водою і сушать при зниженому тиску, одержуючи N-(5-гідроксиметил-2-метилфеніл)-4-(4-фенілхіназолін-2-іламіно)бензамід у вигляді чистої жовтої твердої речовини (1,33 г, вихід 86%).

До суспензії N-(5-гідроксиметил-2-метилфеніл)-4-(4-фенілхіназолін-2-іламіно)бензаміду (1,88 г, 4,08 ммоль) в дихлорметані (50 мл), яку потім охолоджують до температури 0°C на льодяній бані, повільно додають тіонілхлорид (475 мкл, 6,54 ммоль) і суміш перемішують при температурі 0°C протягом 2 годин. Надмірну кількість тіонілхлориду і дихлорметан видаляють на роторному випарнику. Залишок перемішують з діетиловим ефіром, фільтрують, промивають діетиловим ефіром і сушать, одержуючи N-(5-хлорметил-2-метилфеніл)-4-(4-фенілхіназолін-2-іламіно)бензамід у вигляді жовтої твердої речовини (2,15 г, вихід 100%). Одержану сполуку потім додають до 1,6М розчину метиламіну в тетрагідрофурані (20 мл, 32 ммоль), потім охолоджують до температури 0°C на льодяній бані. Перемішувану суміш залишають нагріватися до кімнатної температури протягом ночі і потім концентрують на роторному випарнику. Залишок повторно розчиняють в дихлорметані, промивають насиченим розчином бікарбонату натрію і сушать над сульфатом натрію. Розчинник потім видаляють на роторному випарнику і залишок очищують колонковою флеш-хроматографією, одержуючи N-{2-метил-5-

[(метиламіно)метил]феніл}-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід (1,12 г, вихід 57%) у вигляді жовтої твердої речовини.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,33 (с, 1H), 9,71 (с, 1H), 8,17 (д, 2H), 8,00 (д, 2H), 7,89-7,79 (м, 5H), 7,65 (м, 3H), 7,42 (м, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,21 (д, 1H), 7,12 (д, 1H), 3,65 (с, 2H), 2,28 (с, 3H), 2,23 (с, 3H).

МС (EI) для $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}$: 474,2 (MH^+).

Використовуючи методики, описані на схемі 4, одержують наступні сполуки.

Приклад 123

N-(5-[(1,1-диметилетил)аміно]метил}-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,33 (с, 1H), 9,72 (с, 1H), 8,17 (д, 2H), 7,99 (д, 2H), 7,90-7,78 (м, 5H), 7,66-7,62 (м, 3H), 7,44-7,39 (дт, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,19 (д, 1H), 7,14-7,11 (дд, 1H), 3,65 (с, 2H), 2,22 (с, 3H), 1,10 (с, 9H).

МС (EI) для $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}$: 516,0 (MH^+).

Приклад 124

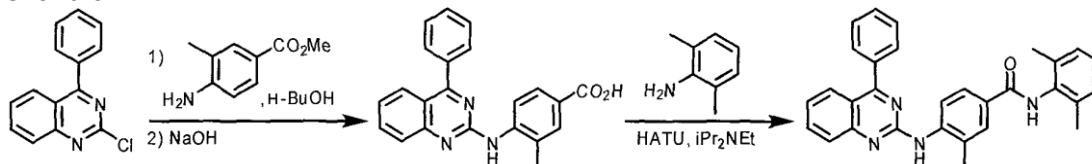
N-{5-[(циклопентиламіно)метил]-2-метилфеніл}-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,33 (с, 1H), 9,71 (с, 1H), 8,17 (д, 2H), 7,99 (д, 2H), 7,90-7,78 (м, 5H), 7,66-7,63 (м, 3H), 7,44-7,39 (дт, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,20 (д, 1H), 7,14-7,10 (дд, 1H), 3,67 (с, 2H), 3,04-2,98 (м, 1H), 2,22 (с, 3H), 1,76-1,57 (м, 4H), 1,48-1,30 (м, 4H).

МС (EI) для $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}$: 528,0 (MH^+).

Приклад 125

Схема 5



N-(2,6-диметилфеніл)-3-метил-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

Суміш 2-хлор-4-фенілхіназоліну (200 мг, 0,83 ммоль) і метил-4-аміно-3-метилбензоату (137 мг, 0,83 ммоль) в н-бутанолі нагрівають при температурі 160°C протягом 1 години і потім охолоджують до кімнатної температури. Додають воду (10 мл) і сполуку відділяють фільтруванням, одержуючи метил-3-метил-4-(4-фенілхіназолін-2-іламіно)бензоат (244 мг, вихід 79%), який розчиняють в суміші води і метанолу (1:1, 10 мл), яка містить гідроксид натрію (100 мг, 2,5 ммоль). Суміш нагрівають при температурі 60°C протягом ночі. Додають етилацетат (100 мл) і фази розділяють. Водний шар підкисляють 10%-ним водним розчином хлористоводневої кислоти і екстрагують етилацетатом. Органічні екстракти сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують на роторному випарнику, одержуючи 3-метил-4-(4-фенілхіназолін-2-іламіно)бензойну кислоту (188 мг, вихід 80%).

Перемішуваний розчин 2,6-диметиланіліну (130 мкл, 1,06 ммоль), 3-метил-4-(4-фенілхіназолін-2-іламіно)бензойної кислоти (188 мг, 0,53 ммоль), HATU (433 мг, 1,13 ммоль) і основи Хеніга (350 мкл, 2,00 ммоль) в диметилацетаміді (10 мл) нагрівають при температурі 70°C протягом ночі. Реакційну суміш розбавляють етилацетатом (100 мл) і екстрагують 10%-ним водним розчином хлориду літію і 1н. розчином гідроксиду натрію. Об'єднані органічні фази сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують на роторному випарнику. Сполуку очищують препаративною ВЕРХ з оберненою фазою ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$). Ацетонітрil видаляють з виділених чистих фракцій на роторному випарнику і водний залишок ліофілізують, одержуючи N-(2,6-диметилфеніл)-3-метил-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід, у вигляді білої твердої речовини (114 мг, вихід 47%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,68 (с, 1H), 9,20 (с, 1H), 8,03 (м, 1H), 7,88 (м, 2H), 7,80 (м, 2H), 7,78 (м, 2H), 7,65 (м, 4H), 7,35 (м, 1H), 7,13 (м, 3H), 2,40 (с, 3H), 2,20 (с, 6H).

МС (EI) для $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}$: 459,0 (MH^+).

Приклад 126

Додержуючись стадії 1 схеми 5 і при заміні метил-4-аміно-3-метилбензоату 5-аміно-2-(2,6-диметилфеніл)ізоіндолін-1,3-діоном, одержують наступну сполуку 2-(2,6-диметилфеніл)-5-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]-1H-ізоіндол-1,3(2H)-діон.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,88 (с, 1H), 8,80 (м, 1H), 8,42 (м, 1H), 7,96 (м, 1H), 7,90 (м, 2H), 7,85 (м, 1H), 7,81 (м, 2H), 7,65 (м, 3H), 7,50 (м, 1H), 7,32 (м, 1H), 7,25 (м, 2H), 2,10 (с, 6H).

МС (EI) для $\text{C}_{30}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$: 471 (MH^+).

Використовуючи методики стадій 1-3 схеми 5, одержують наступні сполуки прикладів 127-146.

Приклад 127

N-(2-метилфеніл)-5-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]піридин-2-карбоксамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,64 (с, 1H), 10,12 (с, 1H), 9,31 (д, 1H), 8,76 (кв, 1H), 8,15 (д, 1H), 7,93 (м, 4H), 7,82 (м, 2H), 7,65 (м, 3H), 7,48 (м, 1H), 7,28 (м, 2H), 7,11 (т, 1H), 2,34 (с, 3H).5 МС (EI) для C₂₇H₂₁N₅O: 432,2 (МН⁺).

Приклад 128

N-{5-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл}-5-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]піридин-2-карбоксамід

10 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,44 (с, 1H), 10,08 (с, 1H), 9,29 (с, 1H), 8,77 (д, 1H), 8,16 (д, 1H), 7,96-7,59 (м, 9H), 7,47 (т, 1H), 7,21 (д, 1H), 7,00 (с, 1H), 3,36 (с, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,16 (с, 6H).МС (EI) для C₃₀H₂₈N₆O: 490,0 (МН⁺).

Приклад 129

N-(2,6-диметилфеніл)-3-(метилокси)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

15 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,72 (с, 1H), 8,84 (м, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,88 (м, 3H), 7,80 (м, 3H), 7,70 (м, 1H), 7,65 (м, 3H), 7,44 (м, 1H), 7,14 (с, 2H), 4,02 (с, 3H), 2,22 (с, 6H).МС (EI) для C₃₀H₂₆N₄O₂: 475,0 (МН⁺).

Приклад 130

3-Бром-N-(2,6-диметилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

20 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,83 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,48 (м, 1H), 8,32 (м, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,10 (м, 1H), 7,90 (м, 2H), 7,80 (м, 3H), 7,65 (м, 3H), 7,45 (м, 1H), 7,15 (с, 2H), 2,54 (с, 6H).МС (EI) для C₂₉H₂₃BrN₄O: 524,0 (МН⁺).

Приклад 131

2-Аміно-N-(2,6-диметилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

25 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,98 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 7,85 (м, 3H), 7,78 (м, 3H), 7,70 (с, 1H), 7,64 (м, 3H), 7,39 (м, 1H), 7,13 (м, 1H), 7,10 (с, 3H), 2,20 (с, 6H).МС (EI) для C₂₉H₂₅N₅O: 460,0 (МН⁺).

Приклад 132

3-Хлор-N-(2,6-диметилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

30 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,40 (с, 1H), 9,75 (с, 1H), 8,30 (м, 1H), 8,10 (м, 1H), 7,90 (м, 3H), 7,80 (м, 3H), 7,65 (м, 4H), 7,45 (м, 1H), 7,15 (с, 2H), 2,28 (с, 6H).МС (EI) для C₂₉H₂₃ClN₄O: 479,0 (МН⁺).

Приклад 133

N-(2,6-диметилфеніл)-3-[(2-морфолін-4-ілетил)окси]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

35 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,67 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,82 (м, 1H), 7,88 (м, 2H), 7,82 (м, 1H), 7,79 (м, 4H), 7,64 (м, 3H), 7,44 (м, 1H), 7,14 (с, 3H), 4,34 (м, 2H), 3,60 (м, 4H), 2,72 (м, 2H), 2,48 (м, 4H), 2,20 (м, 6H).МС (EI) для C₃₅H₃₅N₅O₃: 574,0 (МН⁺).

Приклад 134

N-(2,6-диметилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]-3-[(2-піролідін-1-ілетил)окси]бензамід

40 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,68 (с, 1H), 9,26 (с, 1H), 8,84 (м, 1H), 7,87 (м, 2H), 7,82 (м, 1H), 7,80 (м, 4H), 7,64 (м, 3H), 7,42 (м, 1H), 7,14 (с, 3H), 4,30 (м, 2H), 2,80 (м, 2H), 2,57 (м, 4H), 2,20 (с, 6H), 1,67 (м, 4H).МС (EI) для C₃₅H₃₅N₅O₂: 558,0 (МН⁺).

Приклад 135

2-Хлор-N-[2-метил-5-(морфолін-4-ілметил)феніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

45 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,40 (с, 1H), 9,83 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,05 (м, 1H), 7,86 (м, 3H), 7,80 (м, 3H), 7,64 (м, 4H), 7,44 (м, 2H), 7,30 (м, 1H), 7,10 (м, 1H), 3,58 (ушир.с, 4H), 3,44 (с, 2H), 2,37 (ушир.с, 4H), 2,28 (с, 3H).МС (EI) для C₃₃H₃₀ClN₅O₂: 565,0 (МН⁺).

50 Приклад 136

2-Хлор-N-(2,6-диметилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

3H), 7,70 (м, 3H), 7,64 (м, 3H), 7,44 (м, 1H), 7,13 (с, 3H), 2,28 (с, 6H).

МС (EI) для C₂₉H₂₃ClN₄O₂: 479,0 (МН⁺).

55 Приклад 137

N-(2,6-диметилфеніл)-2-[(2-морфолін-4-ілетил)окси]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

60 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,36 (с, 1H), 10,03 (с, 1H), 8,38 (м, 1H), 7,90 (м, 4H), 7,83 (м, 2H), 7,64 (м, 3H), 7,53 (м, 1H), 7,44 (м, 1H), 7,14 (с, 3H), 4,40 (м, 2H), 3,05 (ушир.с, 4H), 2,80 (м, 2H), 2,34 (ушир.с, 4H), 2,20 (с, 6H).МС (EI) для C₃₅H₃₅N₅O₃: 574,0 (МН⁺).

Приклад 138

N-(2,6-диметилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]-2-[(2-піролідин-1-ілетил)окси]бензамід

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,35 (с, 1H), 10,20 (с, 1H), 8,37 (м, 1H), 8,38 (м, 4H), 7,82 (м, 2H), 7,65 (м, 3H), 7,52 (м, 1H), 7,43 (м, 1H), 7,10 (м, 3H), 4,39 (м, 2H), 2,90 (м, 2H), 2,38 (м, 4H), 2,20 (м, 6H), 1,20 (м, 4H).

МС (EI) для $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_2$: 558,0 (MH^+).

Приклад 139

N-(2,6-диметилфеніл)-2-(метилокси)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,33 (с, 1H), 9,40 (с, 1H), 8,33 (м, 1H), 7,88 (м, 3H), 7,72 (м, 3H), 7,65 (м, 3H), 7,52 (м, 1H), 7,42 (м, 1H), 7,12 (м, 3H), 4,04 (с, 3H), 2,22 (с, 6H).

МС (EI) для $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$: 475,0 (MH^+).

Приклад 140

N-(2,6-диметилфеніл)-1-метил-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]-1H-імідазол-2-карбоксамід

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 9,86 (с, 1H), 9,46 (с, 1H), 7,96 (ушир.с, 1H), 7,82 (м, 3H), 7,76 (м, 2H), 7,63 (м, 3H), 7,34 (м, 1H), 7,32 (м, 3H), 4,03 (с, 3H), 2,20 (с, 6H).

МС (EI) для $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}$: 449,0 (MH^+).

Приклад 141

5-Хлор-N-(2,6-диметилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]тіофен-2-карбоксамід

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,00 (с, 1H), 9,63 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,85 (м, 2H), 7,80 (м, 2H), 7,73 (м, 1H), 7,62 (м, 3H), 7,38 (м, 1H), 7,15 (с, 3H), 2,22 (с, 6H).

МС (EI) для $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{OS}$: 486,0 (MH^+).

Приклад 142

N-(2,6-диметилфеніл)-2-фтор-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,50 (с, 1H), 9,50 (м, 1H), 8,25 (м, 1H), 7,90 (м, 3H), 7,80 (м, 3H), 7,70 (м, 1H), 7,65 (м, 3H), 7,45 (м, 1H), 7,12 (с, 3H), 2,23 (с, 6H).

МС (EI) для $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}$: 463,0 (MH^+).

Приклад 143

N-(2,6-диметилфеніл)-2-(4-метилпіперазин-1-іл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 11,30 (ушир.с, 1H), 10,30 (с, 1H), 8,40 (м, 1H), 7,97 (м, 1H), 7,90 (м, 2H), 7,80 (м, 4H), 7,64 (м, 3H), 7,43 (м, 1H), 7,13 (м, 3H), 3,35 (с, 3H), 3,10 (м, 4H), 2,49 (м, 4H), 2,25 (с, 6H).

МС (EI) для $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}$: 543,0 (MH^+).

Приклад 144

N-(2,6-диметилфеніл)-2-[(1-метилпіперидин-4-іл)аміно]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,05 (с, 1H), 9,38 (с, 1H), 8,20 (м, 1H), 7,85 (м, 7H), 7,75 (м, 1H), 7,64 (м, 2H), 7,40 (м, 1H), 7,10 (м, 3H), 2,88 (ушир.с, 1H), 2,28 (ушир.с, 4H), 2,08 (ушир.с, 4H), 1,98 (с, 6H), 1,50 (ушир.с, 3H).

МС (EI) для $\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}$: 557,0 (MH^+).

Приклад 145

2-Фтор-N-[2-метил-5-(морфолін-4-ілметил)феніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,52 (с, 1H), 9,50 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 7,90-7,76 (м, 7H), 7,65-7,60 (м, 3H), 7,54 (с, 1H), 7,45 (м, 1H), 7,22 (д, 1H), 7,06 (д, 1H), 3,57 (м, 4H), 3,43 (с, 2H), 2,36 (м, 4H), 2,26 (с, 3H).

МС (EI) для $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{FN}_5\text{O}_2$: 548,0 (MH^+).

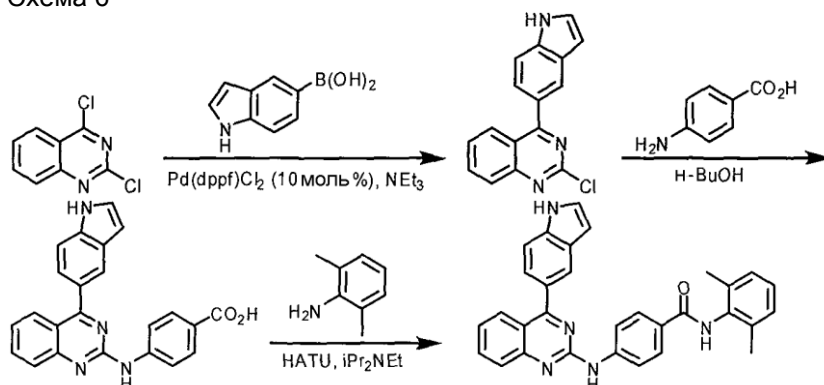
Приклад 146

3-Фтор-N-[2-метил-5-(морфолін-4-ілметил)феніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 9,88 (с, 1H), 9,65 (с, 1H), 8,43 (т, 1H), 7,90-7,75 (м, 7H), 7,64-7,63 (м, 3H), 7,42 (м, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,23 (д, 1H), 7,11 (д, 1H), 3,57 (м, 4H), 3,44 (с, 2H), 2,36 (м, 4H), 2,22 (с, 3H).

МС (EI) для $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{FN}_5\text{O}_2$: 548,0 (MH^+).

Приклад 147
Схема 6



5 N-(2,6-диметилфеніл)-4-[[4-(1H-індол-5-іл)хіназолін-2-іл]аміно]бензамід

У круглодонну колбу, яка містить 2,4-дихлорхіназолін (800 мг, 4,02 ммоль), додають індол-5-боронову кислоту (647 мг, 4,02 ммоль), дихлор(бісдифенілфосфіно)(фероценіл)паладій(II) (комплекс з метиленхлоридом, 235 мг, 0,32 ммоль), триетиламін (1,5 мл, 10 ммоль), диметоксіетан (20 мл) і воду (0,5 мл). Реакційну суміш нагрівають при температурі 80°C протягом 14 годин, потім охолоджують до кімнатної температури і розбавляють етилацетатом. Органічний шар промивають насиченим розчином бікарбонату натрію, сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують на роторному випарнику. Одержану речовину очищують колонковою флеш-хроматографією, одержуючи 2-хлор-4-(1H-індол-5-іл)хіназолін у вигляді твердої речовини коричневого кольору (740 мг, вихід 66%).

15 У пробірку, яка містить 2-хлор-4-(1H-індол-5-іл)хіназолін (740 мг, 2,65 ммоль), додають 4-амінобензойну кислоту (363 мг, 2,65 ммоль) і н-бутанол (10 мл). Суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 1 години аж до википання розчинника, потім охолоджують до кімнатної температури. Додають діетиловий ефір і суміш фільтрують, одержуючи 4-(4-(1H-індол-5-іл)хіназолін-2-іламіно)бензойну кислоту у вигляді жовтої твердої речовини (869 мг, вихід 86%).

20 У круглодонну колбу, яка містить 4-(4-(1H-індол-5-іл)хіназолін-2-іламіно)бензойну кислоту (428 мг, 1,13 ммоль), додають 2,6-диметиланілін (137 мг, 1,13 ммоль), HATU (428 мг, 1,13 ммоль), основу Хеніга (400 мкл, 2,3 ммоль) і диметилацетамід (4 мл). Перемішувану суміш нагрівають при температурі 50°C протягом 14 годин, розбавляють водою і екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивають 5%-ним водним розчином хлориду літію і насиченим розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують на роторному випарнику. Неочищену одержану сполуку очищують препаративною ВЕРХ з оберненою фазою, одержуючи N-(2,6-диметилфеніл)-4-[[4-(1H-індол-5-іл)хіназолін-2-іл]аміно]бензамід у вигляді жовтої твердої речовини (24 мг, вихід 5%).

30 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,45 (с, 1H), 10,23 (с, 1H), 9,60 (с, 1H), 8,19 (д, 2H), 8,02 (м, 4H), 7,83 (м, 2H), 7,62 (м, 2H), 7,51 (м, 1H), 7,41 (м, 1H), 7,13 (с, 3H), 6,63 (м, 1H), 2,20 (с, 6H).

МС (EI) для C₃₁H₂₅N₅O: 484,2 (MH⁺).

Приклади 148-189

Використовуючи методики, описані на схемі 6, одержують наступні сполуки.

Приклад 148

35 N-{5-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл}-4-[[4-(4-фторфеніл)хіназолін-2-іл]аміно]бензамід
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,30 (с, 1H), 9,69 (с, 1H), 8,16 (д, 2H), 7,98 (д, 2H), 7,90-7,50 (м, 5H), 7,50-7,41 (м, 3H), 7,31 (м, 1H), 7,21 (д, 1H), 7,07 (дд, 1H), 3,37 (с, 2H), 2,23 (с, 3H), 2,16 (с, 6H).

МС (EI) для C₃₁H₂₈FN₅O: 506,0 (MH⁺).

Приклад 149

40 N-{5-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл}-4-[[4-(2-фторфеніл)хіназолін-2-іл]аміно]бензамід
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,40 (с, 1H), 9,75 (с, 1H), 8,16 (д, 2H), 7,99 (д, 2H), 7,91-7,84 (м, 2H), 7,73-7,67 (м, 2H), 7,57-7,39 (м, 5H), 7,27 (д, 1H), 7,14 (д, 1H), 3,68 (ушир., 2H), 2,36 (ушир., 6H), 2,26 (с, 3H).

МС (EI) для C₃₁H₂₈FN₅O: 506,0 (MH⁺).

Приклад 150

4-[[4-(3-Бромфеніл)хіназолін-2-іл]аміно]-N-{5-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл}бензамід
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,34 (с, 1H), 9,70 (с, 1H), 8,18 (д, 2H), 8,02-7,97 (м, 3H), 7,91-7,78 (м, 5H), 7,60 (т, 1H), 7,43 (т, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,22 (д, 1H), 7,08 (д, 1H), 3,40 (с, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,18 (с, 6H).

МС (EI) для $C_{31}H_{28}BrN_5O$: 566,1 (МН⁺).

Приклад 151

4-[[4-(4-Хлорфеніл)хіназолін-2-іл]аміно]-N-{5-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл}бензамід
¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,36 (с, 1Н), 9,73 (с, 1Н), 8,17 (д, 2Н), 8,00 (д, 2Н), 7,90-7,80 (м, 5Н), 7,70 (д, 2Н), 7,42 (т, 1Н), 7,30 (с, 1Н), 7,20 (д, 1Н), 7,17 (д, 1Н), 3,37 (с, 2Н), 2,24 (с, 3Н), 2,16 (с, 6Н).

МС (EI) для $C_{31}H_{28}ClN_5O$: 522,2 (МН⁺).

Приклад 152

4-[[4-(2-Хлорфеніл)хіназолін-2-іл]аміно]-N-{5-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл}бензамід
¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,44 (с, 1Н), 9,72 (с, 1Н), 8,17 (д, 2Н), 8,01 (д, 2Н), 7,88-7,86 (м, 2Н), 7,74 (м, 1Н), 7,67-7,59 (м, 3Н), 7,38 (м, 2Н), 7,30 (с, 1Н), 7,22 (д, 1Н), 7,08 (д, 1Н), 3,37 (с, 2Н), 2,23 (с, 3Н), 2,16 (с, 6Н).

