



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **105211** (13) **C2**
(51) МПК (2014.01)

C07D 241/44 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01)
A61P 35/00
C07D 403/04 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

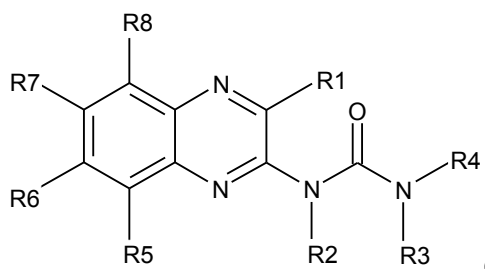
(21) Номер заявки: а 2011 11539	(72) Винахідник(и): Герлах Маттіас (DE), Зейпелт Ірена (DE), Гюнтер Екхард (DE), Шустер Тільманн (DE), Полімеропоулос Еммануель (DE), Чех Міхаель (DE), Клаус Екхард (DE)
(22) Дата подання заявки: 25.03.2010	(73) Власник(и): АЕТЕРНА ЦЕНТАРІС ГМБХ, Weismüllerstrasse 50, 60314 Frankfurt am Main, Germany (DE)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.04.2014	(74) Представник: Ошарова Ірина Олександрівна, реєстр. №9
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 09157141.4, 61/165,953	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2008141065 (A1), 20.11.2008 WO 03101444 (A1), 11.12.2003 EP 1990342 (A1), 12.11.2008
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 02.04.2009, 02.04.2009	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: EP, US	
(41) Публікація відомостей про заявку: 25.11.2011, Бюл.№ 22	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.04.2014, Бюл.№ 8	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ PCT/EP2010/053891, 25.03.2010	

(54) ХІНОКСАЛІНОВІ ПОХІДНІ І ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДОБРОЯКІСНИХ І ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

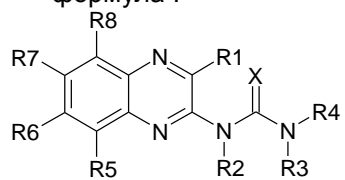
(57) Реферат:

Згідно з цим винаходом запропоновані хіноксаліни загальної формули I, що застосовуються як лікарські засоби для лікування пухлинних захворювань, зокрема у випадках резистентності до інших активних сполук або у випадках карциноми, що метастазує.
Можливі галузі застосування не обмежуються пухлинними захворюваннями.

UA 105211 C2



формула I



Галузь техніки

Цей винахід відноситься до похідних хіноксаліну, їх одержанню і застосуванню зазначених сполук як лікарських засобів, зокрема, для лікування доброякісних і злоякісних пухлин у людини та інших ссавців.

5 Рівень техніки

Протягом декількох наступних років в усьому світі очікується значне збільшення числа онкологічних захворювань і смертності, пов'язаної з пухлинами. В 2001 році у світі приблизно 10 мільйонів людей страждали від раку, і більше 6 мільйонів людей померли від цього захворювання. Розвиток пухлин є одним з основних захворювань вищих організмів царства рослин, царства тварин і людей. Відповідно до загальновизнаної багатоступінчастої моделі онкогенезу, у результаті нагромадження ряду мутацій в окремій клітині механізми її проліферації та диференціювання настільки змінюються, що зрештою, пройшовши доброякісну проміжну стадію, вона досягає злоякісного стану з метастазами. За терміном "рак" або "пухлина" ховається клінічна картина з більш ніж 200 різними самостійними захворюваннями. Онкологічні захворювання можуть розвиватися в доброякісній або злоякісній формі. Найбільш значимими видами пухлини є пухлини легенів, молочної залози, шлунку, шийки матки, простати, голови та шиї, товстого і тонкого кишечника, печінки та кровоносної системи. Вони сильно різняться за протіканням, прогнозом і відповідною реакцією на лікування. Більше 90 % виявлених випадків раку відносяться до солідних пухлин, які, особливо на пізніх стадіях або на стадії метастазування, у даний момент є важковиліковними або невиліковними. Трьома основними способами боротьби проти раку дотепер є хірургічне видалення, опромінення і хіміотерапія. Незважаючи на істотний прогрес, дотепер не вдалося розробити лікарські засоби, які дозволяли б помітно збільшити час життя пацієнта або навіть повністю вилікувати розповсюджені солідні пухлини. Таким чином, винахід нових лікарських засобів для боротьби з раком є дуже важливим.

Похідні хіноксаліну знаходять широке застосування у фармацевтичній промисловості як фармакодинамічно активні сполуки, а також як вихідні реагенти для синтезу.

Похідні хіноксаліну описані в документі WO08/141065 A1 як інгібітори PI3K, у патенті US2007/0254894 як інгібітори ангиогенезу, у патенті WO08/015423 як інгібітори CHK, у патентах WO9854156, WO9854157, WO9854158, WO2000031049, WO2000031050 і WO2000031051 як інгібітори PDGF і Lck-тірозинкінази, у патентах WO9962887 і WO9732858 як антагоністи глутаматних рецепторів. У літературному джерелі J. Med. Chem. 2001, 44, 1758 описаний синтез похідних XK469 з хіноксаліновою структурою і їх застосування як протипухлинних агентів, у літературному джерелі Cancer Research 1996, 3540 описані хіноксаліни як інгібітори Flk-1, а в J. Med. Chem. 1981, 24, 93 описане одержання CNS-активних хіноксалінів.

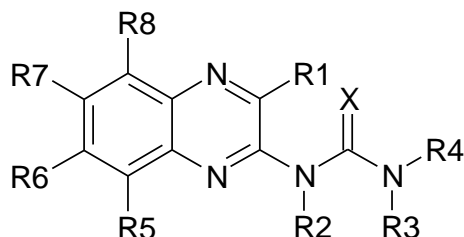
Опис винаходу

Цей винахід відноситься до похідних хіноксаліну загальної формули I, їх одержанню і застосуванню як лікарських засобів, зокрема, для лікування доброякісних і злоякісних пухлин у людини та інших ссавців.

Зненацька було виявлено, що окремі похідні хіноксаліну, що мають у складі сечовинну групу або тіосечовинну групу, мають виражену цитотоксичну дію на різні лінії пухлинних клітин людини. У наномольних концентраціях вони придушують розподіл клітин, у тому числі клітин карциноми кишечника, клітин карциноми яєчника, клітин карциноми простати, клітин карциноми матки, клітин гліобластоми, клітин карциноми легені, лейкоцитних клітин і клітин раку молочної залози. Хіноксаліни згідно з цим винаходом, що мають у своєму складі сечовинну групу або тіосечовинну групу, мають виражену дію, зокрема, також проти клітинних ліній, резистентних до цисплатину, доксорубіцину і вінкрістину. У цьому винаході показано, що хіноксаліни загальної структури I мають сильну біологічну дію, і що внаслідок цього можливо їхнє застосування як активних сполук в лікарському засобі для боротьби з раковими захворюваннями.

Завданням цього винаходу є забезпечення цитотоксичних речовин, що придатні для лікування великої кількості пухлин, зокрема у випадках резистентності до інших лікарських засобів і у випадках метастатичної карциноми.

Дане завдання вирішене за допомогою похідних хіноксаліну загальної формули I



Формула I

у яких

X являє собою кисень або сірку,

R₁ являє собою:

- (i) водень,
- (ii) незаміщений або заміщений (C₁-C₁₂)-алкіл,
- (iii) ціано,
- (iv) галоген,

R₂/R₃ являють собою:

- (i) водень,
- (ii) незаміщений або заміщений (C₁-C₁₂)-алкіл,

R₄ являє собою:

- (i) водень,
- (ii) незаміщений або заміщений (C₁-C₁₂)-алкіл,
- (iii) незаміщений або заміщений циклоалкіл,
- (iv) незаміщений або заміщений гетероцикліл,
- (v) незаміщений або заміщений арил,
- (vi) незаміщений або заміщений гетероарил,
- (vii) незаміщений або заміщений алкіларил,
- (viii) незаміщений або заміщений алкілгетероарил,

i

R₅-R₈ являють собою:

- (i) водень,
- (ii) незаміщений або заміщений (C₁-C₁₂)-алкіл,
- (iii) незаміщений або заміщений арил,
- (iv) незаміщений або заміщений гетероарил,
- (v) галоген,
- (vi) ціано,
- (vii) гідроксил,
- (viii) (C₁-C₁₂)-алкокси,
- (ix) аміно,
- (x) карбоксил, алкоксикарбоніл, карбоксиалкіл або алкоксикарбоніалкіл,
- (xi) алкоксикарбоніламіно, алкоксикарбоніламіноалкіл і

де щонайменше один із замісників R₅-R₈ повинен бути незаміщеним або заміщеним арильним або гетероарильним радикалом.

Деякі терміни, використані в описі та у формулі винаходу, визначені нижче.

Термін "алкіл" у контексті цього винаходу включає ациклічні насичені та ненасичені вуглеводневі радикали, які можуть бути розгалуженими та нерозгалуженими і містити від 1 до 12 атомів вуглецю, тобто C₁₋₁₂-алканіли, C₂₋₁₂-алкеніли і C₂₋₁₂-алкініли. У цьому зв'язку алкеніли містять щонайменше один подвійний вуглець-вуглецевий зв'язок, і алкініли містять щонайменше один потрійний вуглець-вуглецевий зв'язок. Алкіл переважно обраний із групи, що включає метил, етил, н-пропіл, 2-пропіл, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, ізопентил, неопентил, н-гексил, 2-гексил, н-октил, етиленіл (вініл), етиніл, пропеніл (-CH₂CH=CH₂; -CH=CH-CH₃), пропініл (-CH₂-C≡CH, -C≡C-CH₃), бутеніл, бутиніл, пентеніл, пентиніл, гексеніл, гексиніл, гептеніл, гептиніл, октеніл і октиніл.

Термін "циклоалкіл" у контексті цього винаходу позначає циклічні вуглеводні, що містять 3-12 атомів вуглецю, які можуть бути насиченими або ненасиченими. Можливе зв'язування зі сполуками загальної структури I за допомогою будь-якого можливого кільцевого атома циклоалкільного радикалу. Циклоалкільний радикал також може бути частиною бі- або поліциклічної системи.

Термін "гетероцикліл" позначає 3-, 4-, 5-, 6-, 7- або 8-членний циклічний органічний радикал, який містить щонайменше один, по можливості 2, 3, 4 або 5 гетероатомів, причому зазначені

гетероатоми є однаковими або різними, а циклічний радикал є насиченим або ненасиченим, але не ароматичним. Можливе зв'язування зі сполуками загальної структури I за допомогою будь-якого можливого кільцевого атома гетероциклічного радикала. Кращими гетероатомами є азот, кисень і сірка. Краще, щоб гетероциклічний радикал був обраний з групи, що включає

5 тетрагідрофурил, тетрагідропіраніл, піролідиніл, піперидиніл, піперазиніл і морфолініл.

Термін "арил" у контексті цього винаходу позначає ароматичні вуглеводні, що містять від 6 до 14 атомів вуглецю, у тому числі феніли, нафтили та антраценіли. Радикали також можуть бути конденсовані з іншими насиченими, (частково) ненасиченими або ароматичними системами кілець. Можливе зв'язування зі сполуками загальної структури I за допомогою будь-якого можливого кільцевого атома арильного радикала.

Термін "гетероарил" позначає 5-, 6- або 7-членний циклічний ароматичний радикал, який містить щонайменше один, при необхідності 2, 3, 4 або 5 гетероатомів, причому зазначені гетероатоми є однаковими або різними. Можливе зв'язування зі сполуками загальної структури I за допомогою будь-якого можливого кільцевого атома гетероарильного радикалу. Гетероцикл також може бути частиною бі- або поліциклічної системи. Кращими гетероатомами є азот, кисень і сірка. Краще, щоб гетероарильний радикал був обраний з групи, що включає піроліл, фурил, тієніл, тіазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, піразоліл, імідазоліл, піридиніл, піримідиніл, піридазиніл, піразиніл, фталазиніл, індоніл, індазоліл, індолізиніл, хінолініл, ізохінолініл, хіноксалініл, хіназолініл, карбазоліл, феназиніл, фенотіазиніл, акридиніл.

Терміни "алкіларил" або "алкілгетероарил" у контексті цього винаходу означають, що алкіл, арил або гетероарил мають значення, визначені вище, і арильний або гетероарильний радикал зв'язаний за допомогою C₁₋₈-алкільної групи зі сполуками загальної структури I.