МС (EI) для $C_{31}H_{28}ClN_5O$: 522,4 (МН⁺).

Приклад 153

4-[[4-(2,6-Дифторфеніл)хіназолін-2-іл]аміно]-N-{5-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл}бензамід

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,46 (с, 1Н), 9,72 (с, 1Н), 8,12 (д, 2Н), 7,98 (д, 2Н), 7,88 (м, 2Н), 7,74 (м, 1Н), 7,50 (м, 1Н), 7,40 (м, 4Н), 7,24 (д, 1Н), 7,11 (д, 1Н), 3,32 (с, 2Н), 2,28 (с, 6Н), 2,23 (с, 3Н).

МС (EI) для $C_{31}H_{27}F_2N_5O$: 524,4 (МН⁺).

Приклад 154

4-[[4-(2,4-Дифторфеніл)хіназолін-2-іл]аміно]-N-{5-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл}бензамід

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,39 (с, 1Н), 9,69 (с, 1Н), 8,13 (д, 2Н), 7,97 (д, 2Н), 7,82 (м, 3Н), 7,55 (м, 2Н), 7,37 (м, 3Н), 7,21 (д, 1Н), 7,07 (д, 1Н), 3,42 (с, 2Н), 2,22 (с, 3Н), 2,19 (с, 6Н).

МС (EI) для $C_{31}H_{27}F_2N_5O$: 524,4 (МН⁺).

Приклад 155

4-[[4-(2-Бромфеніл)хіназолін-2-іл]аміно]-N-{5-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл}бензамід

¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,12 (д, 2Н), 7,99 (д, 2Н), 7,85-7,78 (м, 3Н), 7,60-7,46 (м, 3Н), 7,40 (д, 1Н), 7,33-7,26 (м, 3Н), 7,16 (д, 1Н), 3,48 (с, 2Н), 2,30 (с, 3Н), 2,25 (с, 6Н).

МС (EI) для $C_{31}H_{28}BrN_5O$: 566,1 (МН⁺).

Приклад 156

4-[[4-(2'-Бромбіфеніл-2-іл)хіназолін-2-іл]аміно]-N-{5-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл}бензамід

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,25 (с, 1Н), 9,70 (с, 1Н), 8,08 (д, 2Н), 7,97 (д, 2Н), 7,74-7,60 (м, 5Н), 7,57-7,48 (м, 3Н), 7,38 (с, 1Н), 7,25 (д, 1Н), 7,20 (ушир., 1Н), 7,15-7,07 (м, 3Н), 7,02 (м, 1Н), 3,60 (с, 2Н), 2,30 (с, 6Н), 2,24 (с, 3Н).

МС (EI) для $C_{37}H_{32}BrN_5O$: 642,2 (МН⁺).

Приклад 157

4-[[4-(3-Хлорфеніл)хіназолін-2-іл]аміно]-N-{5-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл}бензамід

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,36 (с, 1Н), 9,70 (с, 1Н), 8,18 (д, 2Н), 8,00 (д, 2Н), 7,92-7,83 (м, 4Н), 7,78-7,64 (м, 3Н), 7,42 (т, 1Н), 7,31 (с, 1Н), 7,22 (д, 1Н), 7,08 (д, 1Н), 3,36 (с, 2Н), 2,24 (с, 3Н), 2,15 (с, 6Н).

МС (EI) для $C_{31}H_{28}ClN_5O$: 522,2 (МН⁺).

Приклад 158

4-[[4-(3,5-Дихлорфеніл)хіназолін-2-іл]аміно]-N-{5-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл}бензамід

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,35 (с, 1Н), 9,68 (с, 1Н), 8,14 (д, 2Н), 7,97 (д, 2Н), 7,85 (м, 6Н), 7,43 (м, 1Н), 7,28 (с, 1Н), 7,19 (д, 1Н), 7,05 (д, 1Н), 3,33 (с, 2Н), 2,20 (с, 6Н), 2,12 (с, 3Н).

МС (EI) для $C_{31}H_{27}Cl_2N_5O$: 556,3 (МН⁺).

Приклад 159

4-[[4-(2,3-Дихлорфеніл)хіназолін-2-іл]аміно]-N-{5-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл}бензамід

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,46 (с, 1Н), 9,72 (с, 1Н), 8,15 (д, 2Н), 8,00 (д, 2Н), 7,92-7,83 (м, 3Н), 7,67-7,59 (м, 2Н), 7,40 (м, 3Н), 7,25 (д, 1Н), 7,12 (д, 1Н), 3,60 (с, 2Н), 2,30 (с, 6Н), 2,24 (с, 3Н).

МС (EI) для $C_{31}H_{27}Cl_2N_5O$: 556,2 (МН⁺).

Приклад 160

N-{5-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл}-4-[[4-(1-метил-1Н-пірол-2-іл)хіназолін-2-іл]аміно]бензамід

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,00 (с, 1H), 9,70 (с, 1H), 8,22 (д, 1H), 8,13 (д, 2H), 8,00 (д, 2H), 7,82 (т, 1H), 7,76 (д, 1H), 7,42 (т, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,22 (д, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,10 (д, 1H), 6,77 (т, 1H), 6,28 (д, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,46 (с, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,21 (с, 6H).

МС (EI) для $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}$: 491,4 (MH^+).

5 Приклад 161

4-[[4-(2,4-Дихлорфеніл)хіназолін-2-іл]аміно}-N-{5-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл}бензамід

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,46 (с, 1H), 9,70 (с, 1H), 8,16 (д, 2H), 8,00 (д, 2H), 7,92-7,83 (м, 3H), 7,72-7,68 (м, 2H), 7,42-7,35 (м, 2H), 7,32 (с, 1H), 7,22 (д, 1H), 7,08 (д, 1H), 3,42 (с, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,18 (с, 6H).

10 МС (EI) для $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}$: 556,0 (MH^+).

Приклад 162

4-[[4-(3,4-Дихлорфеніл)хіназолін-2-іл]аміно}-N-{5-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл}бензамід

15 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,38 (с, 1H), 9,70 (с, 1H), 8,17 (д, 2H), 8,09 (с, 1H), 8,00 (д, 2H), 7,92-7,78 (м, 5H), 7,42 (т, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,20 (д, 1H), 7,06 (д, 1H), 3,36 (с, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,15 (с, 6H).

МС (EI) для $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}$: 556,1 (MH^+).

Приклад 163

20 4-[[4-(2,5-Дихлорфеніл)хіназолін-2-іл]аміно}-N-{5-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл}бензамід

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,45 (с, 1H), 9,79 (с, 1H), 8,15 (д, 2H), 8,02 (д, 2H), 7,92-7,83 (м, 3H), 7,78-7,70 (м, 2H), 7,42-7,37 (м, 2H), 7,30 (с, 1H), 7,20 (д, 1H), 7,06 (д, 1H), 3,35 (с, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,15 (с, 6H).

25 МС (EI) для $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}$: 556,3 (MH^+).

Приклад 164

N-{5-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл}-4-[[4-(2-тієніл)хіназолін-2-іл]аміно}бензамід

30 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,13 (с, 1H), 9,69 (с, 1H), 8,38 (д, 1H), 8,12 (д, 2H), 8,03 (м, 1H), 7,96 (м, 3H), 7,87 (м, 1H), 7,77 (м, 1H), 7,47 (м, 1H), 7,35 (м, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,20 (д, 1H), 7,05 (д, 1H), 2,52 (с, 2H), 2,21 (с, 3H), 2,14 (с, 6H).

МС (EI) для $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{OS}$: 494,2 (MH^+).

Приклад 165

4-[[4-(3,5-Дифторфеніл)хіназолін-2-іл]аміно}-N-{5-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл}бензамід

35 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,38 (с, 1H), 9,70 (с, 1H), 8,18 (д, 2H), 8,02 (д, 2H), 7,91-7,82 (м, 3H), 7,60-7,52 (м, 3H), 7,42 (т, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,20 (д, 1H), 7,05 (д, 1H), 3,36 (с, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,15 (с, 6H).

МС (EI) для $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}$: 524,2 (MH^+).

Приклад 166

40 N-(2,6-диметилфеніл)-4-[[4-{4-[(трифторметил)окси]феніл}хіназолін-2-іл]аміно]бензамід

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,35 (с, 1H), 9,72 (с, 1H), 8,18 (д, 2H), 8,04 (д, 2H), 7,95 (д, 2H), 7,91-7,82 (м, 3H), 7,63 (д, 2H), 7,42 (т, 1H), 7,12 (с, 3H), 2,20 (с, 6H).

МС (EI) для $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$: 529,2 (MH^+).

Приклад 167

45 N-(2,6-диметилфеніл)-4-({4-[4-(метилокси)феніл]хіназолін-2-іл}аміно)бензамід

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,26 (с, 1H), 9,70 (с, 1H), 8,18 (д, 2H), 8,03 (д, 2H), 7,93 (д, 1H), 7,88-7,76 (м, 4H), 7,40 (т, 1H), 7,20 (д, 2H), 7,12 (с, 3H), 3,89 (с, 3H), 2,20 (с, 6H).

МС (EI) для $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$: 475,2 (MH^+).

Приклад 168

50 N-(2,6-диметилфеніл)-4-[[4-(1H-піразол-4-іл)хіназолін-2-іл]аміно]бензамід

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,13 (с, 1H), 9,58 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,22 (д, 1H), 8,12 (д, 2H), 7,98 (д, 2H), 7,95 (м, 1H), 7,85 (м, 1H), 7,76 (д, 1H), 7,43 (м, 1H), 7,14 (м, 1H), 7,10 (с, 3H), 2,17 (с, 6H).

МС (EI) для $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}$: 435,3 (MH^+).

55 Приклад 169

N-(2,6-диметилфеніл)-4-[[4-(фуран-3-іл)хіназолін-2-іл]аміно]бензамід

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,14 (с, 1H), 9,59 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,22 (д, 1H), 8,12 (д, 2H), 7,97 (м, 3H), 7,85 (м, 1H), 7,76 (д, 1H), 7,43 (т, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,10 (с, 3H), 2,17 (с, 6H).

МС (EI) для $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$: 435,1 (MH^+).

60

Приклад 170

N-(2,6-диметилфеніл)-4-({4-[3-(метилокси)феніл]хіназолін-2-іл}аміно)бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,32 (с, 1H), 9,71 (с, 1H), 8,18 (д, 2H), 8,03 (д, 2H), 7,90-7,80 (м, 3H), 7,55 (т, 1H), 7,41 (т, 1H), 7,35-7,32 (м, 2H), 7,20 (д, 1H), 7,12 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 2,20 (с, 6H).

МС (EI) для C₃₀H₂₆N₄O₂: 475,2 (МН⁺).

Приклад 171

N-(2,6-диметилфеніл)-4-({4-[2-(метилокси)феніл]хіназолін-2-іл}аміно)бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,32 (с, 1H), 9,71 (с, 1H), 8,16 (д, 2H), 8,03 (д, 2H), 7,85-7,78 (м, 2H), 7,59 (т, 1H), 7,42 (д, 2H), 7,32 (т, 1H), 7,28 (д, 1H), 7,16 (т, 1H), 7,12 (с, 3H), 3,72 (с, 3H), 2,20 (с, 6H).

МС (EI) для C₃₀H₂₆N₄O₂: 475,3 (МН⁺).

Приклад 172

4-({4-[4-(Диметиламіно)феніл]хіназолін-2-іл}аміно)-N-(2,6-диметилфеніл)бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,14 (с, 1H), 9,67 (с, 1H), 8,17 (д, 2H), 8,04-8,00 (м, 3H), 7,84-7,70 (м, 4H), 7,40 (т, 1H), 7,12 (с, 3H), 6,90 (д, 2H), 3,05 (с, 6H), 2,20 (с, 6H).

МС (EI) для C₃₁H₂₉N₅O: 488,3 (МН⁺).

Приклад 173

3-{2-[4-({4-[2,6-Диметилфеніл]аміно]карбоніл}феніл)аміно]хіназолін-4-іл}-N,N-диметилбензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,33 (с, 1H), 9,62 (с, 1H), 8,18 (д, 2H), 8,02 (д, 2H), 7,90-7,80 (м, 5H), 7,72-7,65 (м, 2H), 7,42 (т, 1H), 7,12 (с, 3H), 3,30 (с, 3H), 3,00 (с, 3H), 2,20 (с, 6H).

МС (EI) для C₃₂H₂₉N₅O₂: 516,4 (МН⁺).

Приклад 174

4-({4-[4-(Амінокарбоніл)феніл]хіназолін-2-іл}аміно)-N-(2,6-диметилфеніл)бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,36 (с, 1H), 9,65 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,17 (д, 2H), 8,13 (д, 2H), 8,02 (д, 2H), 7,91-7,82 (м, 5H), 7,58 (с, 1H), 7,42 (т, 1H), 7,22 (с, 3H), 2,20 (с, 6H).

МС (EI) для C₃₀H₂₅N₅O₂: 488,3 (МН⁺).

Приклад 175

N-(2,6-диметилфеніл)-4-({4-[3-(морфолін-4-ілметил)феніл]хіназолін-2-іл}аміно)бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,30 (с, 1H), 9,68 (с, 1H), 8,18 (д, 2H), 8,02 (д, 2H), 7,90-7,88 (м, 3H), 7,73-7,63 (м, 2H), 7,62-7,54 (м, 2H), 7,40 (т, 1H), 7,12 (с, 3H), 3,60 (м, 6H), 2,42 (т, 4H), 2,20 (с, 6H).

МС (EI) для C₃₄H₃₃N₅O₂: 544,4 (МН⁺).

Приклад 176

4-({4-[3,5-Диметилізоксазол-4-іл]хіназолін-2-іл}аміно)-N-(2,6-диметилфеніл)бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,15 (с, 1H), 9,61 (с, 1H), 8,10 (д, 2H), 7,99 (д, 2H), 7,87 (м, 1H), 7,80 (д, 1H), 7,69 (д, 1H), 7,41 (м, 1H), 7,11 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,17 (с, 6H).

МС (EI) для C₂₈H₂₅N₅O₂: 464,3 (МН⁺).

Приклад 177

N-(2,6-диметилфеніл)-4-[(4-{3-[(4-метилпіперазин-1-іл)метил]феніл}хіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,30 (с, 1H), 9,62 (с, 1H), 8,18 (д, 2H), 8,00 (д, 2H), 7,90-7,80 (м, 3H), 7,72-7,65 (м, 2H), 7,60-7,53 (м, 2H), 7,40 (т, 1H), 7,12 (с, 3H), 3,61 (с, 2H), 3,34 (ушир.с, 2H), 2,44 (ушир.с, 6H), 2,20 (с, 9H).

МС (EI) для C₃₅H₃₆N₆O: 557,3 (МН⁺).

Приклад 178

4-[(4-{3-[(Диметиламіно)метил]феніл}хіназолін-2-іл)аміно]-N-(2,6-диметилфеніл)бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,32 (с, 1H), 9,61 (с, 1H), 8,18 (д, 2H), 8,00 (д, 2H), 7,90-7,80 (м, 3H), 7,72-7,65 (м, 2H), 7,60-7,52 (м, 2H), 7,41 (т, 1H), 7,12 (с, 3H), 3,53 (с, 2H), 2,21 (с, 6H), 2,19 (с, 6H).

МС (EI) для C₃₂H₃₁N₅O: 502,4 (МН⁺).

Приклад 179

N-(2,6-диметилфеніл)-4-({4-[4-(морфолін-4-ілметил)феніл]хіназолін-2-іл}аміно)бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,28 (с, 1H), 9,61 (с, 1H), 8,17 (д, 2H), 8,00 (д, 2H), 7,90-7,80 (м, 3H), 7,77 (д, 2H), 7,56 (д, 2H), 7,40 (т, 1H), 7,12 (с, 3H), 3,64-3,59 (м, 6H), 2,42 (т, 4H), 2,20 (с, 6H).

МС (EI) для C₃₄H₃₃N₅O₂: 544,3 (МН⁺).

Приклад 180

N-(2,6-диметилфеніл)-4-[(4-{4-[(4-метилпіперазин-1-іл)метил]феніл}хіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,29 (с, 1H), 9,62 (с, 1H), 8,17 (д, 2H), 8,01 (д, 2H), 7,90-7,80 (м, 3H), 7,75 (д, 2H), 7,54 (д, 2H), 7,40 (т, 1H), 7,12 (с, 3H), 3,59 (с, 2H), 2,50-2,30 (м, 8H), 2,20 (с, 6H), 2,16 (с, 3H).

МС (EI) для C₃₅H₃₆N₆O: 557,5 (МН⁺).

Приклад 181

4-[(4-{4-[(Диметиламіно)метил]феніл}хіназолін-2-іл)аміно]-N-(2,6-диметилфеніл)бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,30 (с, 1H), 9,62 (с, 1H), 8,17 (д, 2H), 8,02 (д, 2H), 7,90-7,80 (м, 3H), 7,75 (д, 2H), 7,54 (д, 2H), 7,40 (т, 1H), 7,12 (с, 3H), 3,53 (с, 2H), 2,21 (с, 6H), 2,19 (с, 6H).

МС (EI) для C₃₂H₃₁N₅O: 502,4 (МН⁺).

Приклад 182

N-(2,6-диметилфеніл)-4-[(4-{4-(метиламіно)феніл}хіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,10 (с, 1H), 9,61 (с, 1H), 8,18 (д, 2H), 8,05-7,98 (м, 3H), 7,83-7,74 (м, 2H), 7,68 (д, 2H), 7,39 (т, 1H), 7,12 (с, 3H), 6,73 (д, 2H), 6,38 (кв, 1H), 2,79 (д, 3H), 2,20 (с, 6H).

МС (EI) для C₃₀H₂₇N₅O: 474,2 (МН⁺).

Приклад 183

N-(2,6-диметилфеніл)-4-[(4-{4-[(2-метилпропіл)аміно]феніл}хіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,10 (с, 1H), 9,68 (с, 1H), 8,17 (д, 2H), 8,06-8,00 (м, 3H), 7,82-7,73 (м, 2H), 7,65 (д, 2H), 7,38 (т, 1H), 7,12 (с, 3H), 6,78 (д, 2H), 6,46 (т, 1H), 2,93 (т, 2H), 2,20 (с, 6H), 1,90 (м, 1H), 0,99 (д, 6H).

МС (EI) для C₃₃H₃₃N₅O: 516,2 (МН⁺).

Приклад 184

N-(2,6-диметилфеніл)-4-[(4-{4-[(1-метилетил)аміно]феніл}хіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,10 (с, 1H), 9,65 (с, 1H), 8,17 (д, 2H), 8,03 (т, 1H), 8,00 (д, 2H), 7,82-7,72 (м, 2H), 7,64 (д, 2H), 7,38 (т, 1H), 7,12 (с, 3H), 6,75 (д, 2H), 6,20 (д, 1H), 3,68 (м, 1H), 2,20 (с, 6H), 1,20 (д, 6H).

МС (EI) для C₃₂H₃₁N₅O: 502,3 (МН⁺).

Приклад 185

4-[(4-{4-[(3-(Диметиламіно)пропіл)аміно]феніл}хіназолін-2-іл)аміно]-N-(2,6-диметилфеніл)бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,10 (с, 1H), 9,61 (с, 1H), 8,17 (д, 2H), 8,05-7,98 (м, 3H), 7,82-7,73 (м, 2H), 7,65 (д, 2H), 7,38 (т, 1H), 7,12 (с, 3H), 6,75 (д, 2H), 6,36 (т, 1H), 3,14 (кв, 2H), 2,33 (т, 2H), 2,20 (с, 6H), 2,16 (с, 6H), 1,74 (с, 2H).

МС (EI) для C₃₄H₃₆N₆O: 545,3 (МН⁺).

Приклад 186

N-(2,6-диметилфеніл)-4-[(4-{4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)хіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,08 (с, 1H), 9,60 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,14 (д, 2H), 8,00 (д, 2H), 7,85 (м, 1H), 7,75 (д, 1H), 7,44 (т, 1H), 7,13 (с, 3H), 4,01 (с, 3H), 2,20 (с, 6H).

МС (EI) для C₂₇H₂₄N₆O: 449,3 (МН⁺).

Приклад 187

N-(2,6-диметилфеніл)-4-[(4-{4-[(3-(етилокси)пропіл)аміно]феніл}хіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,10 (с, 1H), 9,60 (с, 1H), 8,18 (д, 2H), 8,05-7,98 (м, 3H), 7,82-7,73 (м, 2H), 7,67 (д, 2H), 7,48 (т, 1H), 7,22 (с, 3H), 6,76 (д, 2H), 6,32 (т, 1H), 3,50 (т, 2H), 3,44 (кв, 2H), 3,18 (кв, 2H), 2,20 (с, 6H), 1,83 (с, 2H), 1,14 (т, 3H).

МС (EI) для C₃₄H₃₅N₅O₂: 546,4 (МН⁺).

Приклад 188

4-[(4-{4-Фторфеніл}хіназолін-2-іл)аміно]-N-[2-метил-5-(морфолін-4-ілметил)феніл]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,34 (с, 1H), 9,71 (с, 1H), 8,17 (д, 2H), 8,00 (д, 2H), 7,91-7,83 (м, 6H), 7,50-7,31 (м, 4H), 7,31 (с, 1H), 7,23 (д, 1H), 7,08 (д, 1H), 3,57 (т, 4H), 3,44 (с, 2H), 2,36 (ушир.с, 4H), 2,23 (с, 3H).

МС (EI) для C₃₃H₃₀FN₅O₂: 548,3 (МН⁺).

Приклад 189

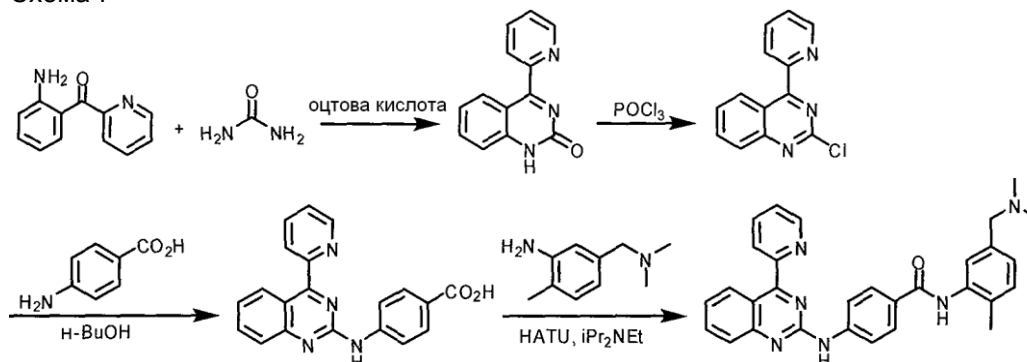
N-[5-(амінометил)-2-метилфеніл]-4-[(4-{4-(4-хлорфеніл)хіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,36 (с, 1H), 9,72 (с, 1H), 8,16 (м, 2H), 7,98 (м, 2H), 7,88 (м, 1H), 7,84 (м, 4H), 7,72 (м, 2H), 7,42 (м, 1H), 7,32 (ушир.с, 1H), 7,20 (м, 1H), 7,12 (м, 1H), 3,70 (с, 2H), 2,22 (с, 3H).

МС (EI) для $C_{29}H_{24}ClN_5O$: 495,0 (MH^+).

Приклад 190

Схема 7



N-{5-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл}-4-[(4-піридин-2-іл)хіназолін-2-іл]амінобензамід

Розчин 2-амінофеніл-2-піридилкетону (0,95 г, 4,8 ммоль), сечовини (500 мг, 8,3 ммоль) і оцтової кислоти (10 мл) перемішують при температурі 110°C протягом 18 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і фільтрують. Тверду речовину промивають водою і сушать при зниженому тиску, одержуючи 4-(піридин-2-іл)хіназолін-2(1H)-он у вигляді жовтої твердої речовини (0,83 г, вихід 78%), яку розчиняють в оксихлориді фосфору (3 мл) і суміш перемішують при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 30 хвилин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і повільно виливають в суміш лід/вода. Суміш фільтрують і тверду речовину сушать при зниженому тиску, одержуючи 2-хлор-4-(піридин-2-іл)хіназолін у вигляді не зовсім білої твердої речовини (56 мг, вихід 6%).