У контексті термінів "алкіл", "циклоалкіл", "гетероцикліл", "арил", "гетероарил", "алкіларил" і "алкілгетероарил", термін "заміщений", у значенні, що використовується в цьому винаході, якщо це явно не визначено вище в описі або у формулі винаходу, слід розуміти як такий, що позначає заміщення одного або декількох водневих радикалів наступними групами: F, Cl, Br, I, CN, CF₃, NH₂, NH-алкілом, NH-арилом, N(алкіл)₂, NH-CO-алкілом, NH-CO-арилом, NH-CO-гетероарилом, NH-SO₂-алкілом, NH-SO₂-арилом, NH-SO₂-гетероарилом, NH-CO-NH-алкілом, NH-CO-NH-арилом, NH-CO-NH-гетероарилом, NH-C(O)O-алкілом, NH-C(O)O-арилом, NH-C(O)O-гетероарилом, NO₂, SH, S-алкілом, OH, OCF₃, O-алкілом, O-арилом, O-CO-алкілом, O-CO-арилом, O-CO-гетероарилом, O-C(O)O-алкілом, O-C(O)O-арилом, O-C(O)O-гетероарилом, O-CO-NH-алкілом, O-CO-N(алкіл)₂, O-CO-NH-арилом, O-CO-NH-гетероарилом, OSO₃H, OSO₂-алкілом, OSO₂-арилом, OSO₂-гетероарилом, OP(O)(OH)₂, алкілом-P(O)(OH)₂, CHO, CO₂H, C(O)O-алкілом, C(O)O-арилом, C(O)O-гетероарилом, CO-алкілом, CO-арилом, CO-гетероарилом, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂-NH-алкілом, SO₂-NH-арилом, SO₂-NH-гетероарилом, алкілом, циклоалкілом, гетероциклілом, арилом або гетероарилом, де радикали "алкіл", "циклоалкіл", "гетероцикліл", "арил" або "гетероарил" також можуть бути заміщеними. Замісники можуть бути однаковими або різними, і заміщення може мати місце в будь-якому можливому положенні алкільного, циклоалкільного, гетероциклільного, арильного і гетероарильного радикалу.

Полізаміщені радикали слід розуміти як радикали, що є полізаміщеними, наприклад, ди- або тризаміщеними, що містять замісник при різних або при одних і тих же атомах, наприклад, що містять три замісники при одному і тому ж атомі вуглецю, як у випадку CF₃, -CH₂CF₃, або в різних положеннях, як у випадку -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂.

Полізаміщення може здійснюватися однаковими або різними замісниками.

Якщо сполуки загальної формули I згідно з цим винаходом мають щонайменше один центр асиметрії, вони можуть бути присутні у формі відповідних рацематів, у формі чистих енантіомерів і/або діастереомерів або у формі сумішей зазначених енантіомерів і/або діастереомерів. Суміші можуть бути присутні у будь-якому бажаному співвідношенні стереоізомерів у суміші.

Таким чином, наприклад, сполуки формули I згідно з цим винаходом, що мають один або декілька хіральних центрів і присутні у формі рацематів, можуть бути розділені на їх оптичні ізомери, тобто енантіомери і діастереоізомери, відомими для цього способами. Поділ може бути проведений за допомогою розділової колонки на хіральних фазах або шляхом перекристалізації з оптично активного розчинника, або з використанням оптично активної кислоти або основи, або шляхом одержання похідних з оптично активним реагентом, таким як, наприклад, оптично активний спирт, і наступним видаленням радикалу.

Коли це можливо, сполуки згідно з цим винаходом можуть бути присутні у формі таутомерів.

Сполуки загальної формули I згідно з цим винаходом, якщо вони містять достатньо основну групу, таку як, наприклад, первинна, вторинна або третинна аміногрупа, можуть бути переведені в їх фізіологічно прийнятні солі за допомогою неорганічних або органічних кислот. Краще,

фармацевтично прийнятні солі сполук загальної структури I згідно з цим винаходом утворені з соляною кислотою, бромводневою кислотою, сірчаною кислотою, фосфорною кислотою, метансульфоною кислотою, п-толуолсульфоною кислотою, вугільною кислотою, мурашиною кислотою, оцтовою кислотою, трифтороцтовою кислотою, сульфооцтовою

5 кислотою, щавлевою кислотою, маленовою кислотою, малеїною кислотою, бурштиною кислотою, винною кислотою, рацемічною винною кислотою, яблучною кислотою, памоевою кислотою, мигдальною кислотою, фумаровою кислотою, молочною кислотою, лимонною кислотою, глутаміною кислотою або аспарагіною кислотою. Солі, що утворюються, являють собою, у тому числі, гідрохлориди, гідроброміди, сульфати, гідросульфати, фосфати,

10 метансульфонати, тозилати, карбонати, бікарбонати, формати, ацетати, трифлати, сульфоацетати, оксалати, малонати, малеати, сукцинати, тартрати, малати, памоати, манделати, фумарати, лактати, цитрати, глутамати і аспартати. Стехіометричне співвідношення солей, утворених сполуками згідно з цим винаходом, у цьому випадку може бути цілим або нецілим числом, кратним одиниці.

15 Сполуки загальної формули I згідно з цим винаходом, якщо вони містять достатньо кислу групу, таку як, наприклад, карбоксильна група, можуть бути переведені в їх фізіологічно прийнятні солі з неорганічними та органічними основами. Прийнятними неорганічними основами є, наприклад, гідроксид натрію, гідроксид калію, гідроксид кальцію, а прийнятними органічними основами є етаноламін, діетаноламін, триетаноламін, циклогексиламін,

20 дибензилетилендіамін і лізин. Стехіометричне співвідношення, утворених сполуками згідно з цим винаходом, у цьому випадку може бути цілим або нецілим числом, кратним одиниці.

Перевага також віддається сольватам і особливо гідратам сполук згідно з цим винаходом, які можуть бути отримані, наприклад, шляхом кристалізації з розчинника або з водяного розчину. У цьому випадку одна, дві, три або будь-яка кількість молекул сольвату або води або їх інтегральних часток можуть зв'язуватися зі сполуками згідно з цим винаходом з утворенням сольватів і гідратів.

Відомо, що хімічні речовини утворюють тверді форми, що існують у різних атомних станах, які описані як поліморфні форми або модифікації. Різні модифікації поліморфної речовини можуть сильно різнитися за фізичними властивостями. Сполуки загальної формули I згідно з

30 цим винаходом можуть перебувати в різних поліморфних формах, причому певні модифікації можуть бути метастабільними.

Найбільша перевага віддається сполукам загальної формули I з наступної вибірки:

1-циклопентил-3-[7-(4-гідрокси-3-метоксифеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (1)

1-циклогексил-3-[7-(4-гідрокси-3-метоксифеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (2)

35 1-циклогексил-3-[7-(3,4-диметоксифеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (3)

1-[7-(3,4-диметоксифеніл)хіноксалін-2-іл]-3-[1-(2,2,2-трифторацетил)піперидин-4-іл]сечовина (4)

1-7-(4-гідрокси-3-метоксифеніл)хіноксалін-2-іл]-3-фенілсечовина (5)

1-[7-(4-гідрокси-3-метоксифеніл)хіноксалін-2-іл]-3-[1-(2,2,2-трифторацетил)піперидин-4-іл]сечовина (6)

40

1-бензил-3-[7-(4-гідрокси-3-метоксифеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (7)

1-циклопентил-3-[7-(3,4-диметоксифеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (8)

1-трет-бутил-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (9)

1-трет-бутил-3-[7-(4-гідрокси-3-метоксифеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (10)

45 1-[7-(4-гідрокси-3-метоксифеніл)хіноксалін-2-іл]-3-тіофен-2-ілсечовина (11)

1-циклогексил-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (12)

1-циклопентил-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (13)

1-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]-3-фенілсечовина (14)

1-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]-3-тіофен-2-ілсечовина (15)

50 1-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]-3-метилсечовина (16)

1-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]-3-ізопропілсечовина (17)

1-бутил-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (18)

1-етил-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (19)

1-циклогексил-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]тіосечовина (20)

55 1-циклогексил-3-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)хіноксалін-2-іл]тіосечовина (21)

1-етил-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]тіосечовина (22)

1-циклопропіл-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]тіосечовина (23)

1-циклопентил-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]тіосечовина (24)

1-трет-бутил-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]тіосечовина (25)

60 1-додецил-3-(7-фенілхіноксалін-2-іл)сечовина (26)

- 1-(3-хлор-2-метилфеніл)-3-(7-фенілхіноксалін-2-іл)сечовина (27)
- 1-(3,4-диметилфеніл)-3-(7-фенілхіноксалін-2-іл)сечовина (28)
- 1-аліл-3-(7-фенілхіноксалін-2-іл)сечовина (29)
- 1-циклопентил-3-(7-фенілхіноксалін-2-іл)сечовина (30)
- 5 1-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]-3-ізопропілтіосечовина (31)
- 1-бутил-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]тіосечовина (32)
- 1-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]-3-пентилсечовина (33)
- 1-циклобутил-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]тіосечовина (34)
- 1-гексил-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (35)
- 10 1-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]-3-пропілсечовина (36)
- 1-додецил-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (37)
- 1-(3-хлор-2-метилфеніл)-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (38)
- 1-(3-ацетилфеніл)-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (39)
- 1-(3,4-диметилфеніл)-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (40)
- 15 1-аліл-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (41)
- 1-циклооктил-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (42)
- 1-(2,4-диметилфеніл)-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (43)
- 1-циклооктил-3-[7-(4-гідрокси-3-метоксифеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (44)
- 1-адамантан-1-іл-3-(7-фенілхіноксалін-2-іл)сечовина (45)
- 20 1-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]-3-пара-толілсечовина (46)
- 1-(3,4-дихлорфеніл)-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (47)
- 1-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]-3-(4-метоксифеніл)сечовина (48)
- 1-адамантан-1-іл-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (49)
- 1-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]-3-нафтален-2-ілсечовина (50)
- 25 1-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]-3-(1,1,3,3-тетраметилбутил)сечовина (51)
- 1-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]-3-піридин-3-ілсечовина (52)
- 1-((R)-1,2-диметилпропіл)-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (53)
- 1-((S)-1,2-диметилпропіл)-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (54)
- 1-(5-хлор-2-метилфеніл)-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (55)
- 30 1-((S)-2-фенілциклопропіл)-3-(7-фенілхіноксалін-2-іл)сечовина (56)
- 1-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]-3-((S)-2-фенілциклопропіл)сечовина (57)
- 1-(2-хлор-6-метилфеніл)-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (58)
- 1-аліл-3-[7-(4-гідрокси-3-метоксифеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (D-118068) (59)
- 1-(3,5-диметилізоксаліл-4-іл)-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (60)
- 35 1-втор-бутил-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (61)
- 1-етил-3-[7-(4-метокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (62)
- 1-ізопропіл-3-[7-(4-метокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (63)
- 1-ізопропіл-3-[7-(4-метокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]тіосечовина (64)
- 1-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]-3-ізобутилсечовина (65)
- 40 1-(1-етилпропіл)-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (66)
- 1-(2,2-диметилпропіл)-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)-хіноксалін-2-іл]-сечовина (67)
- 1-[7-(4-Амінофеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-ізопропілсечовина (68)
- 1-[7-(4-Гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-ізопропілсечовина (69)
- 1-ізопропіл-3-[7-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-хіноксалін-2-іл]-сечовина (70)
- 45 1-[7-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-пентилсечовина (71)
- 1-Бутил-3-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-сечовина (72)
- 1-[7-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-пропілсечовина (73)
- 1-[7-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-етилсечовина (74)
- 1-[7-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-гептилсечовина (75)
- 50 1-[7-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-ізопропілсечовина (76)
- 1-трет-бутил-3-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-сечовина (77)
- 1-Циклогептил-3-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-сечовина (78)
- 1-Циклооктил-3-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-сечовина (79)
- 1-Циклобутил-3-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-тіосечовина (80)
- 55 1-Циклопентил-3-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-сечовина (81)
- 1-[7-(3-Хлор-4-гідрокси-5-метоксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-ізопропілсечовина (82)
- 1-Циклопропіл-3-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-тіосечовина (83)
- 1-[7-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-(3-фенілпропіл)-сечовина (84)
- 1-[7-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-фенетилсечовина (85)
- 60 1-[7-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-фенілсечовина (86)

- 1-Бутил-3-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-тіосечовина (87)
- 1-[7-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-етилтіосечовина (88)
- 1-[7-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-пропілтіосечовина (89)
- 1-[7-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-пентилтіосечовина (90)
- 5 1-[7-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-ізопропілтіосечовина (91)
- 1-Циклогептил-3-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-тіосечовина (92)
- 1-Циклооктил-3-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-тіосечовина (93)
- 1-Бензил-3-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-тіосечовина (94)
- 1-[7-(3-Хлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-ізопропілсечовина (95)
- 10 1-[7-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-(3-фенілпропіл)-тіосечовина (96)
- 1-[7-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-етоксифенілтіосечовина (97)
- 1-[2-(4-Хлорфеніл)-етил]-3-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-тіосечовина (98)
- 1-[7-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-(3-морфолін-4-іл-пропіл)-тіосечовина (99)
- 15 1-[7-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-[2-(3,4-диметоксифеніл)-етил]-тіосечовина (100)
- 1-(2-Циклогекс-1-енілетил)-3-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-тіосечовина (101)
- 1-[7-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-(2-тіофен-2-ілетил)-сечовина (102)
- 20 1-[7-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-[2-(4-метоксифеніл)-етил]-тіосечовина (103)
- 1-[7-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-[2-(4-етилфеніл)-етил]-сечовина (104)
- 1-[7-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-[2-(3,5-диметоксифеніл)-етил]-сечовина (105)
- 25 1-[7-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-[2-(3,4-дихлорфеніл)-етил]-сечовина (106)
- 1-[2-(3-Бром-4-метоксифеніл)-етил]-3-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-сечовина (107)
- 1-(2-Біфеніл-4-ілетил)-3-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-сечовина (108)
- 30 1-[7-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-[2-(2,3-диметоксифеніл)-етил]-сечовина (109)
- 1-[7-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-[2-(2-фторфеніл)-етил]-сечовина (110)
- 1-[7-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-[2-(2,4-дихлорфеніл)-етил]-сечовина (111)
- 35 1-[7-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-[2-(4-фторфеніл)-етил]-сечовина (112)
- 1-[7-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-[2-(3,4-диметоксифеніл)-етил]-сечовина (113)
- 1-[7-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-[2-(4-метоксифеніл)-етил]-сечовина (114)
- 1-[7-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-[2-(2,5-диметоксифеніл)-етил]-сечовина (115)
- 40 1-[2-(4-Хлорфеніл)-етил]-3-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-сечовина (116)
- 1-[2-(3-Хлорфеніл)-етил]-3-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-сечовина (117)
- 1-(2-Циклопентилетил)-3-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-тіосечовина (118)
- 1-(2-Циклогексилетил)-3-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-сечовина (119)
- 45 1-(2-Циклогексилетил)-3-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-тіосечовина (120)
- 1-[7-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-[2-(4-гідроксифеніл)-етил]-тіосечовина (121)
- 1-[7-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-(2-піридин-3-ілетил)-тіосечовина (122)