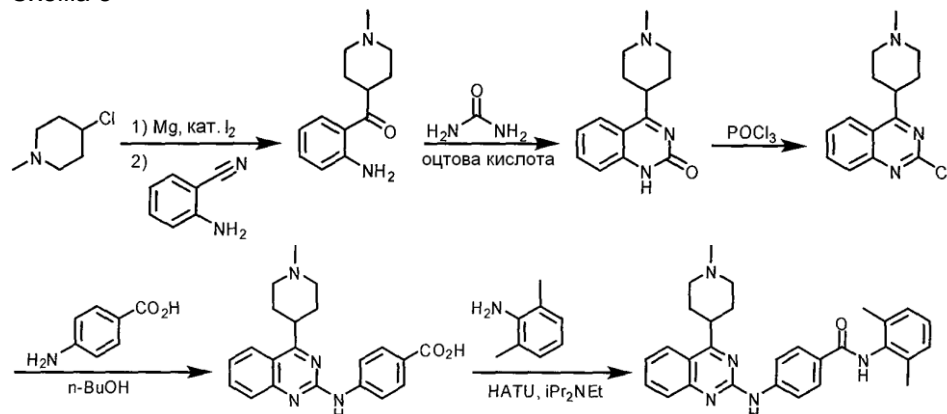
До розчину 2-хлор-4-(піридин-2-іл)хіназоліну (60 мг, 0,25 ммоль) в бутанолі додають 4-амінобензойну кислоту (36 мг, 0,26 ммоль) і перемішувану суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 20 хвилин, потім реакційну суміш охолоджують і розчинник видаляють на роторному випарнику. Залишок повторно розчиняють в диметилформаміді (20 мл) і до розчину додають 5-((диметиламіно)метил)-2-метиланілін (50 мг, 0,30 ммоль), HATU (170 мг, 0,45 ммоль) і основу Хеніга (150 мкл, 0,87 ммоль). Перемішувану суміш нагрівають при температурі 70°C протягом 18 годин, потім розбавляють етилацетатом і розчин екстрагують 10%-ним водним розчином хлориду літію і 1н. хлористоводневою кислотою. Об'єднані кислі промивальні розчини підлюговують насиченим розчином бікарбонату натрію і екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти потім сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують на роторному випарнику. Сполуку очищують препаративною ВЕРХ з оберненою фазою, одержуючи N-{5-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл}-4-[(4-піридин-2-іл)хіназолін-2-іл]амінобензамід, у вигляді жовтої твердої речовини (39 мг, вихід 16%).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 11,30 (с, 1H), 10,30 (с, 1H), 9,68 (с, 1H), 8,84-8,83 (м, 1H), 8,49-8,47 (д, 1H), 8,16-8,09 (м, 3H), 8,16-8,09 (м, 2H), 7,99-7,97 (м, 2H), 7,43-7,39 (м, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,21 (д, 2H), 7,07 (д, 1H), 3,43 (ушир.с, 2H), 2,22 (с, 6H), 2,20 (с, 3H).

МС (EI) для $C_{30}H_{28}N_6O$: 489,3 (MH^+).

Приклад 191

Схема 8



N-(2,6-диметилфеніл)-4-[(4-(1-метилпіперидин-4-іл)хіназолін-2-іл)аміно]бензамід

До суспензії магнію (1,8 г, 74 ммоль) в безводному ТГФ (50 мл), у висушеній шляхом обробки полум'ям круглодонній колбі, в атмосфері азоту, додають 4-хлор-1-метилпіперидин (9,0

г, 68 ммоль). Додають кристал йоду і каталітичну кількість циклогексилмагнійхлориду і суміш кип'яють із зворотним холодильником протягом 2 годин. Утворюється осад сірого кольору, який видаляють фільтруванням у вакуумі, в атмосфері азоту. До фільтрату додають розчин 2-амінобензонітрилу (1,6 г, 14 ммоль) в безводному ТГФ (15 мл). Перемішувану суміш нагрівають при температурі 45°C протягом 2 годин. Додають лід і реакцію гасять 1М сірчаною кислотою. Суміш екстрагують етилацетатом і кислий водний шар потім нейтралізують 1н. розчином гідроксиду натрію, концентрують на роторному випарнику і екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують, одержуючи (2-амінофеніл)(1-метилпіперидин-4-іл)метанон, у вигляді масла жовтого кольору (1,0 г, вихід 7%).

Перемишувану суміш (2-амінофеніл)(1-метилпіперидин-4-іл)метанону (1,10 г, 4,58 ммоль), сечовини (550 мг, 9,17 ммоль) і оцтової кислоти (15 мл) нагрівають протягом ночі. Суміш охолоджують до кімнатної температури, нейтралізують 1н. розчином гідроксиду натрію і концентрують до об'єму ~10 мл на роторному випарнику. Водний залишок екстрагують етилацетатом і об'єднані органічні шари сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують на роторному випарнику, одержуючи 4-(1-метилпіперидин-4-іл)хіназолін-2(1H)-он у вигляді жовтої твердої речовини (1,10 г, вихід 97%).

Перемишувану суміш 4-(1-метилпіперидин-4-іл)хіназолін-2(1H)-ону (500 мг, 2,29 ммоль) і оксихлориду фосфору (5 мл, 56 ммоль) кип'яють із зворотним холодильником протягом 3 годин. Потім реакційну суміш концентрують на роторному випарнику і обробляють сумішшю лід/вода. Водну суміш потім екстрагують етилацетатом і об'єднані органічні екстракти сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують на роторному випарнику. Залишок обробляють 4-амінобензойною кислотою (534 мг, 3,90 ммоль), триетиламіном (660 мкл, 4,58 ммоль) і н-бутанолом (5 мл) і суміш нагрівають при температурі 140°C протягом 25 хвилин. Суміш охолоджують і розчинник видаляють на роторному випарнику. Одержану сполуку потім обробляють НАТУ (1,63 г, 4,29 ммоль) і основою Хеніга (1,1 мл, 6,3 ммоль) в диметилформаміді (10 мл) і суміш перемишують доти, поки вона не стане гомогенною. До одержаної суміші додають 2,6-диметиланілін (620 мг, 5,12 ммоль) і реакційну суміш нагрівають при температурі 50°C протягом ночі. Суміш охолоджують до кімнатної температури, розбавляють водою і екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивають 1н. розчином бікарбонату натрію і 5%-ним водним розчином хлориду літію, потім екстрагують 1н. хлористоводневою кислотою. Об'єднані кислоти промивальні розчини нейтралізували 1н. розчином гідроксиду натрію і екстрагують дихлорметаном. Об'єднані органічні екстракти сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують на роторному випарнику. Шляхом очищення одержаної речовини препаративною ВЕРХ з оберненою фазою одержують N-(2,6-диметилфеніл)-4-[[4-(1-метилпіперидин-4-іл)хіназолін-2-іл]аміно]бензамід у вигляді білої твердої речовини (19,7 мг, вихід 2%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,02-7,95 (м, 5H), 7,85-7,72 (м, 3H), 7,44-7,32 (м, 2H), 7,18-7,08 (м, 3H), 4,20-3,65 (ушир.с, 3H), 3,55-3,45 (м, 1H), 3,20 (д, 2H), 2,44 (с, 3H), 2,39-2,18 (м, 10H), 2,07 (с, 2H), 1,99 (д, 2H).

МС (EI) для C₂₉H₃₁N₅O: 466,0 (MH⁺).

Приклади 192-224

Використовуючи методики, описані на схемі 8, одержують наступні сполуки.

Приклад 192

4-[(6-Хлор-4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]-N-(2-метилфеніл)бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,45 (с, 1H), 9,73 (с, 1H), 8,16 (д, 2H), 8,00 (д, 2H), 7,90-7,79 (м, 5H), 7,63 (м, 5H), 7,38-7,16 (м, 5H), 2,25 (с, 3H).

МС (EI) для C₂₈H₂₁ClN₄O: 465,2 (MH⁺).

Приклад 193

N-(2,6-диметилфеніл)-4-[(6-метил-4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,23 (с, 1H), 9,60 (с, 1H), 8,16 (д, 2H), 8,01 (д, 2H), 7,79-7,75 (м, 4H), 7,64 (м, 4H), 7,13 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 2,20 (с, 6H).

МС (EI) для C₃₀H₂₆N₄O: 459,2 (MH⁺).

Приклад 194

4-[[6,7-Біс(метилокси)-4-фенілхіназолін-2-іл]аміно]-N-(2,6-диметилфеніл)бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,05 (с, 1H), 9,57 (с, 1H), 8,14 (д, 2H), 7,97 (д, 2H), 7,83 (м, 3H), 7,63 (м, 3H), 7,24 (с, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,13 (с, 3H), 4,01 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 2,19 (с, 6H).

МС (EI) для C₃₁H₂₈N₄O₃: 505,2 (MH⁺).

Приклад 195

4-[(6-Хлор-4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]-N-метил-N-фенілбензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,23 (с, 1H), 7,86 (м, 3H), 7,80 (м, 1H), 7,74 (м, 3H), 7,62 (м, 3H), 7,29 (т, 2H), 7,23 (д, 2H), 7,18 (д, 3H), 3,38 (с, 3H).

МС (EI) для C₂₈H₂₁ClN₄O: 465,0 (МН⁺).

Приклад 196

5 4-[(6-Хлор-4-фенілхіназолін-2-іл)(метил)аміно]-N-(2,6-диметилфеніл)бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,76 (с, 1H), 8,03 (д, 2H), 7,82 (дд, 1H), 7,75 (д, 1H), 7,72 (м, 3H), 7,66 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,61 (м, 3H), 7,13 (с, 3H), 3,69 (с, 3H), 2,19 (с, 6H).

МС (EI) для C₃₀H₂₅ClN₄O: 493,1 (МН⁺).

Приклад 197

10 4-[(6-Хлор-4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]-N-циклопропілбензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,40 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,06 (д, 2H), 7,90-7,75 (м, 7H), 7,66-7,64 (м, 3H), 2,84 (кв, 1H), 0,71-0,67 (м, 2H), 0,57-0,55 (м, 2H).

МС (EI) для C₂₄H₁₉ClN₄O: 415 (МН⁺).

Приклад 198

15 4-[(6-Хлор-4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]-N-[2-(піролідин-1-ілметил)феніл]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,80 (с, 1H), 10,47 (с, 1H), 8,36 (д, 1H), 8,19 (д, 2H), 7,92-7,78 (м, 8H), 7,65 (м, 3H), 7,32 (т, 1H), 7,25 (д, 2H), 7,02 (т, 1H), 3,84 (с, 2H), 2,58 (с, 4H), 1,85 (с, 4H).

МС (EI) для C₃₂H₂₈ClN₅O: 534,2 (МН⁺).

Приклад 199

20 4-[(6-Хлор-4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]-N-[2-(морфолін-4-ілметил)феніл]-бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,24 (с, 1H), 10,49 (с, 1H), 8,33 (д, 1H), 8,20 (д, 2H), 7,97-7,78 (м, 7H), 7,66 (м, 3H), 7,33 (с, 1H), 7,26 (д, 1H), 7,05 (т, 1H), 3,73 (с, 2H), 3,66 (т, 4H), 2,48 (ушир.с, 4H).

МС (EI) для C₃₂H₂₈ClN₅O₂: 550,2 (МН⁺).

25 Приклад 200

4-[(6-Хлор-4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]-N-(2-морфолін-4-ілфеніл)бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,51 (с, 1H), 9,54 (с, 1H), 8,21 (м, 3H), 7,98 (д, 2H), 7,90 (с, 2H), 7,82-7,77 (м, 3H), 7,66 (м, 3H), 7,32 (д, 1H), 7,18 (м, 2H), 3,82 (т, 4H), 2,88 (т, 4H).

МС (EI) для C₃₁H₂₆ClN₅O₂: 534,3 (МН⁺).

30 Приклад 201

4-[(6-Хлор-4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]-N-(2-фторфеніл)бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,47 (с, 1H), 9,95 (с, 1H), 8,17 (д, 2H), 8,01 (с, 2H), 7,92 (м, 1H), 7,86-7,77 (м, 3H), 7,67-7,60 (м, 4H), 7,32-7,20 (м, 3H).

МС (EI) для C₂₇H₁₈ClFN₄O: 469,1 (МН⁺).

35 Приклад 202

N-{1-[(2,6-дихлорфеніл)ацетил]піперидин-4-іл}-4-фенілхіназолін-2-амін

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,70 (м, 5H), 7,60 (м, 5H), 7,45 (д, 1H), 7,18 (м, 1H), 4,25 (м, 2H), 4,15 (т, 1H), 4,02 (д, 2H), 3,45 (м, 1H), 2,90 (т, 1H), 2,05 (д, 1H), 2,00 (д, 1H), 1,65 (м, 1H), 1,45 (м, 1H).

40 МС (EI) для C₂₇H₂₄Cl₂N₄O: 491,1 (МН⁺).

Приклад 203

N-(2,6-диметилфеніл)-4-[[6-(4-метилпіперазин-1-іл)-4-фенілхіназолін-2-іл]аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,15 (с, 1H), 9,65 (ушир.с, 1H), 9,58 (с, 1H), 8,13 (д, 2H), 8,00 (д, 2H), 7,84-7,78 (м, 4H), 7,65-7,62 (м, 3H), 7,15-7,13 (м, 4H), 3,81 (д, 2H), 3,25 (д, 2H), 3,18 (м, 2H), 2,94 (м, 2H), 2,86 (с, 3H), 2,19 (с, 3H).

45 МС (EI) для C₃₄H₃₄N₆O·C₂H₃O₂: 541,4 (МН⁺).

Приклад 204

4-[(6-Хлор-4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]-N-{3-[(диметиламіно)метил]феніл}бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,46 (с, 2), 10,16 (с, 1H), 8,17 (д, 2H), 8,00 (д, 2H), 7,92-7,80 (м, 6H), 7,72-7,65 (м, 4H), 7,37 (т, 1H), 7,11 (д, 1H), 3,79 (с, 2H), 2,44 (с, 6H).

50 МС (EI) для C₃₀H₂₆ClN₅O: 508,2 (МН⁺).

Приклад 205

4-[(6-Хлор-4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]-N-(4-метилпіролідин-3-іл)бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,36 (с, 1H), 8,20 (д, 1H), 8,08 (д, 2H), 7,87-7,75 (м, 7H), 7,65 (м, 3H), 3,91 (м, 1H), 3,09 (м, 2H), 2,66 (м, 1H), 2,38 (кв, 1H), 2,09 (м, 1H), 1,03 (д, 3H).

55 МС (EI) для C₂₆H₂₄ClN₅O: 458,2 (МН⁺).

Приклад 206

N-(2-амінофеніл)-4-[(6-хлор-4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,40 (с, 1H), 9,99 (с, 1H), 8,18-8,16 (д, 2H), 8,07-7,99 (м, 3H), 7,91-7,99 (м, 4H), 7,67-7,66 (м, 3H), 7,36 (д, 1H), 7,19-7,10 (м, 2H), 7,03-7,01 (м, 1H).

60

МС (EI) для $C_{27}H_{20}ClN_5O$: 466 (MH^+).

Приклад 207

N-(2,6-диметилфеніл)-4-[[7-(метилокси)-4-фенілхіназолін-2-іл]аміно]бензамід

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 10,20 (с, 1H), 9,60 (с, 1H), 8,17 (д, 2H), 8,00 (д, 2H), 7,78-7,70 (м, 3H), 7,64-7,58 (м, 3H), 7,20 (д, 1H), 7,12 (с, 3H), 7,02 (дд, 1H), 3,97 (с, 3H), 2,20 (с, 6H).

МС (EI) для $C_{30}H_{26}N_4O_2$: 475,2 (MH^+).

Приклад 208

N-(2,6-диметилфеніл)-4-[(7-гідрокси-4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 10,10 (с, 1H), 9,59 (с, 1H), 8,12 (д, 2H), 7,98 (д, 2H), 7,76-7,68 (м, 3H), 7,62-7,58 (м, 3H), 7,12 (с, 3H), 7,02 (д, 1H), 6,92 (д, 1H), 2,19 (с, 6H).

МС (EI) для $C_{29}H_{24}N_4O_2$: 461,4 (MH^+).

Приклад 209

N-(2,6-диметилфеніл)-4-({7-[(3-морфолін-4-ілпропіл)окси]-4-фенілхіназолін-2-іл}аміно)бензамід

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 10,18 (с, 1H), 9,60 (с, 1H), 8,16 (д, 2H), 8,00 (д, 2H), 7,78-7,70 (м, 3H), 7,64-7,59 (м, 3H), 7,18 (д, 1H), 7,12 (с, 3H), 7,00 (д, 1H), 4,23 (т, 2H), 3,59 (т, 4H), 2,45 (т, 2H), 2,38 (т, 4H), 2,20 (с, 6H), 1,96 (м, 2H).

МС (EI) для $C_{36}H_{37}N_5O_3$: 588,3 (MH^+).

Приклад 210

4-[(6-Хлор-4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]-N-(2-етилфеніл)бензамід

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 10,40 (с, 1H), 9,73 (с, 1H), 8,14 (д, 2H), 7,99 (д, 2H), 7,91-7,77 (м, 5H), 7,68-7,76 (м, 3H), 7,33-7,29 (м, 2H), 7,25-7,21 (м, 2H), 2,64 (кв, 2H), 1,41 (т, 3H).

МС (EI) для $C_{29}H_{23}ClN_4O$: 479,0 (MH^+).

Приклад 211

N-(2-хлорфеніл)-4-[(6-хлор-4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 10,50 (с, 1H), 9,87 (с, 1H), 8,16 (д, 2H), 8,00 (д, 2H), 7,92-7,86 (м, 2H), 7,82-7,77 (м, 3H), 7,67-7,63 (м, 4H), 7,56 (дд, 1H), 7,42-7,38 (м, 1H), 7,31-7,27 (м, 1H).

МС (EI) для $C_{27}H_{18}Cl_2N_4O$: 487,1 (MH^+).

Приклад 212

4-[(6-Хлор-4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]-N-{5-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл}бензамід

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 10,44 (с, 1H), 9,71 (с, 1H), 8,15 (д, 2H), 8,00 (д, 2H), 7,91-7,63 (м, 8H), 7,31 (с, 1H), 7,21 (д, 2H), 7,07 (д, 1H), 3,36 (с, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,15 (с, 6H).

МС (EI) для $C_{31}H_{28}ClN_5O$: 523,0 (MH^+).

Приклад 213

N-{5-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл}-4-[[4-(1-метилетил)хіназолін-2-іл]аміно]бензамід

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 9,98 (с, 1H), 9,68 (с, 1H), 8,18 (д, 1H), 8,13 (д, 2H), 7,96 (д, 2H), 7,80 (м, 1H), 7,70 (д, 1H), 7,38 (м, 2H), 7,24 (м, 1H), 7,11 (д, 1H), 3,95 (м, 1H), 3,32 (с, 2H), 2,30 (с, 6H), 2,23 (с, 3H), 1,37 (д, 6H).

МС (EI) для $C_{28}H_{31}N_5O$: 454,4 (MH^+).

Приклад 214

N-(2,6-диметилфеніл)-4-[[4-(1-метилетил)хіназолін-2-іл]аміно]бензамід

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 9,96 (с, 1H), 9,58 (с, 1H), 8,17 (д, 1H), 8,12 (д, 2H), 7,97 (д, 2H), 7,80 (м, 1H), 7,71 (м, 1H), 7,40 (м, 1H), 7,11 (с, 3H), 3,93 (м, 1H), 2,16 (с, 6H), 1,36 (д, 6H).

МС (EI) для $C_{26}H_{26}N_4O$: 411,4 (MH^+).

Приклад 215

4-[(4-Циклопропілхіназолін-2-іл)аміно]-N-(2,6-диметилфеніл)бензамід

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,27 (д, 1H), 8,06-7,96 (м, 4H), 7,79-7,68 (м, 2H), 7,42-7,37 (м, 1H), 7,13 (с, 3H), 2,90-2,82 (м, 1H), 2,27 (с, 6H), 1,41-1,36 (м, 2H), 1,26-1,20 (м, 2H).

МС (EI) для $C_{26}H_{24}N_4O$: 409,0 (MH^+).

Приклад 216

N-(2,6-диметилфеніл)-4-[(4-метилхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,03-7,91 (м, 5H), 7,83-7,73 (м, 2H), 7,52 (с, 1H), 7,42-7,31 (м, 2H), 7,18-7,10 (м, 3H), 2,96 (с, 3H), 3,30 (с, 6H).

МС (EI) для $C_{24}H_{22}N_4O$: 383,0 (MH^+).

Приклад 217

N-[2-метил-5-(морфолін-4-ілметил)феніл]-4-[(4-метилхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,47 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,09-7,88 (м, 5H), 7,86-7,77 (м, 2H), 7,62-7,53 (м, 1H), 7,48-7,37 (м, 1H), 7,33 (д, 1H), 7,27 (с, 1H), 4,27 (ушир.с, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,94 (ушир.с, 2H), 3,31 (ушир.с, 2H), 2,91 (м, 5H), 2,39 (с, 3H).

МС (EI) для $C_{28}H_{29}N_5O_2$: 468,4 (MH^+).

Приклад 218

4-[(6-Хлор-4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]-N-[2-метил-5-(морфолін-4-ілметил)феніл]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,45 (с, 1H), 9,72 (с, 1H), 8,16-8,14 (д, 2H), 8,00-7,98 (д, 2H), 7,92-7,89 (м, 2H), 7,88-7,77 (м, 3H), 7,68-7,65 (м, 3H), 7,31 (с, 1H), 7,23-7,21 (д, 1H), 7,10-7,08 (д, 1H), 3,58-3,56 (т, 4H), 3,44 (с, 2H), 2,36 (м, 4H), 2,22 (с, 3H).

МС (EI) для C₃₃H₃₀ClN₅O₂: 564,0 (MH⁺).

Приклад 219

4-[(4-Етилхіназолін-2-іл)аміно]-N-[2-метил-5-(морфолін-4-ілметил)феніл]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,13-8,06 (м, 3H), 7,97 (д, 2H), 7,79-7,71 (м, 2H), 7,42-7,35 (м, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,27 (д, 1H), 7,18 (д, 1H), 3,69 (т, 4H), 3,55 (с, 2H), 3,30-3,23 (м, 2H), 2,51 (ушир.с, 4H), 2,30 (с, 3H), 1,48-1,42 (дт, 3H).

МС (EI) для C₂₉H₃₁N₅O₂: 482,0 (MH⁺).

Приклад 220

4-[(4-Циклопропілхіназолін-2-іл)аміно]-N-[2-метил-5-(морфолін-4-ілметил)феніл]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,30 (д, 1H), 8,10-7,93 (м, 4H), 7,80-7,70 (м, 2H), 7,44-7,38 (м, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,27 (д, 1H), 7,19 (д, 1H), 3,69 (т, 4H), 3,54 (с, 2H), 2,92-2,85 (м, 1H), 2,50 (ушир.с, 4H), 2,30 (с, 3H), 1,42-1,37 (м, 2H), 1,27-1,21 (м, 2H).

МС (EI) для C₃₀H₃₁N₅O₂: 494,0 (MH⁺).

Приклад 221

4-[[4-(1-Метилетил)хіназолін-2-іл]аміно]-N-[2-метил-5-(морфолін-4-ілметил)феніл]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,06-7,89 (м, 6H), 7,83-7,65 (м, 3H), 7,51 (с, 1H), 7,41-7,34 (т, 1H), 7,19 (д, 1H), 7,10 (д, 1H), 3,92-3,81 (м, 1H), 3,77-3,66 (м, 4H), 3,53 (с, 3H), 2,59-2,42 (м, 4H), 2,35 (с, 3H), 1,47-1,39 (м, 6H).

МС (EI) для C₃₀H₃₃N₅O₂: 496,0 (MH⁺).

Приклад 222

4-[[4-(1-Метилетил)хіназолін-2-іл]аміно]-N-(2-метил-5-[[метил(фенілметил)аміно]метил]феніл)бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,06-7,88 (м, 6H), 7,83-7,73 (м, 2H), 7,66 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,42-7,29 (м, 5H), 7,25-7,13 (м, 2H), 3,92-3,81 (м, 1H), 3,66-3,45 (м, 4H), 2,35 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 1,48-1,41 (м, 4H).