Хіноксаліни загальної формули I згідно з цим винаходом можуть бути використані в лікарських засобах, зокрема як протипухлинні агенти, для лікування людини та інших ссавців. Ссавці можуть бути одомашненими тваринами, такими як коні, велика рогата худоба, собаки, кішки, зайці, вівці і т.п.

Згідно з ще одним аспектом винаходу запропонований спосіб лікування пухлини у людини та інших ссавців, що полягає в тому, що щонайменше один хіноксалін загальної формули I вводять людині або іншому ссавцеві в дозі, ефективній для лікування пухлин. Терапевтично ефективна доза відповідного хіноксаліну згідно з цим винаходом, яку слід вводити для лікування, залежить у тому числі від типу і стадії пухлинного захворювання, від віку, ваги та статі пацієнта, від типу введення і від тривалості лікування. Лікарські засоби згідно з цим винаходом можуть бути введені в рідкій, напівтвердій і твердій фармацевтичних формах. Введення здійснюється способом, прийнятним для кожного випадку, у формі аерозолів,

порошків, присипок, таблеток, у тому числі таблеток, покритих оболонкою, емульсій, пін, розчинів, суспензій, гелів, мазей, паст, драже, пастилок, капсул або супозиторіїв.

Фармацевтичні форми крім щонайменше одного інгредієнта згідно з цим винаходом містять, залежно від фармацевтичної форми, що використовується, при необхідності, допоміжні речовини, такі як, серед інших, розчинники, речовини, що сприяють розчиненню, солюбілізатори, емульгатори, засоби, що змочують, піногасники, засоби, що желатинують, загущувачі, плівкоутворювачі, зв'язувальні речовини, буфери, солеутворюючі речовини, десиканти, регулятори течкості, наповнювачі, консерванти, антиоксиданти, барвники, засоби, що полегшують вилучення з прес-форми, змащувачі, розпушувачі та компоненти, що маскують смаки і запахи. Вибір допоміжних речовин і їх кількості для застосування залежить від обраної фармацевтичної форми та заснований на специфікаціях, відомих фахівцям в даній області техніки.

Лікарські засоби згідно з цим винаходом можуть бути введені в придатній лікарській формі в шкіру, на шкіру у формі розчину, суспензії, емульсії, піни, мазі, пасти або пластиру; через слизову оболонку рота або язика, букально, лінгвально і сублінгвально у формі таблетки, пастилки, таблетки, покритої оболонкою, мікстури або полоскання; через слизову оболонку шлунку або кишечника, ентерально у формі таблетки, таблетки, покритої оболонкою, капсули, розчину, суспензії або емульсії; через слизову оболонку прямої кишки, ректально у формі супозиторію, ректальної капсули або мазі; через слизову оболонку носа, назально у формі крапель, мазей або спрею; через бронхіальний і альвеолярний епітелій, пульмонарним шляхом або інгаляції у формі аерозолу або лікарської форми для інгаляції; через кон'юнктиву, кон'юнктивально у формі очних крапель, очної мазі, очних таблеток, лікарських пастилок, ламел або очного лосьйону; через слизову статевих органів, інтравагінально у формі вагінальних супозиторіїв, мазей і спринцювання, внутрішньоматковим шляхом у формі маткового песарію; через сечові шляхи, внутрішньоуретрально у формі промивання, мазі або буза; в артерію, внутрішньоартеріально у формі ін'єкції; у вену, внутрішньовенно у формі ін'єкції або інфузії, навколівенозно у формі ін'єкції або інфузії; у шкіру, внутрішньошкірно у формі ін'єкції або імплантату; під шкіру, підшкірно у формі ін'єкції або імплантату; у м'яз, внутрішньом'язово у формі ін'єкції або імплантату; у черевну порожнину, внутрішньочеревинно у формі ін'єкції або інфузії.

Лікувальний ефект сполук загальної структури I згідно з цим винаходом може бути продовжений застосуванням придатних заходів у світлі практичних терапевтичних вимог. Дана мета може бути досягнута хімічними і/або фармацевтичними способами. Прикладами досягнення пролонгації лікувального ефекту є застосування імплантатів, ліпосом, форм з відстроченим вивільненням, суспензій наночастинок і так званих проліків сполук згідно з цим винаходом, утворення солей і комплексів з низькою розчинністю або застосування кристалічних суспензій.

Сполуки згідно з цим винаходом можуть застосовуватися окремо або в комбінації з іншими речовинами, такими як, наприклад, аспарагіназа, блеоміцин, карбоплатин, кармустин, хлорамбуцил, цисплатин, коласпаза, циклофосфамід, цитарабін, дакарбазин, дактиномицин, даунорубіцин, доксорубіцин (адриаміцин), епірубіцин, етопозид, 5-фторурацил, гексаметилмеламін, гідроксисечовина, іфосфамід, іринотекан, лейковорин, ломустин, мехлоретамін, 6-меркаптопурин, месна, метотрексат, мітоміцин С, мітоксантрон, преднізолон, преднізон, прокарбазин, ралоксифен, стрептозоцин, тамоксифен, талідомід, тіогуанін, топотекан, вінбластин, вінкрисдин, віндезин, аміноглутетимід, L-аспарагіназа, азатіоприн, 5-азацитидин кладрибін, бусульфан, диетилстилбестрол, 2',2'-дифтордеоксицитидин, доцетаксел, еритрогідроксиніладенін, етинілестрадіол, 5-фтордеоксиуридин, 5-фтордеоксиуридин монофосфат, флударабін фосфат, флуоксиместерон, флутамід, гідроксипрогестерон капроат, ідарубіцин, інтерферон, медроксипрогестерон ацетат, мегестрол ацетат, мелфалан, мітотан, паклітаксел, оксаліпталін, пентостатин, N-фосфоноацетил-L-аспартат (PALA), плікаміцин, семустин, теніпозид, тестостерон пропіонат, тіотепа, триметилмеламін, уридин, вінорелбін, епотілон, гемцитабін, таксотер, BCNU, CCNU, DTIC, герцептин, авастин, ербітукс, сорафеніб, глібек, іреса, тарцева, рапаміцин, актиномицин D, сунітиніб (сутент).

Особлива перевага в цьому описі віддається лікарським засобам, що включають щонайменше одну сполуку з наступної групи хіноксалінів:

1-циклопентил-3-[7-(4-гідрокси-3-метоксифеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (1)

1-циклогексил-3-[7-(4-гідрокси-3-метоксифеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (2)

1-циклогексил-3-[7-(3,4-диметоксифеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (3)

1-[7-(3,4-диметоксифеніл)хіноксалін-2-іл]-3-[1-(2,2,2-трифторацетил)піперидин-4-іл]сечовина

(4)

- 1-[7-(4-гідрокси-3-метоксифеніл)хіноксалін-2-іл]-3-фенілсечовина (5)
- 1-[7-(4-гідрокси-3-метоксифеніл)хіноксалін-2-іл]-3-[1-(2,2,2-трифторацетил)піперидин-4-іл]сечовина (6)
- 1-бензил-3-[7-(4-гідрокси-3-метоксифеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (7)
- 5 1-циклопентил-3-[7-(3,4-диметоксифеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (8)
- 1-трет-бутил-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (9)
- 1-трет-бутил-3-[7-(4-гідрокси-3-метоксифеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (10)
- 1-[7-(4-гідрокси-3-метоксифеніл)хіноксалін-2-іл]-3-тіофен-2-іл]сечовина (11)
- 1-цикогексил-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (12)
- 10 1-циклопентил-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (13)
- 1-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]-3-фенілсечовина (14)
- 1-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]-3-тіофен-2-іл]сечовина (15)
- 1-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]-3-метилсечовина (16)
- 1-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]-3-ізопропілсечовина (17)
- 15 1-бутил-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (18)
- 1-етил-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (19)
- 1-цикогексил-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]тіосечовина (20)
- 1-цикогексил-3-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)хіноксалін-2-іл]тіосечовина (21)
- 1-етил-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]тіосечовина (22)
- 20 1-циклопропіл-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]тіосечовина (23)
- 1-циклопентил-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]тіосечовина (24)
- 1-трет-бутил-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]тіосечовина (25)
- 1-додецил-3-(7-фенілхіноксалін-2-іл)сечовина (26)
- 1-(3-хлор-2-метилфеніл)-3-(7-фенілхіноксалін-2-іл)сечовина (27)
- 25 1-(3,4-диметилфеніл)-3-(7-фенілхіноксалін-2-іл)сечовина (28)
- 1-аліл-3-(7-фенілхіноксалін-2-іл)сечовина (29)
- 1-циклопентил-3-(7-фенілхіноксалін-2-іл)сечовина (30)
- 1-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]-3-ізопропілтіосечовина (31)
- 1-бутил-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]тіосечовина (32)
- 30 1-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]-3-пентилсечовина (33)
- 1-циклобутил-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]тіосечовина (34)
- 1-гексил-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (35)
- 1-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]-3-пропілсечовина (36)
- 1-додецил-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (37)
- 35 1-(3-хлор-2-метилфеніл)-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (38)
- 1-(3-ацетилфеніл)-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (39)
- 1-(3,4-диметилфеніл)-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (40)
- 1-аліл-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (41)
- 1-циклооктил-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (42)
- 40 1-(2,4-диметилфеніл)-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (43)
- 1-циклооктил-3-[7-(4-гідрокси-3-метоксифеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (44)
- 1-адамантан-1-іл-3-(7-фенілхіноксалін-2-іл)сечовина (45)
- 1-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]-3-пара-толілсечовина (46)
- 1-(3,4-дихлорфеніл)-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (47)
- 45 1-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]-3-(4-метоксифеніл)сечовина (48)
- 1-адамантан-1-іл-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (49)
- 1-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]-3-нафталін-2-іл]сечовина (50)
- 1-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]-3-(1,1,3,3-тетраметилбутил)сечовина (51)
- 1-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]-3-піридин-3-ілсечовина (52)
- 50 1-((R)-1,2-диметилпропіл)-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (53)
- 1-((S)-1,2-диметилпропіл)-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (54)
- 1-(5-хлор-2-метилфеніл)-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (55)
- 1-((S)-2-фенілциклопропіл)-3-(7-фенілхіноксалін-2-іл)сечовина (56)
- 1-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]-3-((S)-2-фенілциклопропіл)сечовина (57)
- 55 1-(2-хлор-6-метилфеніл)-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (58)
- 1-аліл-3-[7-(4-гідрокси-3-метоксифеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (D-118068) (59)
- 1-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (60)
- 1-втор-бутил-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (61)
- 1-етил-3-[7-(4-метокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (62)
- 60 1-ізопропіл-3-[7-(4-метокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (63)