МС (EI) для C₃₄H₃₅N₅O: 530,0 (MH⁺).

Приклад 223

N-(2-метил-5-[[метил(фенілметил)аміно]метил]феніл)-4-[(4-метилхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,16 (с, 1H), 9,70 (с, 1H), 8,17-8,14 (д, 2H), 8,13-8,10 (д, 1H), 8,00-7,97 (д, 2H), 7,85-7,81 (т, 1H), 7,74-7,72 (д, 1H), 7,45-7,41 (т, 1H), 7,38-7,31 (м, 3H), 7,29-7,22 (м, 2H), 7,15-7,13 (д, 1H), 3,50 (с, 2H), 3,48 (с, 2H), 2,86 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 2,09 (с, 3H).

МС (EI) для C₃₂H₃₁N₅O: 502,0 (MH⁺).

Приклад 224

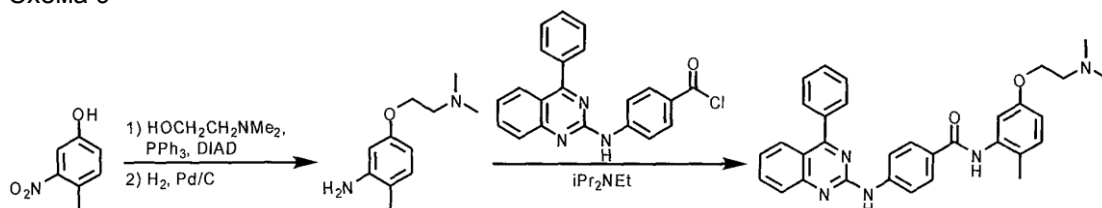
4-[(4-Етилхіназолін-2-іл)аміно]-N-(2-метил-5-[[метил(фенілметил)аміно]метил]феніл)бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,10 (с, 1H), 9,70 (с, 1H), 8,20-8,10 (м, 3H), 8,00-7,95 (д, 2H), 7,85-7,70 (м, 2H), 7,46-7,10 (м, 9H), 3,49 (д, 4H), 3,30-3,21 (кв, 2H), 2,23 (с, 3H), 2,08 (с, 3H), 1,38 (т, 3H).

МС (EI) для C₃₃H₃₃N₅O: 516,3 (MH⁺).

Приклад 225

Схема 9



N-(5-[[2-(диметиламіно)етил]окси]-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

До розчину 4-метил-3-нітрофенолу (250 мг, 1,6 ммоль) в дихлорметані (50 мл) додають трифенілфосфін (542 мг, 2,45 ммоль), N,N-диметилетаноламін (246 мкл, 2,45 ммоль) і діізопропілазодикарбоксилат (475 мкл, 2,45 ммоль) і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 1 години. Розчин концентрують на роторному випарнику і очищують колонковою флеш-хроматографією, одержуючи жовту тверду речовину

(286 мг, вихід 80%). Одержану речовину розчиняють в етанолі (50 мл) і вводять в посудину для гідрування з 5%-ним паладієм-на-вуглецї (100 мг) і краплею концентрованої хлористоводневої кислоти. Реакційну суміш струшують в апараті Парра в атмосфері водню (~45 ч/млн.) протягом 1 години, потім фільтрують через целїт і промивають метанолом. Розчинник видаляють на роторному випарнику, одержуючи 5-(2-(диметиламіно)етокси)-2-метиланілін (262 мг, вихід 100%), який використовують без подальшого очищення. Одержану речовину розчиняють в тетрагідрофурані (100 мл) і додають основу Хеніга (300 мкл, 1,7 ммоль) і 4-(4-фенілхіназолін-2-іламіно)бензоїлхлорид (530 мг, 1,48 ммоль, див. вище). Одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі, потім концентрують на роторному випарнику і очищають препаративною ВЕРХ з оберненою фазою, одержуючи N-(5-[[2-(диметиламіно)етил]окси]-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід у вигляді жовтої твердої речовини (76 мг, вихід 11%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,32 (с, 1H), 9,63 (с, 1H), 8,18 (д, 2H), 7,79 (д, 2H), 7,90-7,79 (м, 5H), 7,66-7,63 (м, 3H), 7,43-7,40 (м, 1H), 7,18 (д, 1H), 7,06 (д, 1H), 6,79 (м, 1H), 4,10 (т, 2H), 2,86 (ушир.с, 2H), 2,39 (с, 6H), 2,19 (с, 3H).

МС (EI) для $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2$: 518,4 (MH^+).

Використовуючи методики, описані на схемі 9, одержують наступні сполуки.

Приклад 226

N-{2-метил-5-[(3-морфолін-4-ілпропіл)окси]феніл}-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,32 (с, 1H), 9,62 (с, 1H), 8,18 (д, 2H), 7,99 (д, 2H), 7,90-7,78 (м, 5H), 7,65 (м, 3H), 7,42 (м, 1H), 7,17 (д, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,75 (м, 1H), 4,00 (т, 2H), 3,58 (ушир.с, 4H), 2,49 (ушир.с, 4H), 1,89 (ушир.с, 2H).

МС (EI) для $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3$: 574,3 (MH^+).

Приклад 227

N-(3-{[2-(Диметиламіно)етил]окси}-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,32 (с, 1H), 9,76 (с, 1H), 8,18 (д, 2H), 8,00 (д, 2H), 7,90-7,79 (м, 5H), 7,64 (м, 3H), 7,43-7,39 (м, 1H), 7,16 (т, 1H), 6,96 (д, 1H), 6,90 (д, 1H), 4,08 (т, 2H), 2,69 (т, 2H), 2,26 (с, 6H), 2,07 (с, 3H).

МС (EI) для $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2$: 518,4 (MH^+).

Приклад 228

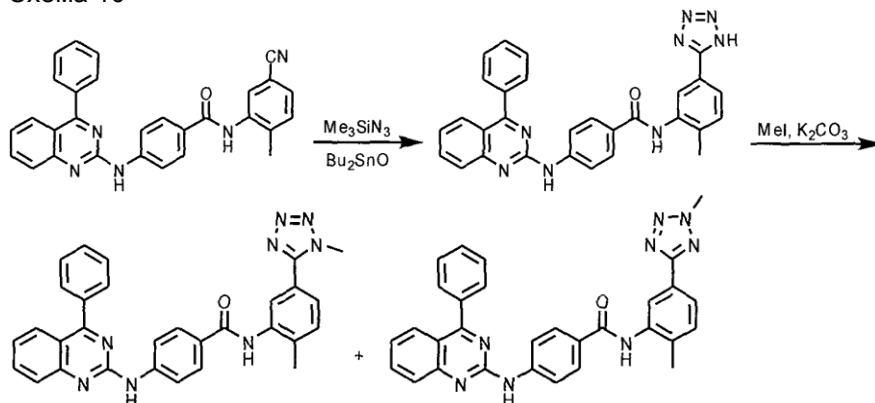
N-{2-метил-5-[(2-морфолін-4-ілетил)окси]феніл}-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,31 (с, 1H), 9,62 (с, 1H), 8,16 (д, 2H), 7,97 (д, 2H), 7,88-7,76 (м, 5H), 7,63-7,61 (м, 3H), 7,40 (м, 1H), 7,15 (д, 1H), 7,02 (ушир.с, 1H), 6,76 (д, 1H), 4,05 (ушир.с, 2H), 3,57 (ушир.с, 4H), 2,67 (ушир.с, 2H), 2,46 (ушир.с, 2H), 2,16 (с, 3H).

МС (EI) для $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_3$: 560,3 (MH^+).

Приклад 229

Схема 10



N-[2-метил-5-(1H-тетразол-5-іл)феніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

Суміш N-(5-ціано-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензаміду (273 мг, 0,600 ммоль), одержаного, як описано в прикладі 10, триметилсилілазиду (160 мкл, 1,2 ммоль) і дибутилоловооксиду (36 мг, 0,060 ммоль) в диметоксіетані (6 мл) піддають взаємодії в мікрохвильовому реакторі (температура 120°C, тиск 100 фунт/кв.дюйм, 2). Потім реакційну суміш концентрують на роторному випарнику і залишок очищають препаративною ВЕРХ з оберненою фазою, одержуючи N-[2-метил-5-(1H-тетразол-5-іл)феніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід (242 мг, вихід 81%) у вигляді жовтої твердої речовини.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,36 (с, 1H), 9,91 (с, 1H), 8,20 (д, 2H), 8,13 (д, 1H), 8,03 (д, 2H), 7,91-7,79 (м, 5H), 7,67-7,63 (м, 3H), 7,53 (д, 1H), 7,42 (ддд, 1H), 2,36 (с, 3H).

МС (EI) для $C_{29}H_{22}N_8O$: 499,3 (MH^+).

N-[2-метил-5-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)феніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

До перемішаного розчину N-[2-метил-5-(1H-тетразол-5-іл)феніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензаміду (100 мг, 0,20 ммоль) в диметилформаміді (2 мл) додають карбонат калію (83 мг, 0,60 ммоль) і метилйодид (100 мкл, 1,6 ммоль) і суміш залишають перемішуватися при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш очищають препаративною ВЕРХ з оберненою фазою, одержуючи N-[2-метил-5-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)феніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід (51 мг, вихід 50%).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 10,34 (с, 1H), 9,84 (с, 1H), 8,20 (д, 2H), 8,16 (д, 1H), 8,02 (д, 2H), 7,91-7,78 (м, 5H), 7,66-7,64 (м, 3H), 7,47 (д, 1H), 7,42 (ддд, 1H), 4,43 (с, 3H), 2,35 (с, 3H).

МС (EI) для $C_{30}H_{24}N_8O$: 513,3 (MH^+).

Приклад 231

N-[2-метил-5-(1-метил-1H-тетразол-5-іл)феніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

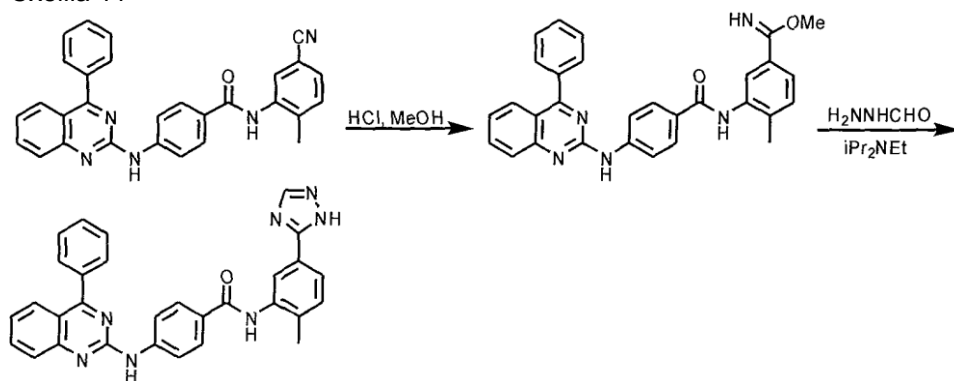
Одержують за аналогічною реакцією, як вказано вище; очищення ВЕРХ також приводить до N-[2-метил-5-(1-метил-1H-тетразол-5-іл)феніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензаміду (7,1 мг, вихід 7%).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 10,35 (с, 1H), 9,93 (с, 1H), 8,20 (д, 2H), 8,02 (д, 2H), 7,93 (д, 1H), 7,90-7,79 (м, 5H), 7,67-7,64 (м, 3H), 7,54 (д, 1H), 7,42 (ддд, 1H), 4,20 (с, 3H), 2,38 (с, 3H).

МС (EI) для $C_{30}H_{24}N_8O$: 513,2 (MH^+).

Приклад 232

Схема 11



Метил-4-метил-3-[(4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]феніл)карбоніл)-аміно]бензолкарбоксимідоат

Осушений газоподібний хлористий водень барботують через суспензію N-(5-ціано-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензаміду (273 мг, 0,60 ммоль), одержаного, як описано в прикладі 10, в абсолютному етанолі (5 мл) протягом 10 хвилин, колбу з'єднують з трубкою, що містить осушувач, і витримують в холодильнику протягом ночі. Реакційну суміш концентрують на роторному випарнику, одержуючи метил-4-метил-3-[(4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]феніл)карбоніл)аміно]бензолкарбоксимідоат у вигляді жовтої твердої речовини (311 мг, вихід 100%).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 11,90 (ушир.с, 1H), 11,20 (ушир.с, 1H), 10,40 (с, 1H), 9,95 (с, 1H), 8,20 (т, 2H), 8,03 (т, 2H), 7,87 (м, 3H), 7,82 (м, 3H), 7,65 (т, 3H), 7,43 (дт, 1H), 7,38 (д, 1H), 4,30 (с, 3H), 2,42 (с, 3H).

МС (EI) для $C_{30}H_{25}N_5O_2$: 488,1 (MH^+).

Приклад 233

N-[2-метил-5-(1H-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

Суміш метил-4-метил-3-[(4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]феніл)карбоніл)аміно]бензолкарбоксимідоату (50 мг, 0,10 ммоль), формілгідазину (30 мг, 0,5 ммоль) і основи Хеніга (17 мкл, 0,20 ммоль) в етанолі (2 мл) нагрівають при температурі 150°C в герметично закритій пробірці протягом ночі. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і концентрують на роторному випарнику. Залишок очищають препаративною ВЕРХ з оберненою фазою, одержуючи N-[2-метил-5-(1H-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід (10,9 мг, вихід 22%), у вигляді жовтої твердої речовини.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 10,34 (с, 1H), 9,84-9,82 (м, 2H), 8,62 (с, 1H), 8,19 (д, 2H), 8,06-7,99 (м, 3H), 7,90-7,78 (м, 5H), 7,66-7,63 (м, 3H), 7,42 (ддд, 1H), 7,36 (д, 1H), 2,36 (с, 3H).

МС (EI) для $C_{30}H_{23}N_7O$: 498,2 (MH^+).

Використовуючи методики, описані на схемі 11, одержують наступну сполуку.

Приклад 234

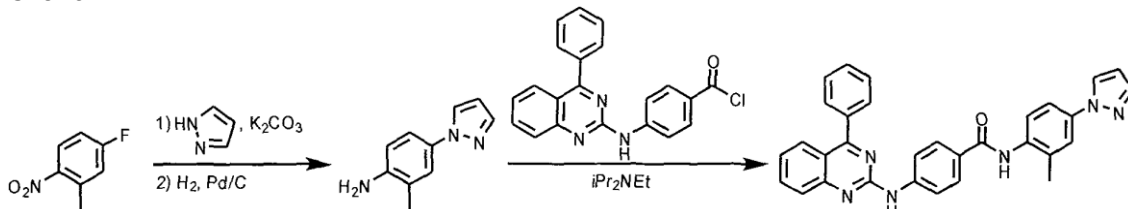
N-{5-[(діетиламіно)(іміно)метил]-2-метилфеніл}-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,08 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 8,01 (м, 2H), 7,88 (м, 2H), 7,84 (м, 2H), 7,64 (м, 4H), 7,65 (д, 1H), 7,46 (дт, 1H), 7,38 (м, 1H), 3,68 (кв, 2H), 3,45 (кв, 2H), 2,44 (с, 3H), 1,38 (т, 3H), 1,23 (т, 3H).

МС (EI) для C₃₃H₃₂N₆O: 529,2 (MH⁺).

Приклад 235

Схема 12



N-[2-метил-4-(1H-піразол-1-іл)феніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

До розчину 5-фтор-2-нітротолуолу (1,27 г, 8,20 ммоль) і піразолу (1,3 г, 19,3 ммоль) в диметилформаміді (32 мл) додають карбонат калію (1,3 г, 9,7 ммоль) і суміш нагрівають при температурі 100°C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджують, розбавляють водою і екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивають 10%-ним водним розчином хлориду літію, водою і насиченим розчином хлориду натрію, потім сушать над сульфатом натрію і концентрують на роторному випарнику, одержуючи 1-(3-метил-4-нітрофеніл)-1H-піразол (1,78 г, вихід 100%). Одержану речовину розчиняють в етанолі (50 мл) і, після додавання 5%-ного паладію-на-вуглеці (100 мг), реакційну суміш перемішують в атмосфері водню з балона протягом ночі. Суміш фільтрують через целіт і промивають етанолом. Розчинник видаляють на роторному випарнику, одержуючи 2-метил-4-(1H-піразол-1-іл)анілін. Порцію одержаної речовини (52 мг, 0,30 ммоль) додають до розчину 4-(4-фенілхіназолін-2-іламіно)бензоїлхлориду (110 мг, 0,30 ммоль) і основи Хеніга (157 мкл, 0,90 ммоль) в тетрагідрофурани (2 мл) і реакційну суміш залишають перемішуватися при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш концентрують на роторному випарнику і очищують колонковою флеш-хроматографією, одержуючи N-[2-метил-4-(1H-піразол-1-іл)феніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід (90 мг, вихід 60%) у вигляді жовтої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,30 (с, 1H), 9,80 (с, 1H), 8,50 (д, 1H), 8,20 (д, 2H), 8,02 (д, 2H), 7,86 (м, 3H), 7,80 (м, 3H), 7,75 (д, 1H), 7,70 (дд, 1H), 7,64 (т, 3H), 7,50 (д, 1H), 7,42 (м, 1H), 6,58 (т, 1H), 2,30 (с, 3H).

МС (EI) для C₃₁H₂₄N₆O: 497,4 (MH⁺).

Приклад 236

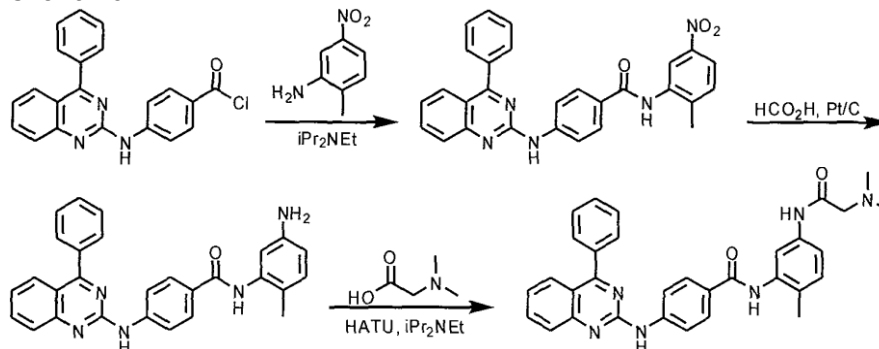
Використовуючи методики, описані на схемі 12, одержують N-[4-(1H-імідазол-1-іл)-2-метилфеніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,30 (с, 1H), 9,80 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,20 (д, 2H), 8,02 (д, 2H), 7,88 (м, 2H), 7,86 (м, 1H), 7,82 (м, 3H), 7,64 (м, 3H), 7,62 (с, 1H), 7,52 (с, 2H), 7,42 (т, 1H), 7,20 (с, 1H), 2,34 (с, 3H).

МС (EI) для C₃₁H₂₄N₆O: 497,2 (MH⁺).

Приклад 237

Схема 13



N-(2-метил-5-нітрофеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

До розчину 4-(4-фенілхіназолін-2-іламіно)бензоїлхлориду (1,56 г, 4,35 ммоль) і основи Хеніга (1,3 мл, 7,5 ммоль) в тетрагідрофурани (50 мл) і дихлорметані (10 мл) додають 2-метил-5-нітроанілін (726 мг, 4,78 ммоль) і реакційну суміш залишають перемішуватися при кімнатній

температурі протягом ночі. Суміш концентрують на роторному випарнику і очищають колонковою флеш-хроматографією, одержуючи N-(2-метил-5-нітрофеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід (522 мг, вихід 58%) у вигляді жовтої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,46 (с, 1H), 10,03 (с, 1H), 8,49 (д, 1H), 8,27 (д, 2H), 8,10 (д, 3H), 7,80 (м, 5H), 7,73 (м, 3H), 7,66 (д, 1H), 7,50 (дт, 1H), 2,50 (с, 3H).

МС (EI) для C₂₈H₂₁N₅O₃: 476,0 (МН⁺).

Приклад 238

N-(5-аміно-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

Перемішувану суміш N-(2-метил-5-нітрофеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензаміду (500 мг, 1,05 ммоль), мурашиної кислоти (140 мкл, 3,71 ммоль), форміату калію (312 мг, 3,71 ммоль) і 5%-ної платини-на-вуглеці (150 мг, каталітична кількість) в тетрагідрофурані (10 мл) і етанолі (10 мл) кип'ятять із зворотним холодильником протягом 1 години. Суміш в гарячому стані фільтрують через целіт і промивають гарячим етанолом. Додають воду доти, поки суміш не стане каламутною, потім леткі розчинники видаляють на роторному випарнику. Тверду речовину відділяють фільтруванням, одержуючи N-(5-аміно-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід (397 мг, вихід 85%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,20 (с, 1H), 9,46 (с, 1H), 8,15 (д, 2H), 7,97 (д, 2H), 7,84 (м, 5H), 7,65 (м, 3H), 7,42 (м, 1H), 6,89 (д, 1H), 6,65 (д, 1H), 6,39 (дд, 1H), 2,08 (с, 3H).

МС (EI) для C₂₈H₂₃N₅O: 446,1 (МН⁺).

20 Приклад 239

N-{5-[(N,N-диметилгліцил)аміно]-2-метилфеніл}-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

До перемішуваної суміші N-(5-аміно-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензаміду (200 мг, 0,45 ммоль), N,N-диметилгліцину (70 мг, 0,68 ммоль) і основи Хеніга (365 мкл, 2,1 ммоль) в диметилформаміді (1 мл) додають НАТУ (310 мг, 0,82 ммоль). Перемішувану суміш нагрівають при температурі 80°C протягом 1 години, охолоджують до кімнатної температури і очищають препаративною ВЕРХ з оберненою фазою, одержуючи N-{5-[(N,N-диметилгліцил)аміно]-2-метилфеніл}-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід (83 мг, вихід 35%), у вигляді жовтої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,32 (с, 1H), 9,71 (с, 1H), 8,18 (д, 2H), 7,99 (д, 2H), 7,85 (м, 6H), 7,65 (м, 3H), 7,45 (дкв, 2H), 7,18 (д, 1H), 3,06 (с, 2H), 2,28 (с, 6H), 2,0 (с, 3H).

МС (EI) для C₃₂H₃₀N₆O₂: 531,1 (МН⁺).

Використовуючи методики, описані на схемі 13, одержують наступні сполуки.

Приклад 240

N-{2-метил-5-[(морфолін-4-ілацетил)аміно]феніл}-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

35 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,30 (с, 1H), 9,70 (с, 2H), 8,18 (д, 2H), 7,98 (д, 2H), 7,84 (м, 5H), 7,70 (д, 1H), 7,64 (м, 3H), 7,43 (м, 2H), 7,20 (д, 1H), 3,64 (т, 4H), 3,02 (с, 2H), 2,41 (м, 4H), 2,20 (с, 3H).

МС (EI) для C₃₄H₃₂N₆O₃: 573,2 (МН⁺).

Приклад 241

40 N-{2-метил-5-[(2-метилаланіл)аміно]феніл}-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,38 (ушир.т, 1H), 9,86 (ушир.с, 1H), 8,21 (д, 2H), 8,02 (д, 2H), 7,90-7,62 (м, 9H), 7,42 (м, 2H), 7,20 (д, 1H), 3,42 (ушир.с, 2H), 2,20 (с, 3H), 1,32 (с, 6H).

МС (EI) для C₃₂H₃₀N₆O₂: 531,0 (МН⁺).

Приклад 242

45 N-{5-[(N,N-діетилгліцил)аміно]-2-метилфеніл}-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

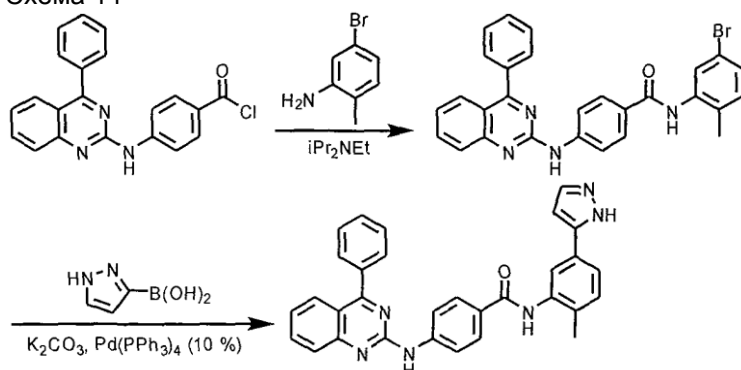
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,33 (с, 1H), 9,73 (с, 1H), 9,63 (с, 1H), 8,18 (д, 2H), 8,00 (д, 2H), 7,88 (м, 2H), 7,86 (м, 1H), 7,80 (м, 2H), 7,72 (с, 1H), 7,64 (с, 3H), 7,42 (кв, 2H), 7,20 (д, 1H), 3,14 (с, 2H), 2,60 (кв, 4H), 2,20 (с, 3H), 1,02 (т, 6H).

МС (EI) для C₃₄H₃₄N₆O₂: 559,28 (МН⁺).

50

Приклад 243

Схема 14



5 N-(5-бром-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

До розчину 4-(4-фенілхіназолін-2-іламіно)бензоїлхлориду (1,0 г, 2,8 ммоль) і основи Хеніга (600 мкл, 3,4 ммоль) в тетрагідрофурані (25 мл) додають 5-бром-2-метиланілін (600 мг, 3,2 ммоль) і реакційну суміш залишають перемішуватися при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш концентрують на роторному випарнику і очищають колонковою флеш-хроматографією, одержуючи N-(5-бром-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід (1,0 г, вихід 70%), у вигляді жовтої твердої речовини.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,34 (с, 1H), 9,77 (с, 1H), 8,18 (д, 2), 7,98 (д, 2H), 7,82 (м, 6H), 7,65 (м, 4H), 7,41 (дт, 1H), 7,35 (дд, 1H), 7,25 (д, 1H), 2,24 (с, 3H).

МС (EI) для $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{BrN}_4\text{O}$: 511,2 (M^+).

15 Приклад 244

N-[2-метил-5-(1H-піразол-5-іл)феніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

Суміш N-(5-бром-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензаміду (116 мг, 0,228 ммоль), піразол-2-боронової кислоти (218 мг, 1,9 ммоль), карбонату калію (1,4 ммоль) і тетракис(трифенілфосфін)паладію (27 мг, 0,023 ммоль) в діоксані (2 мл) нагрівають при температурі 110°C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджують, концентрують на роторному випарнику і очищають препаративною ВЕРХ з оберненою фазою, одержуючи N-[2-метил-5-(1H-піразол-5-іл)феніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід (78 мг, вихід 69%), у вигляді жовтої твердої речовини.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,33 (с, 1H), 9,79 (с, 1H), 8,18 (д, 2H), 8,02 (д, 2H), 7,86 (м, 3H), 7,80 (м, 3H), 7,70 (с, 1H), 7,64 (м, 3H), 7,60 (дд, 1H), 7,42 (дт, 1H), 7,31 (д, 1H), 6,69 (д, 1H), 2,50 (с, 3H).

МС (EI) для $\text{C}_{31}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}$: 497,1 (M^+).

Використовуючи методики, описані на схемі 14, одержують наступну сполуку.

Приклад 245

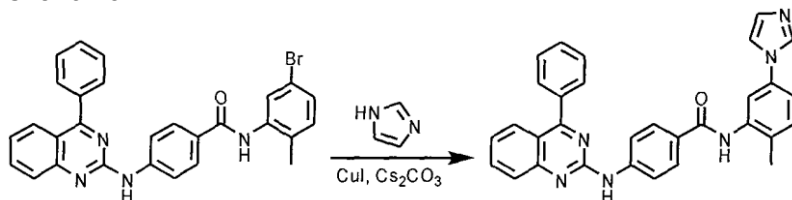
N-[2-метил-5-(1H-піразол-4-іл)феніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,22 (д, 2H), 8,12 (д, 1H), 8,03 (д, 2H), 7,90 (д, 1H), 7,86 (т, 2H), 7,82 (м, 3H), 7,64 (т, 3H), 7,62 (д, 1H), 7,42 (м, 3H), 7,27 (д, 1H), 2,26 (с, 3H), 2,27 (с, 3H).

МС (EI) для $\text{C}_{31}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}$: 497,0 (M^+).

Приклад 246

Схема 15



N-[5-(1H-імідазол-1-іл)-2-метилфеніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

Суміш N-(5-бром-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензаміду (198 мг, 0,39 ммоль), одержаного, як описано на схемі 14, йодиду міді (I) (90 мг, 0,47 ммоль), 1S,2S-N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-діаміну (25 мг, 0,17 ммоль), карбонату цезію (270 мг, 0,83 ммоль) і імідазолу (40 мг, 0,59 ммоль) в диметилформаміді (400 мкл) об'єднують в герметично закритій пробірці в атмосфері азоту і нагрівають при температурі 110°C протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш розподіляють між насиченим розчином бікарбонату натрію і етилацетатом. Нерозчинну сполуку фільтрують і два шари фільтрату розділяють. Водну фазу потім екстрагують етилацетатом і об'єднані органічні шари

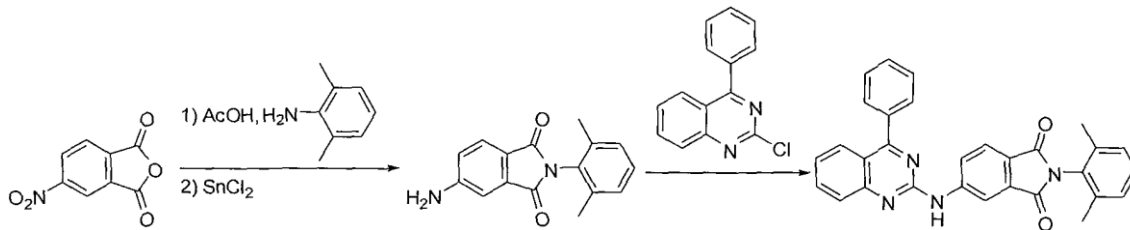
промивають насиченим розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію і концентрують на роторному випарнику. Одержаний залишок очищають препаративною ВЕРХ з оберненою фазою, одержуючи N-[5-(1H-імідазол-1-іл)-2-метилфеніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід (31 мг, вихід 16%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,37 (с, 1H), 9,88 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,20 (д, 2H), 8,02 (д, 2H), 7,90-7,70 (м, 8H), 7,65 (м, 2H), 7,45 (м, 3H), 7,12 (с, 1H), 2,30 (с, 3H).

МС (EI) для C₃₁H₂₄N₆O: 497,2 (MH⁺).

Приклад 247

Схема 16



2-(2,6-Диметилфеніл)-5-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]-1H-ізоіндол-1,3(2H)діон

Суміш 5-нітрофталевого ангідриду (1,0 г, 5,2 ммоль) і 2,6-диметиланіліну (0,65 мл, 5,3 ммоль) в оцтовій кислоті (50 мл) нагрівають при температурі 100°C протягом ночі (14 годин). Реакційну суміш охолоджують, розбавляють етилацетатом і промивають насиченим розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують і концентрують. Сполуку розчиняють в етанолі (50 мл), додають хлорид олова(II) (1,4 г, 6,2 ммоль) і суміш кип'ять із зворотним холодильником протягом 5 годин. Реакційну суміш охолоджують і підлюговують додаванням 2н. водного розчину гідроксиду натрію. Додають етилацетат і шари розділяють. Органічний шар промивають водою і насиченим розчином хлориду натрію, сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують і концентрують на роторному випарнику, одержуючи 5-аміно-2-(2,6-диметилфеніл)ізоіндолін-1,3-діон (0,93 г, вихід 67%), який використовують без подальшого очищення.

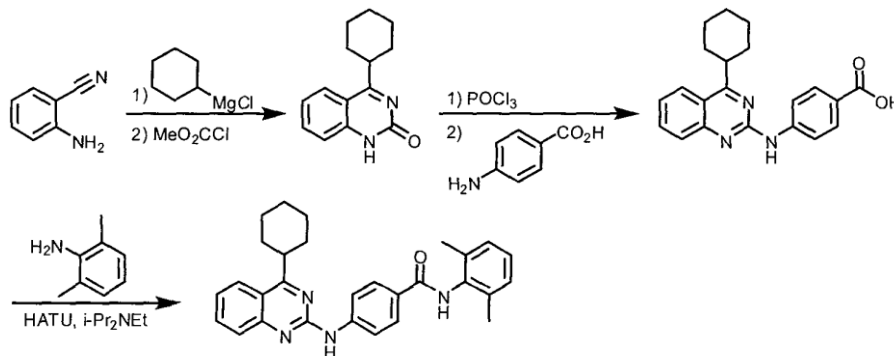
Суміш 2-хлорхіназоліну (0,62 г, 2,6 ммоль) і 5-аміно-2-(2,6-диметилфеніл)ізоіндолін-1,3-діону (0,69 г, 2,6 ммоль) в н-бутанолі (10 мл) нагрівають при температурі 120°C, поки весь бутанол не випарується. Додають ще бутанол (10 мл) і процес повторюють двічі. Потім реакційну суміш охолоджують, додають воду (20 мл). Осад, який утворюється, відділяють фільтруванням у вакуумі. Додають N,N-диметилацетамід (5 мл) для розчинення твердої речовини, яку очищають препаративною ВЕРХ з оберненою фазою, одержуючи 2-(2,6-диметилфеніл)-5-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]-1H-ізоіндол-1,3(2H)діон (0,26 г, вихід 21%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,88 (с, 1H), 8,80 (м, 1H), 8,42 (м, 1H), 7,96 (м, 1H), 7,90 (м, 2H), 7,85 (м, 1H), 7,81 (м, 2H), 7,65 (м, 3H), 7,50 (м, 1H), 7,32 (м, 1H), 7,25 (м, 2H), 2,10 (с, 6H).

МС (EI) для C₃₀H₂₂N₄O₂: 471,0 (MH⁺).

Приклад 248

Схема 17



4-[(4-Циклогексилхіназолін-2-іл)аміно]-N-(2,6-диметилфеніл)бензамід

У висушену круглодонну колбу, яка містить циклогексилмагнійхлорид (26 мл, 51 ммоль) в безводному діетиловому ефірі (10 мл), по краплях додають розчин 2-амінобензонітрилу (2,0 г, 17 ммоль) в безводному діетиловому ефірі. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин, потім охолоджують до температури 0°C і додають розчин метилхлорформіату (2,6 мл, 34 ммоль) в безводному діетиловому ефірі. Реакційну суміш повертають до кімнатної температури і перемішують протягом 2 днів. Реакційну суміш гасять 1н. хлористоводневою кислотою і перемішують протягом 30 хвилин. Осад, який утворюється, відділяють

фільтруванням у вакуумі, промивають етилацетатом і сушать, одержуючи 4-циклогексилхіназолін-2(1H)-он (545 мг, вихід 14%) у вигляді жовто-коричневої твердої речовини.

Суміш 4-циклогексилхіназолін-2(1H)-ону (500 мг, 2,2 ммоль) і оксихлориду фосфору (10 мл, 111 ммоль) кип'яють із зворотним холодильником протягом 1 години. Леткі речовини видаляють при зниженому тиску і потім залишок обробляють сумішшю лід/вода і екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивають насиченим розчином хлориду натрію і сушать над сульфатом натрію. Розчинник видаляють на роторному випарнику і до залишку додають 4-амінобензойну кислоту (300 мг, 2,2 ммоль), триетиламін (435 мкл, 3,0 ммоль) і н-бутанол (5 мл). Одержану суміш нагрівають при температурі 140°C протягом 25 хвилин. Суміш охолоджують до кімнатної температури і обробляють діетиловим ефіром. Тверду речовину, що залишилася, відділяють вакуумним фільтруванням, промивають діетиловим ефіром і сушать, одержуючи 4-(4-циклогексилхіназолін-2-іламіно)бензойну кислоту (370 мг, вихід 48%) у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

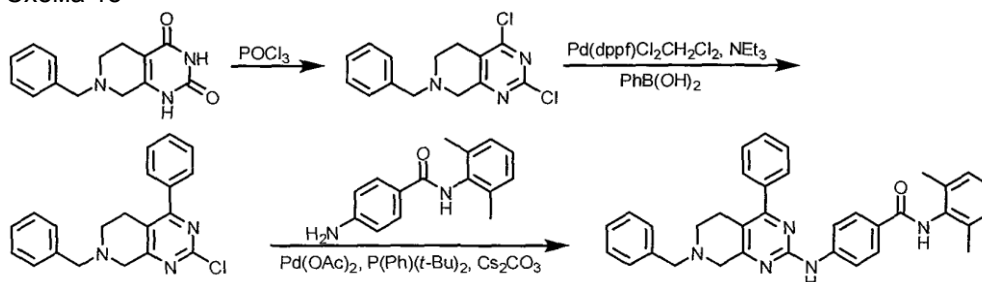
До перемішуваної суміші 4-(4-циклогексилхіназолін-2-іламіно)бензойної кислоти (300 мг, 0,86 ммоль), НАТУ (327 мг, 0,86 ммоль) і основи Хеніга (555 мкл, 4,3 ммоль) в диметилформаміді (1 мл) додають 2,6-диметиланілін (620 мг, 5,12 ммоль) і реакційну суміш нагрівають при температурі 50°C протягом ночі. Суміш охолоджують до кімнатної температури, розбавляють водою і екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивають 1н. розчином бікарбонату натрію і 5%-ним водним розчином хлориду літію, потім екстрагують 1н. хлористоводневою кислотою. Об'єднані кислоти промивальні розчини нейтралізували 1н. розчином гідроксиду натрію і екстрагують дихлорметаном. Об'єднані органічні екстракти сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують на роторному випарнику. Одержаний залишок очищають перекристалізацією з метанолу, одержуючи 4-[(4-циклогексилхіназолін-2-іл)аміно]-N-(2,6-диметилфеніл)бензамід, у вигляді білої твердої речовини (99,8 мг, вихід 27%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,06-7,94 (м, 5H), 7,82-7,71 (м, 2H), 7,58-7,49 (ушир.с, 1H), 7,39-7,33 (м, 2H), 7,16-7,12 (м, 3H), 3,53-3,44 (м, 1H), 2,65-2,59 (с, 5H), 2,31 (с, 6H), 2,04-1,91 (м, 4H), 1,89-1,70 (м, 3H), 1,60-1,31 (м, 3H).

МС (EI) для C₂₉H₃₀N₄O: 451,0 (MH⁺).

Приклад 249

Схема 18



N-(2,6-диметилфеніл)-4-[(4-феніл-7-(фенілметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідин-2-іл)аміно]бензамід

Розчин комерційно доступного 7-бензил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідин-2,4(1H, 3H)-діону (2,18 г, 8,5 ммоль) і оксихлориду фосфору (25 мл, 0,27 моль) перемішують при температурі 110°C протягом 18 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і концентрують на роторному випарнику. Залишок обробляють концентрованим розчином гідроксиду амонію доти, поки він не стане лужним, екстрагують етилацетатом і об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію і концентрують на роторному випарнику, одержуючи 7-бензил-2,4-дихлор-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідин у вигляді сірої твердої речовини, яку використовують без подальшого очищення.

У круглодонну колбу, яка містить 7-бензил-2,4-дихлор-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідин (578 мг, 1,96 ммоль), додають фенілборонову кислоту (260 мг, 2,13 ммоль), дихлор(бісдифенілфосфіно)(фероценіл)паладій(II) (комплекс з метиленхлоридом, 160 мг, 0,32 ммоль), триетиламін (600 мкл, 4,3 ммоль), диметоксетан (20 мл) і воду (0,5 мл). Реакційну суміш нагрівають при температурі 80°C протягом 14 годин, потім охолоджують до кімнатної температури і розбавляють етилацетатом. Органічний шар промивають насиченим розчином бікарбонату натрію, сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують на роторному випарнику. Одержану сполуку очищають колонковою флеш-хроматографією, одержуючи 7-бензил-2-хлор-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідин (210 мг, вихід 32%).

У круглодонну колбу, яка містить 7-бензил-2-хлор-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідин (73 мг, 0,22 ммоль), додають комерційно доступний 4-аміно-N-(2,6-диметилфеніл)бензамід (56 мг, 0,23 ммоль), діцетоксипаладій(II) (12 мг, 0,05 ммоль), ди-трет-бутил(феніл)фосфін (39 мг, 0,13 ммоль), карбонат цезію (125 мг, 0,38 ммоль) і толуол (5 мл). Реакційну суміш нагрівають при температурі 100°C протягом 14 годин, потім охолоджують до кімнатної температури і розбавляють етилацетатом. Органічний шар промивають насиченим розчином бікарбонату натрію, сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують на роторному випарнику. Одержану речовину очищують колонковою флеш-хроматографією, одержуючи

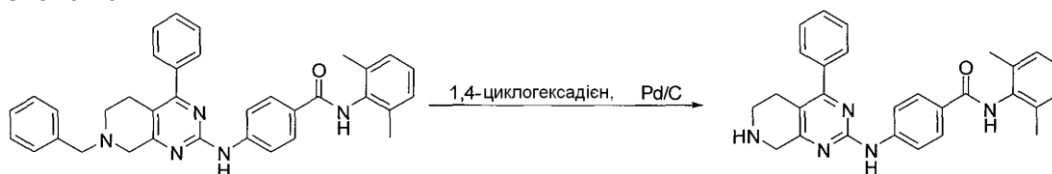
N-(2,6-диметилфеніл)-4-[(4-феніл-7-(фенілметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідин-2-іл)аміно]бензамід (60 мг, вихід 50%) у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,95 (с, 1H), 9,53 (с, 1H), 7,93 (м, 4H), 7,61 (м, 2H), 7,50 (м, 3H), 7,29 (м, 5H), 7,11 (м, 3H), 3,64 (м, 2H), 3,56 (м, 2H), 2,90 (м, 2H), 2,81 (м, 2H), 2,17 (с, 6H).

МС (EI) для C₃₅H₃₃N₅O: 540,3 (MH⁺).

Приклад 250

Схема 19



N-(2,6-диметилфеніл)-4-[(4-феніл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідин-2-іл)аміно]бензамід

Суміш N-(2,6-диметилфеніл)-4-[(4-феніл-7-(фенілметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідин-2-іл)аміно]бензаміду (60 мг, 0,11 ммоль), одержаного, як описано в прикладі 249, 1,4-циклогексадієну (11 мл, 0,11 ммоль) і 10%-ного паладію-на-вугліці (8 мг) в етанолі (2 мл) нагрівають при температурі 80°C протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш фільтрують через целіт і концентрують на роторному випарнику. Одержаний залишок очищують препаративною ВЕРХ з оберненою фазою, одержуючи N-(2,6-диметилфеніл)-4-[(4-феніл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідин-2-іл)аміно]бензамід (31 мг, вихід 62%) у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,87 (с, 1H), 9,52 (с, 1H), 7,96 (м, 4H), 7,62 (м, 2H), 7,52 (м, 3H), 7,11 (м, 3H), 3,75 (м, 2H), 3,05 (м, 2H), 2,79 (м, 2H), 2,17 (с, 6H).

МС (EI) для C₂₈H₂₇N₅O: 450,2 (MH⁺).

Використовуючи методики, описані в прикладах 249 і 250, одержують наступні сполуки.

Приклад 251

N-(2,6-диметилфеніл)-4-[(4-феніл-6-(фенілметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-2-іл)аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 11,16 (с, 1H), 10,05 (м, 1H), 9,54 (с, 1H), 7,93 (м, 4H), 7,69-7,29 (м, 9H), 7,11 (м, 3H), 4,57-4,26 (м, 2H), 3,76-3,56 (м, 2H), 2,92-2,62 (м, 4H), 2,17 (с, 6H).

МС (EI) для C₃₅H₃₃N₅O: 540,3 (MH⁺).

Приклад 252

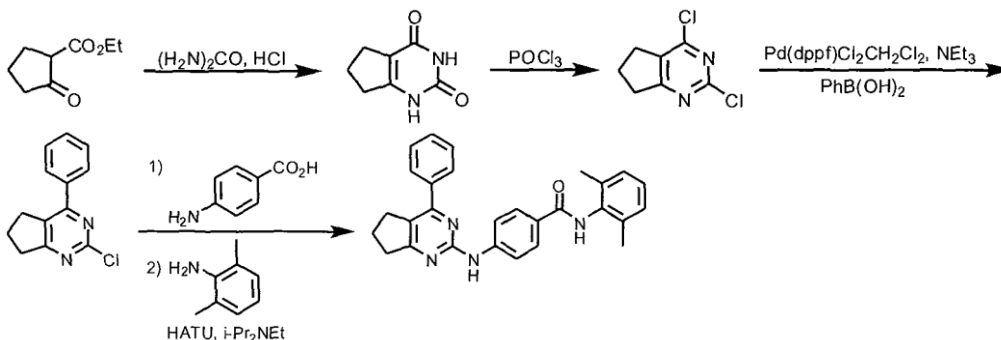
N-(2,6-диметилфеніл)-4-[(4-феніл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-2-іл)аміно]бензамід

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,89 (с, 1H), 9,53 (с, 1H), 7,92 (м, 4H), 7,67 (м, 2H), 7,52 (м, 3H), 7,11 (м, 3H), 3,87 (м, 2H), 2,89 (м, 2H), 2,63 (м, 2H), 2,17 (с, 6H).

МС (EI) для C₂₈H₂₇N₅O: 450,1 (MH⁺).

Приклад 253

Схема 20



N-(2,6-диметилфеніл)-4-[(4-феніл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-2-іл)аміно]бензамід
Розчин етил-2-оксоциклопентанкарбоксилату (15,6 г, 0,10 моль), сечовини (9,0 г, 0,15 моль) і хлористоводневої кислоти (37%-на, водна, 5 мл) в EtOH (100 мл) нагрівають при температурі 80°C протягом 24 годин. Суміш охолоджують до кімнатної температури, осад відділяють
5 фільтруванням і сушать, одержуючи 6,7-дигідро-1Н-циклопента[d]піримідин-2,4(3Н,5Н)-діон (11,1 г, вихід 73%) у вигляді білої твердої речовини.

Перемішувану суміш 6,7-дигідро-1Н-циклопента[d]піримідин-2,4(3Н,5Н)-діону (10,0 г, 0,66 моль) і оксихлориду фосфору (300 мл) нагрівають при температурі 105°C протягом 30 хвилин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і повільно виливають в суміш лід/вода.
10 Тверду речовину, яка утворюється, відділяють фільтруванням, промивають водою (50 мл) і сушать при зниженому тиску, одержуючи 2,4-дихлор-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин (8,5 г, вихід 74%) у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

У круглодонну колбу, яка містить 2,4-дихлор-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин (1,85 г, 10,5 ммоль), додають фенілборонову кислоту (1,43 г, 11,8 ммоль),
15 дихлор(бісдифенілфосфіно)(фероценіл)паладій(II) (комплекс з метиленхлоридом), (800 мг, 0,98 ммоль), триетиламін (4,1 мл, 29 ммоль), диметилформамід (30 мл) і воду (2 мл). Реакційну суміш нагрівають при температурі 80°C протягом 14 годин, потім охолоджують до кімнатної температури і розбавляють етилацетатом. Органічний шар промивають насиченим розчином
20 бікарбонату натрію, сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують на роторному випарнику. Речовину очищають колонковою флеш-хроматографією, одержуючи 2-хлор-4-феніл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин (1,25 г, вихід 52%) у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

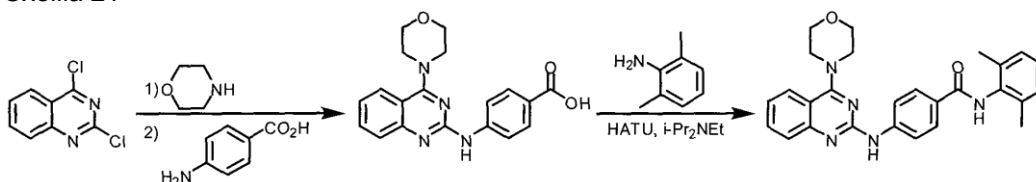
До перемішуваної суміші 2-хлор-4-феніл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідину (1,3 г, 5,4 ммоль) в 2-пропанолі (30 мл) додають 4-амінобензойну кислоту (0,82 г, 6,0 ммоль) і суміш
25 кип'ятять із зворотним холодильником протягом 4 годин. Суміш охолоджують до кімнатної температури і осад відділяють фільтруванням, промивають 2-пропанолом і сушать, одержуючи проміжну бензойну кислоту у вигляді жовтої твердої речовини (1,5 г, вихід 84%). Порцію одержаної проміжної сполуки (1,3 г, 3,9 ммоль) обробляють 2,6-диметиланіліном (498 мг, 4,12 ммоль), триетиламіном (2,1 мл, 15 ммоль) і HATU (1,91 г, 5,00 ммоль) в диметилформаміді (10
30 мл). Перемішувану суміш нагрівають при температурі 80°C протягом ночі, потім охолоджують до кімнатної температури. Реакційну суміш розбавляють етилацетатом і екстрагують водою. Органічний шар промивають насиченим розчином бікарбонату натрію і концентрують на роторному випарнику. Одержаний залишок очищають препаративною ВЕРХ з оберненою
35 фазою, одержуючи N-(2,6-диметилфеніл)-4-[(4-феніл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-2-іл)аміно]бензамід (1,18 г, вихід 69%) у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,98 (м, 6H), 7,56 (м, 3H), 7,17 (м, 3H), 3,18 (м, 2H), 2,98 (м, 2H), 2,25 (с, 6H), 2,17 (м, 2H).