- 1-ізопропіл-3-[7-(4-метокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]тіосечовина (64)
- 1-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]-3-ізобутилсечовина (65)
- 1-(1-етилпропіл)-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (66)
- 1-(2,2-Диметилпропіл)-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)-хіноксалін-2-іл]-сечовина (67)
- 5 1-[7-(4-Амінофеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-ізопропілсечовина (68)
- 1-[7-(4-Гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-ізопропілсечовина (69)
- 1-Ізопропіл-3-[7-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-хіноксалін-2-іл]-сечовина (70)
- 1-[7-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-пентилсечовина (71)
- 1-Бутил-3-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-сечовина (72)
- 10 1-[7-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-пропілсечовина (73)
- 1-[7-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-етилсечовина (74)
- 1-[7-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-гептилсечовина (75)
- 1-[7-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-ізопропілсечовина (76)
- 1-трет-бутил-3-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-сечовина (77)
- 15 1-Циклогептил-3-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-сечовина (78)
- 1-Циклооктил-3-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-сечовина (79)
- 1-Циклобутил-3-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-тіосечовина (80)
- 1-Циклопентил-3-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-сечовина (81)
- 1-[7-(3-Хлор-4-гідрокси-5-метоксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-ізопропілсечовина (82)
- 20 1-Циклопропіл-3-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-тіосечовина (83)
- 1-[7-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-(3-фенілпропіл)-сечовина (84)
- 1-[7-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-фенетилсечовина (85)
- 1-[7-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-фенілсечовина (86)
- 1-Бутил-3-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-тіосечовина (87)
- 25 1-[7-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-етилтіосечовина (88)
- 1-[7-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-пропілтіосечовина (89)
- 1-[7-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-пентилтіосечовина (90)
- 1-[7-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-ізопропілтіосечовина (91)
- 1-Циклогептил-3-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-тіосечовина (92)
- 30 1-Циклооктил-3-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-тіосечовина (93)
- 1-Бензил-3-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-тіосечовина (94)
- 1-[7-(3-Хлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-ізопропілсечовина (95)
- 1-[7-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-(3-фенілпропіл)-тіосечовина (96)
- 1-[7-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-етоксифенілтіосечовина (97)
- 35 1-[2-(4-Хлорфеніл)-етил]-3-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-тіосечовина (98)
- 1-[7-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-(3-морфолін-4-ілпропіл)-тіосечовина (99)
- 1-[7-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-[2-(3,4-диметоксифеніл)-етил]-тіосечовина (100)
- 1-(2-Циклогекс-1-енілетил)-3-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-тіосечовина
- 40 (101)
- 1-[7-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-(2-тіофен-2-ілетил)-сечовина (102)
- 1-[7-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-[2-(4-метоксифеніл)-етил]-тіосечовина
- (103)
- 1-[7-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-[2-(4-етилфеніл)-етил]-сечовина (104)
- 45 1-[7-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-[2-(3,5-диметоксифеніл)-етил]-сечовина
- (105)
- 1-[7-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-[2-(3,4-дихлорфеніл)-етил]-сечовина
- (106)
- 1-[2-(3-Бром-4-метоксифеніл)-етил]-3-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-сечовина (107)
- 50 (107)
- 1-(2-Біфеніл-4-ілетил)-3-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-сечовина (108)
- 1-[7-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-[2-(2,3-диметоксифеніл)-етил]-сечовина
- (109)
- 1-[7-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-[2-(2-фторфеніл)-етил]-сечовина (110)
- 55 1-[7-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-[2-(2,4-дихлорфеніл)-етил]-сечовина
- (111)
- 1-[7-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-[2-(4-фторфеніл)-етил]-сечовина (112)
- 1-[7-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-[2-(3,4-диметоксифеніл)-етил]-сечовина
- (113)
- 60 1-[7-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-[2-(4-метоксифеніл)-етил]-сечовина (114)

- 1-[7-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-[2-(2,5-диметоксифеніл)-етил]-сечовина (115)
- 1-[2-(4-Хлорфеніл)-етил]-3-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-сечовина (116)
- 1-[2-(3-Хлорфеніл)-етил]-3-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-сечовина (117)
- 1-(2-Циклопентилетил)-3-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-тіосечовина (118)
- 1-(2-Циклогексил-етил)-3-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-сечовина (119)
- 1-(2-Циклогексил-етил)-3-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-тіосечовина (120)
- 1-[7-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-[2-(4-гідроксифеніл)-етил]-тіосечовина (121)
- 1-[7-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-(2-піридин-3-ілетил)-тіосечовина (122)
- Зазначені сполуки можуть бути присутні у формі вільних основ або у формі солей фізіологічно прийнятних кислот.

Хімічний синтез

Сполуки загальної формули I можуть бути отримані згідно зі Схемою 1, наведеною нижче:

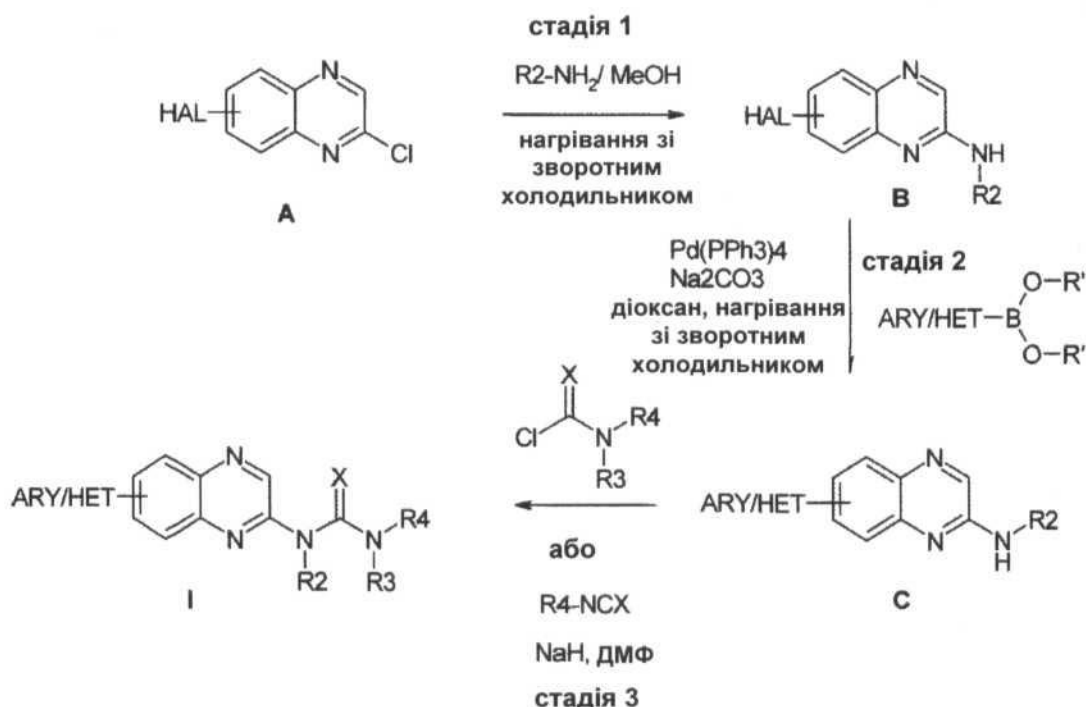


Схема 1

Вихідні речовини або є в продажі, або можуть бути приготовлені відомими для цього способами. Вихідні речовини B і C можуть бути використані як проміжні речовини для одержання хіноксалінів загальної формули I згідно з цим винаходом.

Для одержання вихідних речовин і цільових сполук наведені посилання на наступні первинні літературні джерела, зміст яких включено в цей опис:

- 1) W.C. Lumma et al. J. Med. Chem. 1991, 24, 93-101;
- 2) J.P. Horwitz et al. J. Med. Chem. 2001, 44, 1758-1776.

Будь-які розчинники або допоміжні речовини, які слід використовувати, якщо це необхідно, і параметри реакції, які слід використовувати, такі як температура і тривалість реакції, відомі фахівцям в даній галузі техніки в силу його експертних знань.

Нижчеперелічені сполуки, очевидні із зазначення відповідного хімічного найменування з наведеного нижче огляду, були синтезовані відповідно до зазначеної загальної методики для стадій 1, 2 і 3 на основі Схеми синтезу 1. Аналітичне дослідження сполук згідно з цим винаходом проводилося на основі температури плавлення зазначених сполук і/або ¹H-ЯМР спектроскопії і/або мас-спектроскопії.