МС (EI) для C₂₈H₂₆N₄O: 435,2 (MН⁺).

Приклад 254

Схема 21



N-(2,6-диметилфеніл)-4-[(4-морфолін-4-ілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід

Суміш 2,4-дихлорхіназоліну (200 мг, 1,00 ммоль) і морфоліну (131 мг, 1,50 ммоль) в диметилформаміді (1 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 5 хвилин. Реакційну суміш розбавляють етилацетатом, промивають насиченим розчином бікарбонату натрію і 5%-ним водним розчином хлориду літію і сушать над сульфатом натрію. Розчинник видаляють на роторному випарнику, одержуючи білу тверду речовину. Суміш одержаної речовини і 4-амінобензойної кислоти (119 мг, 0,868 ммоль) в н-бутанолі (2,5 мл) нагрівають при температурі 135°C доти, поки не википить бутанол. Твердий залишок збирають і промивають водою,
45 одержуючи 4-(4-морфолінохіназолін-2-іламіно)бензойну кислоту (303 мг, вихід 100%) у вигляді не зовсім білої твердої речовини, яку використовують без подальшого очищення. Одержану речовину об'єднують з 2,6-диметиланіліном (210 мг, 1,73 ммоль), основою Хеніга (300 мкл, 1,72 ммоль) і HATU (329 мг, 0,865 ммоль) в ДМФА (5 мл) і суміш нагрівають при температурі 65°C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, розбавляють
55 етилацетатом і екстрагують водою. Органічний шар промивають насиченим розчином

бікарбонату натрію і концентрують на роторному випарнику. Одержаний залишок очищують препаративною ВЕРХ з оберненою фазою, одержуючи N-(2,6-диметилфеніл)-4-[(4-морфолін-4-ілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід (120 мг, вихід 26%) у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,50 (ушир.с, 1H), 9,70 (ушир.с, 1H), 8,05-8,01 (м, 3H), 7,83-7,79 (м, 3H), 7,63 (д, 1H), 7,40 (т, 1H), 7,13 (с, 3H), 3,97 (ушир.с, 4H), 3,84-3,82 (м, 4H), 2,19 (с, 6H).

МС (EI) для C₂₇H₂₇N₅O₂: 454,0 (MH⁺).

Приклад 255

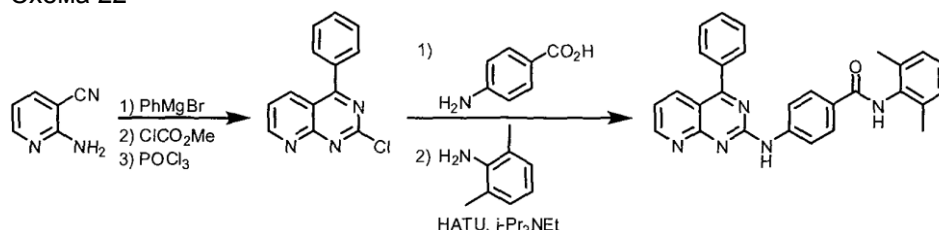
Використовуючи методики, описані в прикладі 254, одержують N-[2-метил-5-(морфолін-4-ілметил)феніл]-4-[(4-морфолін-4-ілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,94 (с, 4H), 7,86 (д, 1H), 7,66-7,58 (м, 2H), 7,35 (с, 1H), 7,27-7,23 (м, 2H), 7,19-7,17 (м, 1H), 3,88-3,86 (м, 4H), 3,77-3,75 (м, 4H), 3,70-3,68 (м, 4H), 3,58 (с, 2H), 2,55 (ушир.с, 4H), 2,29 (с, 3H), 1,97 (с, 2H).

МС (EI) для C₃₁H₃₄N₆O₃: 539,0 (MH⁺).

Приклад 256

Схема 22



N-(2,6-Диметилфеніл)-4-[(4-фенілпіридо[2,3-d]піримідин-2-іл)аміно]бензамід

До перемішаного розчину фенілмагнійброміду (8,46 мл, 3,0М розчин в діетиловому ефірі, 25,4 ммоль) в безводному тетрагідрофурані (10 мл) при кімнатній температурі повільно додають розчин 2-амінонітропіридину (1,01 г, 8,46 ммоль) в безводному тетрагідрофурані (10 мл). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин, потім охолоджують до температури 0°C на бані з сумішшю лід/вода. До одержаної суміші повільно додають розчин метилхлорформіату (1,31 мл, 16,9 ммоль) в безводному тетрагідрофурані (10 мл), щоб внутрішня температура не перевищувала 0°C. Після завершення додавання, суміш залишають нагріватися до кімнатної температури протягом ночі, потім гасять 3н. хлористоводневою кислотою. Суміш нейтралізують 2н. водним розчином гідроксиду натрію і екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивають насиченим розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію і концентрують на роторному випарнику, з одержанням проміжної сполуки (215 мг, вихід 11%) у вигляді жовтої твердої речовини, яку використовують без подальшого очищення. Одержану речовину об'єднують з оксихлоридом фосфору (5 мл) і суміш нагрівають при температурі 110°C протягом 1 години. Леткі речовини видаляють на роторному випарнику, одержуючи 2-хлор-4-фенілпіридо[2,3-d]піримідин (233 мг, вихід 100%) у вигляді жовтої твердої речовини.

Суміш 2-хлор-4-фенілпіридо[2,3-d]піримідину (233 мг, 0,965 ммоль), 4-амінобензойної кислоти (133 мг, 0,965 ммоль), основи Хеніга (300 мкл, 1,72 ммоль) і н-бутанолу (5 мл) нагрівають при температурі 138°C протягом 30 хвилин. Розчинник видаляють на роторному випарнику, з одержанням проміжної кислоти у вигляді чорного масла, яке обробляють 2,6-диметиланіліном (88 мг, 0,73 ммоль), основою Хеніга (100 мкл, 0,57 ммоль) і HATU (137 мг, 0,36 ммоль) в ДМФА (1 мл). Суміш нагрівають при температурі 60°C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і очищують препаративною ВЕРХ з оберненою фазою, одержуючи N-(2,6-диметилфеніл)-4-[(4-фенілпіридо[2,3-d]піримідин-2-іл)аміно]бензамід (29,6 мг, вихід 18%) у вигляді жовтої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,96 (д, 1H), 8,61-8,58 (м, 1H), 8,20 (д, 2H), 8,05 (д, 2H), 7,86-7,84 (м, 2H), 7,67-7,61 (м, 3H), 7,51 (дд, 1H), 7,13 (с, 3H), 2,27 (с, 6H).

МС (EI) для C₂₈H₂₃N₅O: 446,0 (MH⁺).

Приклад 257

Використовуючи методику, описану в прикладі 256, одержують N-[2-метил-5-(морфолін-4-ілметил)феніл]-4-[(4-фенілпіридо[2,3-d]піримідин-2-іл)аміно]бензамід.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,60 (с, 1H), 9,77 (с, 1H), 7,60 (дд, 1H), 8,26 (дд, 1H), 8,21 (д, 2H), 8,02 (д, 2H), 7,83-7,81 (м, 2H), 7,68-7,64 (м, 3H), 7,44 (дд, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,24-7,22 (м, 1H), 7,11-7,10 (м, 1H), 3,58 (ушир.с, 4H), 3,44 (с, 2H), 3,26 (ушир.с, 4H), 2,23 (с, 3H).

МС (EI) для C₃₂H₃₀N₆O₂: 531,0 (MH⁺).

Біологічні приклади

Біологічний приклад 1

Light II-тест

SHh-Smo-тест являє собою аналіз клітинного репортера у випадку клітинної лінії SHhLight II (NIH-3T3), доступної з Американської колекції типових культур (ATCC). Ця клітинна лінія включає Gli-люциферазний (світляк) репортер, який показує 6-14-кратну індукцію відносно стимуляції за допомогою N-кінцевого фрагмента рекомбінантного білка Хеджжого або має малу молекулу агоніста HhAg1.5 (Frank-Kamenetsky et al., J. Bio., 1, 10 (2002)). Крім того, ця клітинна лінія містить конститутивно експресований renilla люциферазний репортер (через CMV-промотор), який може бути використаний як індикатор для визначення будь-яких неспецифічних ефектів сполуки, включаючи цитотоксичність.

Тестовані сполуки послідовно розводили в ДМСО і аліквоти по 1,5 мкл переносили на 384-ямкові незв'язуючі планшети. Сполуки розводили за допомогою 85 мкл середовищ для аналізу (DMEM+0,5% FBS, 5 mM Hepes, 1% NEAA, 1% PenStrep, 0,8% генетицину). Клітинні пластинки готували шляхом додавання 50 мкл середовищ для аналізу (240 клітин/мкл) на покриті прозорою культурою клітин тканини (TC) 384-ямкові планшети (кінцева концентрація клітин становить 12000 клітин/ямка). Дані планшети інкубували протягом ночі при температурі 37°C.

Середовища видаляли з клітинних пластинок і на клітинні пластинки додавали 30 мкл сполуки в середовищах для аналізу+rSHh (1,5 мкг/ямка). Планшети інкубували при температурі 37°C протягом 24 годин. Після інкубації протягом ночі, середовища аспірували з клітинних пластинок і до клітин додавали 20 мкл середовища для люциферази (Bright-glo, Promega). Клітини інкубували протягом 5 хвилин і визначали на планшет-рідері Envision™ (Perkin-Elmer), використовуючи протокол детектування люциферази. Значення IC₅₀ розраховували як процент інгібування сигналу люциферази від rSHh-стимульованих клітин в порівнянні з нестимульованими клітинами.

Сполуки даного винаходу тестували при використанні даного тесту і вони продемонстрували здатність модулювати активність шляху Хеджжого. Сполуки, представлені в таблиці I, всі, тестували при використанні даного тесту і вони мають активність менше ніж приблизно 2 мкМ. Наступні варіанти здійснення стосуються самих сполук, а також їх застосування в способі лікування. Наприклад, в одному варіанті здійснення даного винаходу модулятор шляху Хеджжого вибирали з вказаних в таблиці I сполук, які мають клітинну активність в Light II-тесті приблизно 2000 нМ або менше. У іншому варіанті здійснення модулятор шляху Хеджжого вибирали з вказаних в таблиці I сполук, які мають клітинну активність в Light II-тесті приблизно 250 нМ або менше. У іншому варіанті здійснення модулятор шляху Хеджжого вибирали з вказаних в таблиці I сполук, які мають клітинну активність в Light II-тесті приблизно 100 нМ або менше. У іншому варіанті здійснення модулятор шляху Хеджжого вибирали з вказаних в таблиці I сполук, які мають клітинну активність в Light II-тесті приблизно 30 нМ або менше. У іншому варіанті здійснення модулятор шляху Хеджжого вибирали з вказаних в таблиці I сполук, які мають клітинну активність в Light II-тесті приблизно 20 нМ або менше. У іншому варіанті здійснення модулятор шляху Хеджжого вибирали з вказаних в таблиці I сполук, які мають клітинну активність в Light II-тесті приблизно 10 нМ або менше. У іншому варіанті здійснення модулятор шляху Хеджжого вибирали з вказаних в таблиці I сполук, які мають клітинну активність в Light II-тесті приблизно 5 нМ або менше.

Приклади біологічних даних	
Назва сполуки	Активність в Light II-тесті (нМ)
3-фтор-N-[2-метил-5-(морфолін-4-ілметил)феніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід	6,2
N-[2-(диметиламіно)етил]-4-метил-3-[(4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]феніл)карбоніл)аміно]бензамід	16,4
N-(2-метил-5-{[метил(фенілметил)аміно]метил}феніл)-4-[(4-метилхіназолін-2-іл)аміно]бензамід	3,4
N-[3-[(диметиламіно)метил]феніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід	6,1
N-(2,6-диметилфеніл)-4-[(4-феніл-6-(фенілметил)-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідин-2-іл)аміно]бензамід	155,9
N-(2-метил-1,2,3,4-тетрагідрізохінолін-7-іл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід	5,8
N-[2-метил-5-(1H-піразол-5-іл)феніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід	6,3

5-хлор-N-(2,6-диметилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]тіофен-2-карбоксамід	166,3
N-[2-метил-5-[(2-морфолін-4-ілетил)окси]феніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід	6,2
N-(2,6-диметилфеніл)-4-[(4-фенілпіридо[2,3-d]піримідин-2-іл)аміно]бензамід	3,6
N-(2,6-диметилфеніл)-4-[(4-феніл-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-2-іл)аміно]бензамід	25,8
4-феніл-N-[1-(фенілкарбоніл)піперидин-4-іл]хіназолін-2-амін	68,4
N-[5-[(4-етилпіперазин)карбоніл]-2-метилфеніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід	23,9
4-[(4-циклопропілохіназолін-2-іл)аміно]-N-(2,6-диметилфеніл)бензамід	2,8
N-[5-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл]-4-[(4-(2-тієніл)хіназолін-2-іл)аміно]бензамід	21,0
4-[[4-(1-метилетил)хіназолін-2-іл)аміно]-N-[2-метил-5-(морфолін-4-ілметил)феніл]бензамід	17,8

Біологічний приклад 2

Daoy-Gli1-тест

Daoy являє собою людську клітинну лінію медулобластоми, яка реагує на «sonic хеджхог» шляхом індукції численних генів, включаючи компоненти шляху Gli1 і PTCH1. Згідно з даним тестом визначають Hh-специфічну індукцію ендегенного гена-мішені в людській пухлинній клітинній лінії. Активуючі мутації в GPCR-подібному «згладженому (Smo)» рецепторі виявлені у випадку приблизно 40% спорадичних ВСС (6, 12-14) і 25% ембріональних нейроектодермальних пухлин (12, 14). Посилена експресія мутантних Smo-рецепторів в Daoy клітинній лінії медулобластоми (W353L і S533N) приводить до підвищеної активності шляху, яка далі не індукується за рахунок додавання rSHh-N. Такі, одержані шляхом інженерії, клітинні лінії, Daoy_Smo_W353L і Daoy_Smo_S533N, використовували для оцінки здатності сполук інгібувати функцію патологічно релевантного мутантного рецептора.

Daoy-клітини висівали по 3×10^4 клітин/ямка на 96-ямкові планшети в MEM/10% FCS і наступну добу клітини вирощували на мінімальному підтримуючому середовищі з додаванням сироватки MEM/0,05% FCS, протягом 24 годин. Клітини потім обробляли протягом 24 годин 50 мкг/мл rSHh-N в MEM/0,05% FCS/0,3% ДМСО плюс або мінус сполуки. KAAD-циклопамін являв собою контрольний антагоніст. Вихідна доза сполук даного винаходу становила 1000 нМ. Обробки сполуками проводили в трьох повторях у вигляді шеститочкових доз з чотирикратними послідовними розведеннями. Після обробки сполукою, здійснювали виділення мРНК, синтез кДНК і TaqMan®-реакції при використанні наступних наборів: mRNA Catcher™ (Invitrogen) і TaqMan® (Applied Biosystems). TaqMan®-реакції проводили в чотирьох повторях, використовуючи подвійні проби для Gli1 (мішень) і β 2-макроглобулін (контроль). Gli1-індукція за рахунок rSHh звичайно є від десятикратної до двадцятикратний при використанні даного протоколу.

Сполуки даного винаходу тестували згідно з даним тестом і вони продемонстрували здатність модулювати активність шляху Хеджжого. Наступні варіанти здійснення стосуються самих сполук, а також їх застосування в способі лікування. Наприклад, в одному варіанті здійснення даного винаходу модулятор шляху Хеджжого вибирали з вказаних в таблиці I сполук, які мають клітинну активність в Daoy-Gli1-тесті приблизно 2800 нМ або менше. У іншому варіанті здійснення модулятор шляху Хеджжого вибирали з вказаних в таблиці I сполук, які мають клітинну активність в Daoy-Gli1-тесті приблизно 1000 нМ або менше. У іншому варіанті здійснення модулятор шляху Хеджжого вибирали з вказаних в таблиці I сполук, які мають клітинну активність в Daoy-Gli1-тесті приблизно 450 нМ або менше. У іншому варіанті здійснення модулятор шляху Хеджжого вибирали з вказаних в таблиці I сполук, які мають клітинну активність в Daoy-Gli1-тесті приблизно 200 нМ або менше. У іншому варіанті здійснення модулятор шляху Хеджжого вибирали з вказаних в таблиці I сполук, які мають клітинну активність в Daoy-Gli1-тесті приблизно 50 нМ або менше. У іншому варіанті здійснення модулятор шляху Хеджжого вибирали з вказаних в таблиці I сполук, які мають клітинну активність в Daoy-Gli1-тесті приблизно 20 нМ або менше. У іншому варіанті здійснення модулятор шляху Хеджжого вибирали з вказаних в таблиці I сполук, які мають клітинну активність в Daoy-Gli1-тесті приблизно 10 нМ або менше. У іншому варіанті здійснення модулятор шляху Хеджжого вибирали з вказаних в таблиці I сполук, які мають клітинну активність в Daoy-Gli1-тесті приблизно 6 нМ або менше. У іншому варіанті здійснення

модулятор шляху Хеджхога вибирали з вказаних в таблиці I сполук, які мають клітинну активність в Daoy-Gli1-тесті приблизно 4 нМ або менше.

Біологічний приклад 3

Хеджхог-клітинний індикатор: PCR-тест (Taqman®) у випадку KYSE-180-клітин в реальному масштабі часу

Показано, що KYSE-180 являє собою людську клітинну лінію раку стравоходу, яка є чутливою до SHh-стимуляції, як визначено по індукції численних Hh-чутливих генів, включаючи Gli1 і PTCH1 шляхи. Згідно з даним тестом визначають Hh-специфічну індукцію ендогенного гена-мішені в людській пухлинній клітинній лінії.

KYSE-180-клітини висівали по $1,4 \times 10^5$ клітин в RPMI/10% FCS на 96-ямкові планшети. Наступну добу клітини вирощували на мінімальному підтримуючому середовищі з додаванням сироватки MEM/0,05% FCS, протягом 24 годин. Клітини потім обробляли протягом 24 годин в MEM/0,05% FCS/0,3% ДМСО плюс або мінус сполуки. Обробки сполуками проводили в трьох повторях у вигляді залежності доза-відповідь по шести точках з чотирикратними послідовними розведеннями. Після обробки сполукою, здійснювали виділення мРНК, синтез кДНК і TaqMan®-реакції при використанні наступних наборів: mRNA Catcher™ (Invitrogen) і TaqMan® (Applied Biosystems). TaqMan®-реакції проводили в чотирьох повторях, використовуючи подвійні проби для Gli1 (мішень) і $\beta 2$ -макроглобулін (контроль). Gli1-індукція за рахунок rSHh звичайно є від п'ятикратної до десятикратної для KYSE-180-клітин при використанні даного протоколу.

Біологічний приклад 4

Хеджхог-клітинні індикатори: акумуляція білка Gli1, Gli2 і Gli3

Показано, що як білок Gli1, так і Gli2 мають первинну функцію як активатор транскрипції, і результатом поліпшеної передачі сигналу Hh є акумуляція активних білків Gli1 і Gli2. З іншого боку, Gli3 є як активатором транскрипції, так і має репресорні функції. За відсутності передачі сигналу Hh, більший активатор Gli3 (Gli3A, 190 кДа) процесується в меншу репресорну форму (Gli3R, 85 кДа), тоді як результатом стимуляції шляху є акумуляція Gli3A при витраті Gli3R. Оцінка рівнів цих проксимальних індикаторів в Hh-чутливих клітинних лініях in vitro і in vivo (з пухлинних ксенотрансплантатів) забезпечує пряму індикацію відносно активації шляху.

Біологічний приклад 5

Хеджхог-клітинні індикатори: Western-протокол імунопреципітації (IP), акумуляції білка Gli1, Gli2 і Gli3

Три мкг іммобілізованого антитіла (анти-Gli1 (AF3324, R&D Systems), анти-Gli2 (sc-28674, Santa Cruz Biotechnology) або анти-Gli3 (sc-20688, Santa Cruz Biotechnology)) незалежно інкубували з 2000 мкг загального білка з очищених лізатів (з пухлин досліджень або досліджень, що базуються на клітинах) протягом ночі при температурі 4°C в присутності 20 мкл кульок з покритої білком G сефарози (Amersham). Кульки промивали чотири рази буфером для лізису (50 mM Tris-HCl, pH=8,0, 150 mM NaCl, 1% Тритон X-100, 0,1% додецилсульфату натрію (SDS), 0,5% дезоксихолату натрію, 1 mM EDTA, 50 mM NaF, 1 mM пірофосфату натрію, 1 mM ортованадату натрію, 2 mM фенілметилсульфонілфториду, 10 мкг/мл апротиніну, 5 мкг/мл лейпептину і 5 мкг/мл пепстатину А). Іммобілізовані кульки змішували з 20 мкл LDS буфера для зразка і відновником і нагрівали при температурі 75°C протягом 10 хвилин. Зразки поміщали на Criterion 4-12% Bis-Tris-гелі (Biorad) і білки переносили на нітроцелюлозні мембрани. Gli-білки детектували блотингом з первинними антитілами (анти-Gli1 (sc-20687, Santa Cruz Biotechnology), анти-Gli2 (sc-28674, Santa Cruz Biotechnology) або анти-Gli3 (sc-20688, Santa Cruz Biotechnology)) при розведенні 1:200 в суміші 5% знежирене молоко/TBST протягом ночі при температурі 4°C. Блоти промивали три рази в TBST і блотували з кон'югованим з HRP проти кролячого антитіла в суміші 5% знежирене молоко/TBST протягом 60 хвилин, використовуючи набір ReliaBLOT (WB120, Bethyl Labs). Мембрани зондували протягом 5 хвилин при кімнатній температурі при використанні набору SuperSignal West Pico (Pierce) і експонували до плівки. Визначення кількості здійснювали, використовуючи ImageQuant TL.

Біологічні приклади 6-9

Фармакодинамічні ксенотрансплантатні пухлинні моделі людської Daoy медулобластомної клітинної лінії

Людську Daoy медулобластомну клітинну лінію одержували шляхом інженерії за рахунок надпродукування N-кінцевого домену «sonic хеджхог» (SHh-N). З даної лінії вибирали один клон (клон 4) з підвищеними рівнями SHh (підтверджено Taqman®-аналізом), базуючись на високих рівнях експресії in vitro Gli1 і Ptch1 мРНК. Крім того, аналіз росту вказаного клону як ксенотрансплантата у самиць мишей з відсутністю вилочкової залози показав підвищені рівні чутливих як людського, так і мишачого Hh генів (Gli1 і Ptch1), при порівнянні з пухлинами, що включають батьківську Daoy клітинну лінію, як визначено в PCR-тестах (Taqman®) в реальному

масштабі часу за допомогою специфічних видів праймерів. Тому дану клітинну лінію використовували для оцінки здатності інгібіторів шляху Хеджжого модулювати активність шляху *in vivo*.

Інтрадермальні (ID) пухлини генерували шляхом імплантації 5×10^6 клітин (в збалансованому сольовому розчині Хенкса (HBSS))+50% матригелю (в HBSS) у задню бічну сторону «голих» мишей. Сполуки вводили мишам, що мають пухлину, перорально через шлунковий зонд (po). Пухлини збирали в різні моменти часу з подальшим виділенням РНК, синтезом кДНК і TaqMan®-реакцією при використанні наборів: mRNA Catcher™ (Invitrogen) і TaqMan® (Applied Biosystems), відповідно. TaqMan®-реакції проводили в чотирьох повторях, використовуючи подвійні проби для Gli1 (мішень) і GAPDH (контроль). Додатково, збирали цільну кров і готували плазму для біоаналізу сполук. Також проводили біоаналіз неочищених пухлинних лізатів.

Ранс-1 людська панкреатична ракова клітинна лінія

Виявлено, що клітини Ранс-1 людської панкреатичної протокової карциноми експресують SHh-ліганд. Виявлено, що мишачі Hh-чутливі гени (Gli1 і Ptch1) є позитивно регульованими в стромальному компартменті у випадку росту Ранс-1 пухлин у самиць «голих» мишей як реципієнтів і введення інгібіторів Hh-шляху знижує рівень експресії Gli1 і Ptch1 у миші. На протилежність, не спостерігали значного інгібування людських Hh-чутливих генів після введення Hh-інгібітору мишам, що мають Ранс-1 пухлини. Отже, ксенотрансплантатні Ранс-1 пухлини являють собою клінічно-релевантну модель панкреатичних пухлин, які секретують SHh і регулюють активність Hh-шляху в стромальному компартменті, який підтримує ріст пухлини. Більшість людських панкреатичних аденокарцином і їх пошкоджень-попередників аномально експресують SHh. Крім того, виявлено, що посилена експресія SHh у випадку моделі ксенотрансплантатної пухлини простати посилює ріст пухлини. У випадку імплантації *in vivo*, 3×10^6 клітин в 100 мкл холодного збалансованого сольового розчину Хенкса ін'єктували у праву задню бічну сторону самиць «голих» мишей.

HT-29-клітинна лінія раку ободової кишки людини

HT-29-клітини являють собою диференційовану аденокарциному ободової кишки людини. Ця клітинна лінія описана в літературі відносно реагування на екзогенну SHh-стимуляцію. Шляхом аналізу виявлене надпродукування SHh- і Ihh-лігандів. Мишачі Hh-чутливі гени (Gli1 і Ptch1) активували в стромальному компартменті миші при рості Ранс-1 пухлин у самиць «голих» мишей як реципієнтів і введення інгібіторів Hh-шляху знижувало рівень експресії мишачих Gli1 і Ptch1. На протилежність, не спостерігали значного інгібування людських Hh-чутливих генів після введення Hh-інгібітору мишам, що мають HT-29 пухлини. Отже, ксенотрансплантатні HT-29 пухлини являють собою клінічно-релевантну модель пухлин ободової кишки, які секретують SHh і регулюють активність Hh-шляху в стромальному компартменті, який підтримує ріст пухлини. У літературі повідомлялося, що дисрегуляція SHh-шляху дуже часто виявляється у випадку колоректальних карцином людини. Крім того, виявлено, що посилена експресія SHh у випадку моделі ксенотрансплантатної пухлини простати посилює ріст пухлини. Отже, HT-29 ксенотрансплантатні пухлини являють собою релевантну модель для дослідження ефекту інгібіторів SHh-шляху у випадку людської колоректальної аденокарциноми. У випадку імплантації *in vivo*, 2×10^6 клітин в 100 мкл холодного збалансованого сольового розчину Хенкса ін'єктували у праву задню бічну сторону самиць «голих» мишей.

U-87MG -клітинна лінія гліобластоми людини

У літературі раніше описано, що U-87MG-клітинна лінія є чутливою до обробки Smo-інгібітором цилопаміном у випадку як *in vitro*, так і *in vivo* досліджень. Крім того, повідомлялося, що ця клітинна лінія експресує деяку кількість генів стовбуровості, вказуючи на наявність пухлинних стовбурових клітин, які можуть бути відповідальними за самовідновлення пухлини і поновлення росту після хіміотерапії. Показано, що значення стовбурових клітин для клінічного курсу стосовно гліобластом є повністю встановленим і націлювання на дану клітинну популяцію Hh-інгібіторів може забезпечувати терапевтичну перевагу. Так, ксенотрансплантати U-87MG гліобластоми можуть забезпечувати цінні і релевантні тваринні моделі для тестування впливу інгібіторів Hh-шляху на поновлення росту стимульованих стовбурових клітин і на резистентність до хімічного впливу пухлин центральної нервової системи (CNS). У випадку імплантації *in vivo*, 2×10^6 клітин в 100 мкл холодного збалансованого сольового розчину Хенкса ін'єктували у праву задню бічну сторону самиць «голих» мишей.

Біологічний приклад 10

Протокол фармакодинамічного дослідження

Підшкірні ксенотрансплантатні пухлини генерували у «голих» мишей, як описано вище. Сполуки вводили мишам, що несуть пухлину, перорально через шлунковий зонд (po) у вигляді готових лікарських форм, специфічних для кожного хімічного клітинного каркаса, які

змінювалися від розчинів до гомогенних суспензій. Пухлини збирали в різні моменти часу з подальшим виділенням РНК, синтезом кДНК і TaqMan®-реакцією при використанні наборів: mRNA Catcher™ (Invitrogen) і TaqMan® (Applied Biosystems), відповідно. TaqMan®-реакції проводили в чотирьох повторях, використовуючи специфічні відносно видів проби у випадку мишачого і людського Gli1, Ptc1 і GAPDH (контроль). Збирали цільну кров і неочищені пухлинні лізати і готували для біоаналізу з метою визначення концентрацій тестованих сполук.

Біологічні приклади 11-12

Протоколи дослідження ефективності; обробка одним агентом

Стандартна експериментальна схема для таких досліджень включає пероральне введення Smo-інгібіторів в діапазоні доз, розрахованому на модуляцію Hh-шляху передачі сигналу, засновуючись на PD-дослідженнях. Схему дозування починали, коли встановлені солідні пухлини досягали маси приблизно 100 мг. Також здійснювали дослідження альтернативних схем дозування шляхом введення сполук циклічним чином (кожний другий день або кожний третій день). Під час періоду дозування 14 днів розмір пухлини вимірювали двічі на тиждень і масу тіла визначали щодня. Толерантність при даних дослідженнях контролювали шляхом щоденного визначення маси тіла. Збирали зразки плазми крові для клінічного хімічного і гематологічного аналізу і для визначення профілю в плазмі концентрації сполуки.

Комбіноване і/або послідовне лікування за допомогою стандартних хіміотерапевтичних засобів

Ракові стовбурові клітини визначали як дискретні клітинні популяції, які експресують специфічні маркери клітинної поверхні і виявляють властивості дуже посиленого виживання, самовідновлення і онкогенності. Показано, що ракові стовбурові клітини, згідно з деякими експериментальними контекстами, описаними в літературі, надають резистентність до використовуваної в даний час хіміотерапії. Згідно з літературою, показано, що шлях Хеджгома є суттєвим для відродження стовбурових клітин в пухлинах молочної залози, центральної нервової системи і у випадку множинної мієломи. Далі, в літературі описана активація Hh передачі сигналу після хіміотерапії на моделі раку стравоходу. Рак підшлункової залози і гліоми знаходиться в числі найбільш резистентних до хімічного впливу людських злоякісних утворень і профіль експресії гена стовбуровості («сигнатура стовбуровості») описаний у випадку клінічних зразків, а також у випадку ксенотрансплантатних моделей обох типів пухлин. Дані моделі пухлин використовували для з'ясування, чи можуть інгібітори Hh-шляху ефективно посилювати дію стандартних хіміотерапевтичних агентів, коли вводять при комбінованому лікуванні, або відстрочувати поновлення росту пухлини, коли використовують після проведення хіміотерапії. Лікування антиметаболітом, таким як гемцитрабін, використовували в комбінації у випадку Рапс-1 раку підшлункової залози, і темозоломід, алкілюючий агент, використовували у випадку пухлинних ксенотрансплантатних моделей U-87MG гліобластоми.

При спільному комбінованому лікуванні, інгібітори Hh-шляху вводили в комбінації зі стандартними хіміотерапевтичними засобами (гемцитрабін або темозоломід). Лікування одним агентом проводили для оцінки можливості адитивних або синергічних ефектів, коли сполуки вводили в комбінації. Схему дозування починали, коли встановлені солідні пухлини досягали маси приблизно 100 мг. Протягом всього періоду дозування 14 днів, розмір пухлини вимірювали двічі на тиждень і масу тіла визначали щодня. Толерантність у випадку таких досліджень контролювали шляхом щоденного визначення маси тіла. Зразки плазми крові збирали для клінічного хімічного і гематологічного аналізу і для визначення профілю в плазмі концентрації сполуки.

У випадку послідовних схем дозування, один агент зі стандартних хіміотерапевтичних засобів (гемцитрабін або темозоломід) вводили протягом періоду 14 днів для інгібування росту пухлини і/або для індукування регресії пухлини. Після обробки стандартними хіміотерапевтичними засобами, вводили Hh-інгібітори для визначення їх впливу на поновлення росту пухлини. Обробка за допомогою Hh-інгібіторів може бути почата негайно після завершення стандартної хіміотерапії або через деякий період «припинення обробки», залежно від планування дослідження. Схеми дозування починали, коли встановлені солідні пухлини досягали маси приблизно 100 мг. Протягом всього періоду дозування 14 днів, розмір пухлини вимірювали двічі на тиждень і масу тіла визначали щодня. Толерантність у випадку даних досліджень контролювали шляхом щоденного визначення маси тіла. Зразки плазми крові збирали для клінічного хімічного і гематологічного аналізу і для визначення профілю в плазмі концентрації сполуки.

Імуногістохімія

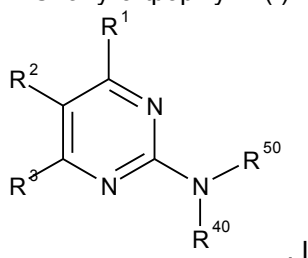
По закінченні досліджень ефективності, пухлини вирізували і досліджували гістологічно відносно індукції апоптозу (TUNEL), щільності мікросудин (CD31-фарбування), проліферуючих

клітин (Кі67-фарбування) і некрозу (фарбування гематоксилін/еозином). Додатково, зрізи пухлини забарвлювали для експресії SHh-шляху (Gli1, SHh, Smo) і біомаркерів ракових стовбурових клітин (наприклад, нестин, CD131, ALDH). Толерантність у випадку таких досліджень контролювали шляхом щоденного визначення маси тіла. Зразки плазми крові збирали для клінічного хімічного і гематологічного аналізу і для визначення профілю в плазмі концентрації сполуки.

Вищенаведений винахід описаний до деякої міри детально шляхом ілюстрації і прикладів з метою ясності і розуміння. Фахівцеві в даній галузі буде очевидно, що можуть бути здійснені зміни і модифікації в обсязі прикладеної формули винаходу. Отже, потрібно розуміти, що мають на увазі, що вищенаведений опис є ілюстративним і не обмежує обсягу охорони даного винаходу. Обсяг винаходу, отже, повинен бути визначений не відносно вищенаведеного опису, а повинен бути визначений відносно подальших прикладених пунктів формули винаходу разом з повним обсягом еквівалентів, на які дають право такі пункти формули винаходу. Всі патенти, заявки на патент і публікації, цитовані в даному описі, цим включені за допомогою посилання у всій їх повноті, для всіх цілей, в тій же самій мірі, як якби кожний індивідуальний патент, заявка на патент або публікація були, таким чином, вказані індивідуально.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I):



де сполука необов'язково знаходиться у вигляді фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольвату або їх комбінації, де:

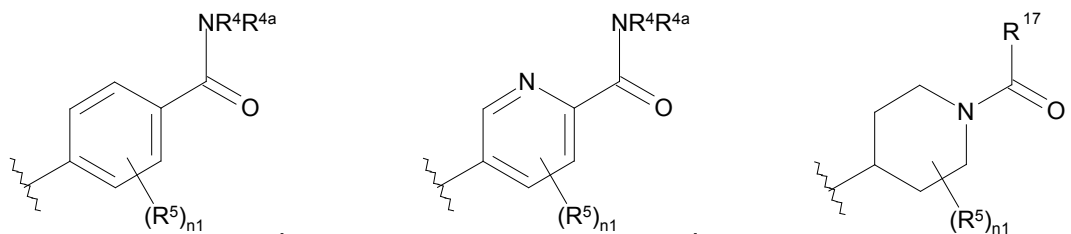
R^1 означає алкіл, циклоалкіл, феніл або гетероарил, де циклоалкіл, феніл і гетероарил необов'язково заміщені 1, 2 або 3 радикалами R^6 ;

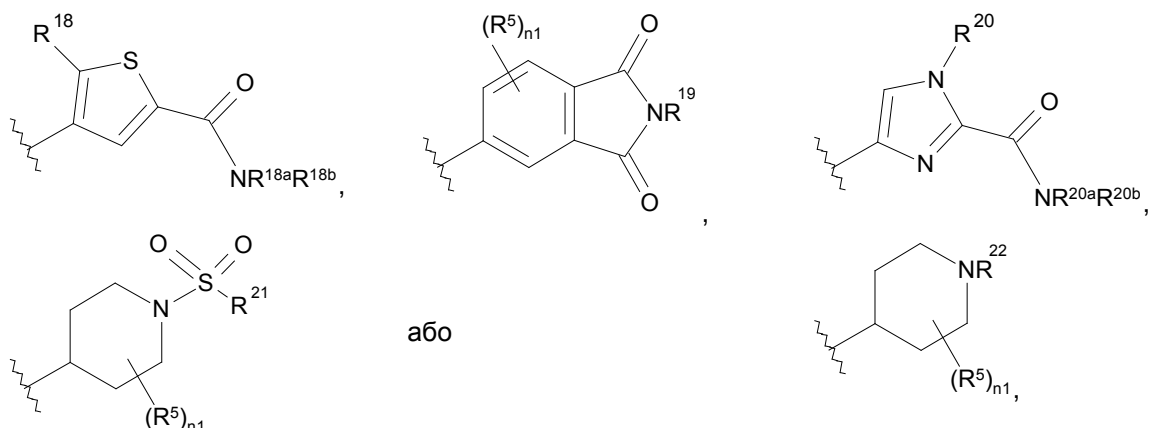
R^2 і R^3 разом з піримідинілом, до якого вони приєднані, утворюють хіназолініл, необов'язково заміщений в положеннях 5, 6, 7 і 8 однією або двома групами, незалежно вибраними з алкілу, алкокси, галогену, гідрокси, гетероциклоалкілалкілокси, гетероциклоалкілу або гетероциклоалкілу, заміщеного алкілом;

кожний R^6 , коли R^6 присутній, незалежно вибирають з групи, яка складається з алкілу, алкокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, галогену, галогеналкілу, галогеналкокси, галогенфенілу, амінокарбонілу, алкіламінокарбонілу, діалкіламінокарбонілу, гідроксialкілу, алкоксикарбонілу, аміноалкілу, алкіламіноалкілу, діалкіламіноалкілу, аміноалкіламіно, алкіламіноалкіламіно, діалкіламіноалкіламіно, алкілоксialкіламіно, гетероциклоалкілу, гетероциклоалкілалкілу, де гетероциклоалкіл, або окремо, або як частина гетероциклоалкілалкілу, необов'язково заміщений алкілом або алкоксикарбонілом;

R^{40} означає водень або алкіл;

R^{50} вибирають з:





n_1 дорівнює 0, 1 або 2;

кожний R^5 , коли R^5 присутній, незалежно означає алкіл, гідрокси, алкокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, галоген, нітро, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкіламіно або гетероциклоалкілалкілокси; де кожний гетероциклоалкіл, або окремо, або як частина іншої групи у випадку R^5 , незалежно, необов'язково заміщений алкілом або алкоксикарбонілом;

R^{4a} означає водень або алкіл;

R^4 означає 1,2,3,4-тетрагідроізохінолініл, заміщений одним R^8 і додатково заміщений 1 або 2 радикалами R^{8a} , де R^8 являє собою алкіл, гідроксіалкіл або фенілалкілоксіалкіл і R^{8a} являє собою водень або метил; R^4 означає 2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензоксазепініл, необов'язково заміщений одним R^8 , де R^8 являє собою алкіл; або R^4 означає феніл, заміщений одним R^{29} і додатково заміщений 1 або 2 радикалами R^{9a} ;

R^{17} означає циклоалкіл, гетероциклоалкіл (необов'язково заміщений однією або двома групами, вибраними з алкілу або алкоксикарбонілу), фенілалкіламіно, фенілалкіл або феніл; де кожний феніл, або окремо, або як частина групи у випадку R^{17} , заміщений 1, 2 або 3 радикалами R^{9a} ;

R^{18} означає водень, галоген або алкіл;

R^{18a} означає водень або алкіл;

R^{18b} означає гетероарил, заміщений 1, 2 або 3 радикалами R^{8a} , або R^{18b} означає феніл, заміщений 1, 2 або 3 радикалами R^{9a} ;

R^{19} означає феніл, заміщений 1, 2 або 3 радикалами R^{9a} , або R^{19} означає гетероарил, заміщений 1, 2 або 3 радикалами R^{8a} ;

R^{20} означає водень, алкіл, алкілкарбоніл, алкілсульфоніл або алкоксикарбоніл;

R^{20a} означає водень або алкіл;

R^{20b} означає гетероарил, заміщений 1, 2 або 3 радикалами R^{8a} , або R^{20b} означає феніл, заміщений 1, 2 або 3 радикалами R^{9a} ;

R^{21} означає феніл, заміщений 1, 2 або 3 радикалами R^{9a} , або R^{21} означає гетероарил, заміщений 1, 2 або 3 радикалами R^{8a} ; або R^{21} означає гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений алкілом або алкоксикарбонілом;

R^{22} означає феніл, заміщений 1, 2 або 3 радикалами R^{9a} , або R^{22} означає гетероарил, заміщений 1, 2 або 3 радикалами R^{8a} ;

кожний R^8 незалежно означає алкіл, циклоалкіл, фенілалкілоксіалкіл або R^{9b} ;

кожний R^{8a} незалежно означає водень, галоген або R^8 ;

кожний R^{9a} незалежно означає водень, R^{9b} або R^{9c} ;

R^{29} означає алкіл, заміщений $NR^{15}R^{15a}$, або алкіл, заміщений необов'язково заміщеним гетероциклоалкілом;

кожний R^{9b} , коли R^{9b} присутній, незалежно означає аміно, алкіламіно, діалкіламіно, необов'язково заміщений гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений гетероциклоалкілалкілокси, аміноалкілокси, алкіламіноалкілокси, діалкіламіноалкілокси, необов'язково заміщений гетероарил, ціано, $-C(O)R^{14}$, $-CR^{14a}(=NR^{14b})$, $-C(=NR^{24})R^{24a}$, $-S(O)_2NR^{13}R^{13a}$, $-NR^{23}C(O)R^{23a}$, $-C(O)NR^{12}R^{12a}$ або алкіл, заміщений одним або двома R^{11} ;

кожний R^{9c} , коли R^{9c} присутній, незалежно означає алкіл, галогеналкіл, гідроксіалкіл, галоген, гідрокси, алкокси, ціано, нітро або фенілкарбоніл;

кожний R^{11} незалежно вибирають з групи, яка складається з гідрокси, $-NR^{15}R^{15a}$, необов'язково заміщеного гетероарилу, необов'язково заміщеного гетероциклоалкілу, необов'язково заміщеного циклоалкілу;

- R^{12} означає водень або алкіл;
 R^{12a} означає водень, гідрокси, алкокси, алкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, гідроксіалкіл, необов'язково заміщений гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений гетероциклоалкілалкіл або необов'язково заміщений гетероарил; або
- 5 R^{12} і R^{12a} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 групами, незалежно вибраними з алкілу, гідроксіалкілу, галогеналкілу, алкілкарбонілу, алкоксикарбонілу, необов'язково заміщеного циклоалкілу, необов'язково заміщеного циклоалкілалкілу, необов'язково заміщеного гетероарилу, необов'язково заміщеного гетероарилалкілу, необов'язково заміщеного фенілу або
- 10 необов'язково заміщеного фенілалкілу;
 R^{13} означає водень або алкіл;
 R^{13a} означає алкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл або діалкіламіноалкіл;
кожний R^{14} незалежно означає водень, алкіл, гідрокси, алкокси, необов'язково заміщений гетероарилалкіл або необов'язково заміщений гетероциклоалкілалкіл;
- 15 кожний R^{14a} означає водень або алкіл;
 R^{14b} означає алкокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно або необов'язково заміщений гетероциклоалкіл;
 R^{15} означає водень, алкіл, алкоксіалкіл, гідроксіалкіл або галогеналкіл;
 R^{15a} означає водень, алкіл, алкоксіалкіл, галогеналкіл, гідроксіалкіл, карбоксіалкіл,
- 20 амінокарбонілалкіл, алкіламінокарбонілалкіл, діалкіламінокарбонілалкіл, необов'язково заміщений циклоалкіл або необов'язково заміщений фенілалкіл;
 R^{23} означає водень або алкіл;
 R^{23a} означає водень, алкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл або необов'язково заміщений гетероциклоалкілалкіл;
- 25 R^{24} означає водень або алкіл, гідрокси або алкокси;
 R^{24a} означає гідрокси, алкокси, аміно, алкіламіно або діалкіламіно.
2. Сполука за п. 1, де R^{40} означає водень,
 R^2 і R^3 разом з піримідинілом, до якого вони приєднані, утворюють хіназолініл, необов'язково заміщений в положеннях 5, 6, 7 і 8 однією або двома групами, незалежно
- 30 вибраними з алкілу, алкокси, галогену або гідрокси;
де сполука необов'язково знаходиться у вигляді фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольвату або їх комбінації.
3. Сполука за п. 2, вибрана з групи, яка складається з:
- 35 4-[(6-хлор-4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]-N-[2-(піролідін-1-ілметил)феніл]бензаміду;
4-[(6-хлор-4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]-N-[2-(морфолін-4-ілметил)феніл]бензаміду;
4-[(6-хлор-4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]-N-[3-[(диметиламіно)метил]феніл]бензаміду;
4-[(6-хлор-4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]-N-[5-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл]бензаміду;
- 40 4-[(6-хлор-4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]-N-[2-метил-5-(морфолін-4-ілметил)феніл]бензаміду;
де сполука необов'язково знаходиться у вигляді фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольвату або їх комбінації.
4. Сполука за п. 2, де R^2 і R^3 разом з піримідинілом, до якого вони приєднані, утворюють хіназолініл, який в положенні 5, 6, 7 або 8 є незаміщеним; де сполука необов'язково знаходиться у вигляді фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольвату або їх комбінації.
- 45 5. Сполука за п. 4, де R^1 означає алкіл; де сполука необов'язково знаходиться у вигляді фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольвату або їх комбінації.
6. Сполука за п. 4, де R^1 означає гетероарил, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 радикалами R^6 ; де сполука необов'язково знаходиться у вигляді фармацевтично прийнятної солі, гідрату,
- 50 сольвату або їх комбінації.
7. Сполука за п. 4, де R^1 означає циклоалкіл, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 радикалами R^6 ; де сполука необов'язково знаходиться у вигляді фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольвату або їх комбінації.
8. Сполука за п. 4, де R^1 означає феніл, заміщений одним або двома R^6 , де кожний R^6 незалежно вибирають з групи, яка складається з аміно, алкіламіно, діалкіламіно, амінокарбонілу, алкіламінокарбонілу, діалкіламінокарбонілу, гетероциклоалкілалкілу (необов'язково заміщеного алкілом або алкоксикарбонілом), аміноалкіламіно, алкіламіноалкіламіно або діалкіламіноалкіламіно; де сполука необов'язково знаходиться у вигляді фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольвату або їх комбінації.

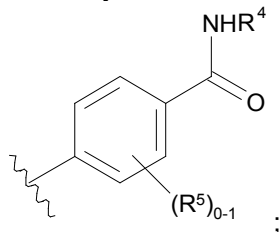
9. Сполука за п. 4, де R^1 означає незаміщений феніл; де сполука необов'язково знаходиться у вигляді фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольвату або їх комбінації.

10. Сполука за п. 9, вибрана з групи, яка складається з:

$N\{5-[(\text{диметиламіно})\text{метил}]-2\text{-метилфеніл}\}-5-[(4\text{-фенілхіназолін-2-іл})\text{аміно}]\text{піридин-2-карбоксаміду}$;

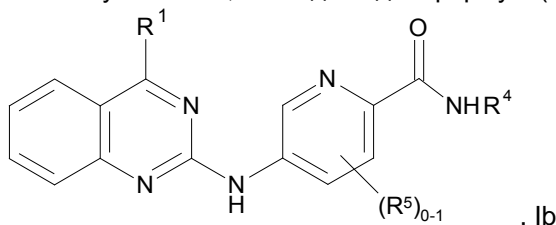
де сполука необов'язково знаходиться у вигляді фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольвату або їх комбінації.

11. Сполука за п. 4, де R^{50} означає:



10 де сполука необов'язково знаходиться у вигляді фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольвату або їх комбінації.

12. Сполука за п. 1, яка відповідає формулі (Ib):



де сполука необов'язково знаходиться у вигляді фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольвату або їх комбінації.

13. Сполука за п. 11 або 12, де R^4 означає 1,2,3,4-тетрагідроізохінолініл, заміщений одним R^8 і додатково заміщений 1 або 2 радикалами R^{8a} , де R^8 являє собою алкіл, гідроксіалкіл або фенілалкілоксіалкіл і R^{8a} являє собою водень або метил; або R^4 означає 2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензоксазепініл, необов'язково заміщений одним R^8 , де R^8 являє собою алкіл; де сполука необов'язково знаходиться у вигляді фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольвату або їх комбінації.

14. Сполука за п. 13, вибрана з групи, яка складається з:

$N\text{-(2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл)-4-}[(4\text{-фенілхіназолін-2-іл})\text{аміно}]\text{бензаміду}$;

$N\text{-(2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-5-іл)-4-}[(4\text{-фенілхіназолін-2-іл})\text{аміно}]\text{бензаміду}$;

25 $N\text{-(2,6-диметил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл)-4-}[(4\text{-фенілхіназолін-2-іл})\text{аміно}]\text{бензаміду}$;

$N\text{-(4-метил-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензоксазепін-7-іл)-4-}[(4\text{-фенілхіназолін-2-іл})\text{аміно}]\text{бензаміду}$;

$N\text{-[2-(2-гідроксіетил)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-5-іл]-4-}[(4\text{-фенілхіназолін-2-іл})\text{аміно}]\text{бензаміду}$;

$N\text{-(2-[2-}[(\text{фенілметил})\text{оксі}]\text{етил}]\text{-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-5-іл)-4-}[(4\text{-фенілхіназолін-2-іл})\text{аміно}]\text{бензаміду}$;

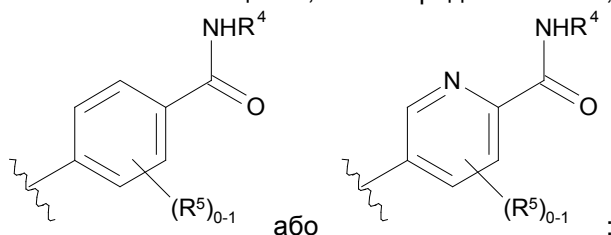
30 $4\text{-}[(4\text{-фенілхіназолін-2-іл})\text{аміно}]\text{-N-(2,3,3-триметил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл)бензаміду}$;

де сполука необов'язково знаходиться у вигляді фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольвату або їх комбінації.

15. Сполука за п. 11 або 12, де R^4 означає феніл, заміщений R^{29} і додатково заміщений 1 або 2 радикалами R^{9a} ; де сполука необов'язково знаходиться у вигляді фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольвату або їх комбінації.

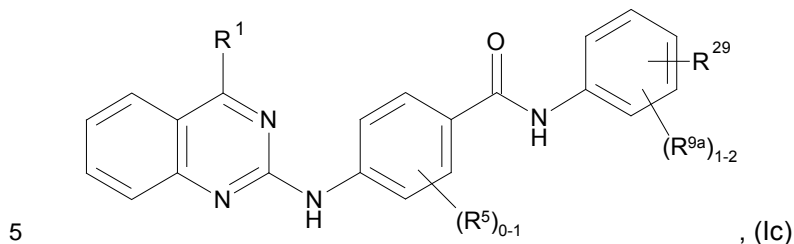
16. Сполука за п. 15, де кожний R^{9a} незалежно означає водень або алкіл; де сполука необов'язково знаходиться у вигляді фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольвату або їх комбінації.

17. Сполука за п. 4, де R^1 означає алкіл, циклоалкіл або гетероарил, де циклоалкіл і гетероарил необов'язково заміщені 1, 2 або 3 радикалами R^6 ; R^{50} означає:



R^4 означає феніл, заміщений одним R^{29} і додатково заміщений 1 або 2 радикалами R^{9a} ; R^{29} означає R^{9c} ; кожний R^{9a} незалежно означає водень або R^{9c} ; де сполука необов'язково знаходиться у вигляді фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольовату або їх комбінації.

18. Сполука за п. 1, яка відповідає формулі (Ic):



де сполука необов'язково знаходиться у вигляді фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольовату або їх комбінації.

19. Сполука за п. 18, вибрана з групи, яка складається з N-[2-(гідроксиметил)-5-(морфолін-4-ілметил)феніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензаміду;

20 де сполука необов'язково знаходиться у вигляді фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольовату або їх комбінації.

21. Сполука за п. 18, де R^1 означає алкіл або гетероарил, необов'язково заміщений одним R^6 ; кожний R^{9a} незалежно означає водень або R^{9c} , де R^{9c} означає алкіл; де сполука необов'язково знаходиться у вигляді фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольовату або їх комбінації.

22. Сполука за п. 18, де R^1 означає феніл, заміщений одним або двома R^6 , де кожний R^6 незалежно означає алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, амінокарбоніл, алкіламінокарбоніл, діалкіламінокарбоніл, гетероциклоалкілалкіл (необов'язково заміщений алкілом або алкоксикарбонілом), аміноалкіламіно, алкіламіноалкіламіно або діалкіламіноалкіламіно;

23 R^{9a} означає водень або R^{9c} , де R^{9c} означає алкіл;

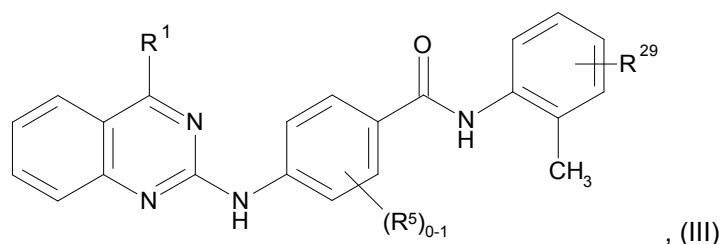
де сполука необов'язково знаходиться у вигляді фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольовату або їх комбінації.

24. Сполука за п. 18, де R^1 означає незаміщений феніл; кожний R^{9a} незалежно означає водень або алкіл; де сполука необов'язково знаходиться у вигляді фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольовату або їх комбінації.

25. Сполука за п. 21 або 22, де R^{29} означає алкіл, заміщений $NR^{15}R^{15a}$; де сполука необов'язково знаходиться у вигляді фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольовату або їх комбінації.

26. Сполука за п. 23, вибрана з N-{3-[(диметиламіно)метил]феніл}-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензаміду; де сполука необов'язково знаходиться у вигляді фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольовату або їх комбінації.

25. Сполука за п. 1, яка відповідає формулі (III):



де сполука необов'язково знаходиться у вигляді фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольовату або їх комбінації.

26. Сполука за п. 25, вибрана з групи, яка складається з:

N-{5-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл}-4-[[4-(4-фторфеніл)хіназолін-2-іл]аміно]бензаміду;

N-{5-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл}-4-[[4-(2-фторфеніл)хіназолін-2-іл]аміно]бензаміду;

4-[[4-(3-бромфеніл)хіназолін-2-іл]аміно]-N-{5-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл}бензаміду;

4-[[4-(4-хлорфеніл)хіназолін-2-іл]аміно]-N-{5-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл}бензаміду;

4-[[4-(2-хлорфеніл)хіназолін-2-іл]аміно]-N-{5-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл}бензаміду;

N-{5-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл}-4-[[4-(1-метилетил)хіназолін-2-іл]аміно]бензаміду;

4-[[4-(2,6-дифторфеніл)хіназолін-2-іл]аміно]-N-{5-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл}бензаміду;

4-[[4-(2,4-дифторфеніл)хіназолін-2-іл]аміно]-N-{5-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл}бензаміду;

4-[[4-(2-бромфеніл)хіназолін-2-іл]аміно]-N-{5-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл}бензаміду;

- 4-[[4-(2'-бромбіфеніл-2-іл)хіназолін-2-іл]аміно]-N-{5-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл}бензаміду;
 4-[[4-(3-хлорфеніл)хіназолін-2-іл]аміно]-N-{5-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл}бензаміду;
 4-[[4-(3,5-дихлорфеніл)хіназолін-2-іл]аміно]-N-{5-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл}бензаміду;
 5 4-[[4-(2,3-дихлорфеніл)хіназолін-2-іл]аміно]-N-{5-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл}бензаміду;
 N-{5-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл}-4-[[4-(1-метил-1H-пірол-2-іл)хіназолін-2-іл]аміно]бензаміду;
 10 4-[[4-(2,4-дихлорфеніл)хіназолін-2-іл]аміно]-N-{5-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл}бензаміду;
 4-[[4-(3,4-дихлорфеніл)хіназолін-2-іл]аміно]-N-{5-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл}бензаміду;
 4-[[4-(2,5-дихлорфеніл)хіназолін-2-іл]аміно]-N-{5-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл}бензаміду;
 15 N-{5-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл}-4-[[4-(2-тієніл)хіназолін-2-іл]аміно]бензаміду;
 N-{5-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл}-4-[[4-піридин-2-ілхіназолін-2-іл]аміно]бензаміду;
 4-[[4-(3,5-дифторфеніл)хіназолін-2-іл]аміно]-N-{5-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл}бензаміду;
 4-[[4-(4-фторфеніл)хіназолін-2-іл]аміно]-N-[2-метил-5-(морфолін-4-ілметил)феніл]бензаміду;
 20 N-[2-метил-5-(морфолін-4-ілметил)феніл]-4-[[4-метилхіназолін-2-іл]аміно]бензаміду;
 4-[[4-етилхіназолін-2-іл]аміно]-N-[2-метил-5-(морфолін-4-ілметил)феніл]бензаміду;
 4-[[4-циклопропілхіназолін-2-іл]аміно]-N-[2-метил-5-(морфолін-4-ілметил)феніл]бензаміду;
 4-[[4-(1-метилетил)хіназолін-2-іл]аміно]-N-[2-метил-5-(морфолін-4-ілметил)феніл]бензаміду;
 4-[[4-(1-метилетил)хіназолін-2-іл]аміно]-N-(2-метил-5-
 25 {[метил(фенілметил)аміно]метил}феніл}бензаміду;
 N-(2-метил-5-{[метил(фенілметил)аміно]метил}феніл)-4-[[4-метилхіназолін-2-іл]аміно]бензаміду;
 4-[[4-етилхіназолін-2-іл]аміно]-N-(2-метил-5-{[метил(фенілметил)аміно]метил}феніл)бензаміду;
 N-[5-(амінометил)-2-метилфеніл]-4-[[4-(4-хлорфеніл)хіназолін-2-іл]аміно]бензаміду;
 2-фтор-N-[2-метил-5-(морфолін-4-ілметил)феніл]-4-[[4-фенілхіназолін-2-іл]аміно]бензаміду;
 30 3-фтор-N-[2-метил-5-(морфолін-4-ілметил)феніл]-4-[[4-фенілхіназолін-2-іл]аміно]бензаміду;
 2-хлор-N-[2-метил-5-(морфолін-4-ілметил)феніл]-4-[[4-фенілхіназолін-2-іл]аміно]бензаміду;
 де сполука необов'язково знаходиться у вигляді фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольвату або їх комбінації.
 27. Сполука за п. 25, де R¹ означає незаміщений феніл; n1 дорівнює 0;
 35 R¹² означає водень або алкіл,
 R^{12a} означає водень, алкіл, діалкіламіноалкіл, необов'язково заміщений гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений гетероциклоалкілалкіл або гідроксіалкіл; або R¹² і R^{12a} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним алкілом, гідроксіалкілом, циклоалкілалкілом, необов'язково заміщеним гетероарилалкілом або
 40 фенілалкілом (де фенільне кільце необов'язково заміщене одним галогеном);
 R¹³ означає водень або алкіл;
 R^{13a} означає водень, алкіл або діалкіламіноалкіл;
 R¹⁴ означає необов'язково заміщений гетероциклоалкілалкіл або необов'язково заміщений гетероарилалкіл;
 45 R²³ означає водень або алкіл;
 R^{23a} означає аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл або гетероциклоалкілалкіл;
 де сполука необов'язково знаходиться у вигляді фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольвату або їх комбінації.
 28. Сполука за п. 27, вибрана з групи, яка складається з:
 50 N-{5-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл}-4-[[4-фенілхіназолін-2-іл]аміно]бензаміду;
 N-[2-метил-5-(морфолін-4-ілметил)феніл]-4-[[4-фенілхіназолін-2-іл]аміно]бензаміду;
 N-[2-метил-5-[(4-метилпіперазин-1-іл)метил]феніл]-4-[[4-фенілхіназолін-2-іл]аміно]бензаміду;
 N-[2-метил-5-(піролідін-1-ілметил)феніл]-4-[[4-фенілхіназолін-2-іл]аміно]бензаміду;
 N-{3-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл}-4-[[4-фенілхіназолін-2-іл]аміно]бензаміду;
 55 N-{5-[(діетиламіно)метил]-2-метилфеніл}-4-[[4-фенілхіназолін-2-іл]аміно]бензаміду;
 N-[2-метил-5-(піперидин-1-ілметил)феніл]-4-[[4-фенілхіназолін-2-іл]аміно]бензаміду;
 N-(5-{[циклогексил(метил)аміно]метил}-2-метилфеніл)-4-[[4-фенілхіназолін-2-іл]аміно]бензаміду;
 N-{5-[[2,6-диметилпіперидин-1-іл)метил]-2-метилфеніл}-4-[[4-фенілхіназолін-2-іл]аміно]бензаміду;

- N-{2-метил-5-[(2,2,6,6-тетраметилпіперидин-1-іл)метил]феніл}-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензаміду;
 N-(5-{[(1,1-диметилетил)аміно]метил}-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензаміду;
 N-[5-(азепан-1-ілметил)-2-метилфеніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензаміду;
 5 N-(2-метил-5-{[(1,1,3,3-тетраметилбутил)аміно]метил}феніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензаміду;
 N-(2-метил-5-{[(фенілметил)аміно]метил}феніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензаміду;
 N-[5-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-ілметил)-2-метилфеніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензаміду;
 10 N-(2-метил-5-{[метил(фенілметил)аміно]метил}феніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензаміду;
 N-(2-метил-5-{[(1-метилетил)аміно]метил}феніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензаміду;
 N-(5-{[біс(1-метилетил)аміно]метил}-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензаміду;
 N-(5-{[етил(метил)аміно]метил}-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензаміду;
 N-(5-{[етил(1-метилетил)аміно]метил}-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензаміду;
 15 N-{5-[1-(диметиламіно)етил]-2-метилфеніл}-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензаміду;
 N-[2-метил-5-(1-морфолін-4-ілетил)феніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензаміду;
 N-(2-метил-5-{[(2-метилпропіл)аміно]метил}феніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензаміду;
 N-(2-метил-5-{[(1-фенілетил)аміно]метил}феніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензаміду;
 N-(5-{[(1,2-диметилпропіл)аміно]метил}-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензаміду;
 20 N-(5-{1-[етил(3,3,3-трифторпропіл)аміно]етил}-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензаміду;
 N-(5-{1-[біс(3,3,3-трифторпропіл)аміно]етил}-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензаміду;
 25 N-(2-метил-5-{[метил(1-метилетил)аміно]метил}феніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензаміду;
 N-[5-(3,4-дигідрохінолін-1(2H)-ілметил)-2-метилфеніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензаміду;
 N-(2-метил-5-{[(1-метилпропіл)аміно]метил}феніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензаміду;
 N-{5-[(циклопропіламіно)метил]-2-метилфеніл}-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензаміду;
 30 1-{[4-метил-3-{[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]феніл}карбоніл]аміно}фенілметил}азетидин-3-карбонової кислоти;
 N-(5-{[(2-гідроксіетил)аміно]метил}-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензаміду;
 N-(5-{[(2-гідроксіетил)(метил)аміно]метил}-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензаміду;
 35 N-{5-[(етиламіно)метил]-2-метилфеніл}-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензаміду;
 N-{2-метил-5-[(пропіламіно)метил]феніл}-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензаміду;
 N-(5-{[(1,3-диметилбутил)аміно]метил}-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензаміду;
 N-[2-метил-3-(морфолін-4-ілметил)феніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензаміду;
 N-[5-({[2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил]аміно}метил)-2-метилфеніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензаміду;
 40 N-[2-метил-5-({[2-(метилоксі)етил]аміно}метил)феніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензаміду;
 N-(5-{[(2-гідрокси-1,1-диметилетил)аміно]метил}-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензаміду;
 N-{5-[(4-ацетилпіперазин-1-іл)метил]-2-метилфеніл}-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензаміду;
 45 N-(5-{[4-(2,2-диметилпропаноїл)піперазин-1-іл]метил}-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензаміду;
 N-(5-{[біс(2-гідроксіетил)аміно]метил}-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензаміду;
 N-[5-({[біс(2-(метилоксі)етил]аміно}метил)-2-метилфеніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензаміду;
 50 N-(5-{[4-(циклопентилкарбоніл)піперазин-1-іл]метил}-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензаміду;
 N-(2-метил-5-{[4-(фенілкарбоніл)піперазин-1-іл]метил}феніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензаміду;
 N-[2-метил-5-({[4-(метилоксі)ацетил]піперазин-1-іл}метил)феніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензаміду;
 55 N-[2-метил-4-(1H-піразол-1-іл)феніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензаміду;
 N-(5-{[етил(2,2,2-трифторетил)аміно]метил}-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензаміду;
 N-[5-(7-азабіцикло[2,2,1]гепт-7-илметил)-2-метилфеніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензаміду;
 60

- N-(5-{{етил(2-гідроксіетил)аміно}метил}-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензаміду;
 N-[5-(амінометил)-2-метилфеніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензаміду;
 N-{4-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл}-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензаміду;
 N-(4-{{етил(1-метилетил)аміно}метил}-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензаміду;
 5 N-(2-метил-4-{{метил(фенілметил)аміно}метил}феніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензаміду;
 N-{2-метил-5-[(метиламіно)метил]феніл}-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензаміду;
 N-{4-[(діетиламіно)метил]-2-метилфеніл}-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензаміду;
 N-[2-метил-4-(морфолін-4-ілметил)феніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензаміду;
 N-(5-{{4-(циклопропілкарбоніл)піперазин-1-іл}метил}-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензаміду;
 10 N-{3-[(діетиламіно)метил]-2-метилфеніл}-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензаміду;
 N-[3-(азепан-1-ілметил)-2-метилфеніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензаміду;
 N-(4-{{(2-гідроксіетил)аміно}метил}-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензаміду;
 N-(4-{{етил(2-гідроксіетил)аміно}метил}-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензаміду;
 15 N-(5-{{циклопропіл(метил)аміно}метил}-2-метилфеніл)-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензаміду;
 N-{5-[(циклопентиламіно)метил]-2-метилфеніл}-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензаміду;
 де сполука необов'язково знаходиться у вигляді фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольвату або їх комбінації.
29. Сполука за п. 28, де сполука являє собою N-[2-метил-5-(морфолін-4-ілметил)феніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід, необов'язково знаходиться у вигляді фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольвату або їх комбінації.
30. Сполука за п. 28, де сполука являє собою N-{5-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл}-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід, необов'язково знаходиться у вигляді фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольвату або їх комбінації.
- 25 31. Сполука за п. 28, де сполука являє собою N-{2-метил-5-[(метиламіно)метил]феніл}-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід, необов'язково знаходиться у вигляді фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольвату або їх комбінації.
32. Сполука за п. 26, де сполука являє собою 4-{{4-(4-хлорфеніл)хіназолін-2-іл}аміно}-N-{5-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл}бензамід, необов'язково знаходиться у вигляді фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольвату або їх комбінації.
- 30 33. Сполука за п. 28, де сполука являє собою N-{5-[(циклопропіламіно)метил]-2-метилфеніл}-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід, необов'язково знаходиться у вигляді фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольвату або їх комбінації.
34. Сполука, вибрана з групи, яка складається з:
- 35 4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]-N-(1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл)бензаміду;
 N-[2-метил-5-(морфолін-4-ілметил)феніл]-4-[(4-морфолін-4-ілхіназолін-2-іл)аміно]бензаміду;
 де сполука необов'язково знаходиться у вигляді фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольвату або їх комбінації.
35. Спосіб лікування захворювання, опосередкованого білком шляху Хеджжого, за яким пацієнту, що має таке захворювання, вводять терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-34, де сполука необов'язково знаходиться у вигляді фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольвату або їх комбінації, і, необов'язково, разом з фармацевтично прийнятним носієм, ексципієнтом або розріджувачем.
- 40 36. Спосіб за п. 35, де захворювання є проліферативним захворюванням.
- 45 37. Спосіб за п. 35, де захворюванням є ракове захворювання.
38. Спосіб за п. 37, де ракове захворювання вибирають з групи, яка складається з базальноклітинної карциноми, медулобластоми, рабдіоміосаркоми, раку підшлункової залози, раку молочної залози, менінгіоми, гліобластоми, меланоми, раку шлунка, раку стравоходу, раку жовчних шляхів, раку передміхурової залози, дрібноклітинного раку легень, недрібноклітинного раку легень, гліальноклітинного раку, множинної мієломи, хронічного мієлолейкозу, раку яєчника, карциноми яєчників і раку ободової кишки.
39. Спосіб за п. 37, де раком є рак шлунка.
40. Спосіб за п. 37, де раком є рак стравоходу.
41. Спосіб за п. 37, де раком є множинна мієлома.
- 55 42. Спосіб за п. 37, де раком є дрібноклітинний рак легень.
43. Спосіб за п. 37, де раком є хронічна гранулоцитна лейкемія.
44. Спосіб за будь-яким з пп. 37-43, де сполука являє собою N-[2-метил-5-(морфолін-4-ілметил)феніл]-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід, необов'язково у вигляді фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольвату або їх комбінації.

45. Спосіб за будь-яким з пп. 37-43, де сполука являє собою N-{5-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл}-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід, необов'язково у вигляді фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольову або їх комбінації.
- 5 46. Спосіб за будь-яким з пп. 37-43, де сполука являє собою N-{2-метил-5-[(метиламіно)метил]феніл}-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід, необов'язково у вигляді фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольову або їх комбінації.
47. Спосіб за будь-яким з пп. 37-43, де сполука являє собою 4-{[4-(4-хлорфеніл)хіназолін-2-іл]аміно}-N-{5-[(диметиламіно)метил]-2-метилфеніл}бензамід, необов'язково у вигляді фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольову або їх комбінації.
- 10 48. Спосіб за будь-яким з пп. 37-43, де сполука являє собою N-{5-[(циклопропіламіно)метил]-2-метилфеніл}-4-[(4-фенілхіназолін-2-іл)аміно]бензамід, необов'язково у вигляді фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольову або їх комбінації.

Комп'ютерна верстка М. Ломалова

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601