Використані реагенти і розчинники були придбані у звичайних постачальників (Acros, Avocado, Aldrich, Fluka, Lancaster, Maybridge, Merck, Sigma, TCI і т.д.) або синтезовані.

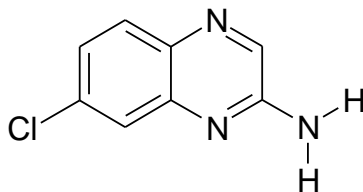
Приклади

Цей винахід далі описаний більш докладно за допомогою наступних прикладів, але не обмежується ними.

Хімічні назви речовин були сформульовані з використанням програмного забезпечення Autonom 2000 Software (ISIS (/Draw 2.5 SP2; MDL).

Приклад 1 (реакція згідно зі Схемою 1, стадія 1):

Приклад 1.1: 7-Хлорхіноксалін-2-іамін



5

При температурі 120 °C 30,0 г (60 ммоль) 2,7-дихлорхіноксаліну перемішували в 400 мл NH_3/MeOH (% мас. = 22 %) протягом 16 годин. Потім суміш випарювали до сухого стану під зниженим тиском, а залишок поміщали в 250 мл дихлорметану і 250 мл води. Після фазового поділу органічну фазу промивали 250 мл води і висушували над сульфатом натрію, а розчинник видаляли під вакуумом за допомогою мембранного насоса. Отриманий залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат/петролійний ефір = 1:5; силікагель: 200-300 меш) з одержанням 10,5 г 7-хлорхіноксалін-2-іаміну (вихід 98 %).

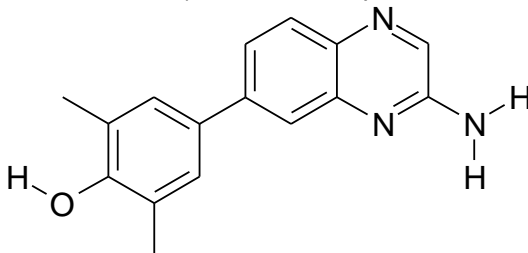
Температура плавлення: 219-222 °C

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ = 8.30 (1H, s), 7.83 (1H, s), 7.65 (1H, m), 7.40 (1H, m) ppm

MS (ESI) m/z 180 (MH^+).

Приклад 2 (реакція згідно зі Схемою 1, стадія 2)

Приклад 2.1: 4-(3-Амінохіноксалін-6-іл)-2,6-диметилфенол



1,66 г (6,7 ммоль) пінакового ефіру 3,5-диметил-4-гідроксифенілборної кислоти, 1,42 г (13,4 ммоль) карбонату натрію, розчиненого в 10 мл води, і 0,155 г (0,13 ммоль) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ додавали до розчину 0,8 г (4,5 ммоль) 7-хлорхіноксалін-2-іаміну в 40 мл діоксану в атмосфері аргону, після чого суміш перемішували при 100 °C протягом 4 годин.

Для виділення продукту реакції 30 мл етилацетату і 30 мл води додавали до реакційної суміші, розділяли фази, після чого органічну фазу висушували над сульфатом магнію та фільтрували, а розчинник видаляли в ротаторному випарнику. Отриманий залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат/н-гептан) з одержанням 0,65 г 4-(3-амінохіноксалин-6-іл)-2,6-диметилфенолу.

Вихід: 33,1 %

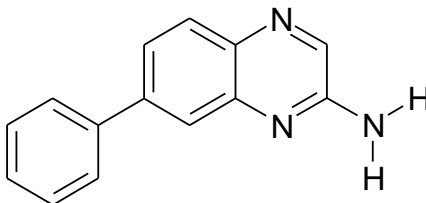
Температура плавлення: 256 °C

^1H -ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ = 8.43 (1H, br. s), 8.24 (1H, s), 7.75 (1H, d), 7.62 (1H, m), 7.57 (1H, m), 7.35 (2H, s), 6.90 (2H, s), 2.25 (6H, s) ppm

MS (ESI) m/z 266 (MH^+)

Проміжні сполуки формули В, наведені нижче, були синтезовані аналогічно Прикладу 2.1 (4-(3-амінохіноксалін-6-іл)-2,6-диметилфенол).

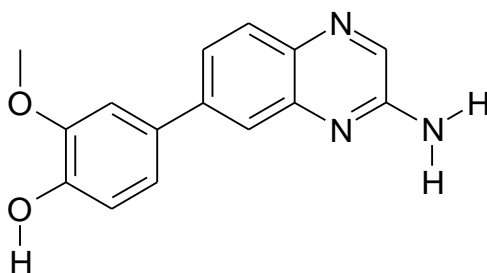
Приклад 2.2: 7-Фенілхіноксалін-2-амін



^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ = 8.93 (1H, m), 8.81 (1H, s), 8.00 (5H, m), 7.45 (3H, s) ppm

MS (ESI) m/z 222 (MH^+)

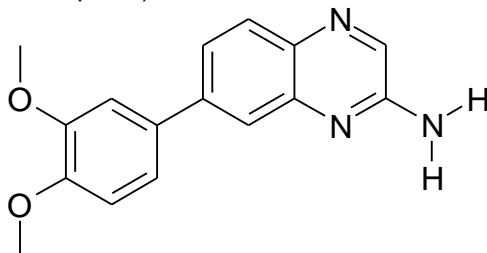
Приклад 2.3: 4-(3-Амінохіноксалін-6-іл)-2-метоксифенол



^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ = 8.26 (1H, s), 7.70 (4H, s), 7.30 (2 H, J=5.4 Hz, m), 6.90 (1H, m), 4.00 (3H, s) ppm

MS (ESI) 269 (MH^+)

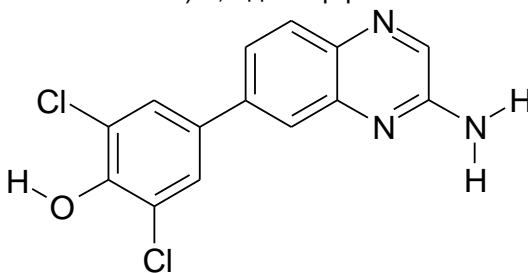
5 Приклад 2.4: 7-(3,4-Диметоксифеніл)хіноксалін-2-амін



^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ = 8.26 (1H, s), 7.50 (4H, s), 7.30 (1H, J=5.4 Hz, m), 6.90 (2H, m), 3.88 (6H, s) ppm;

MS (ESI) 282 (MH^+)

10 Приклад 2.5: 4-(3-Амінохіноксалін-6-іл)-2,6-дихлорфенол

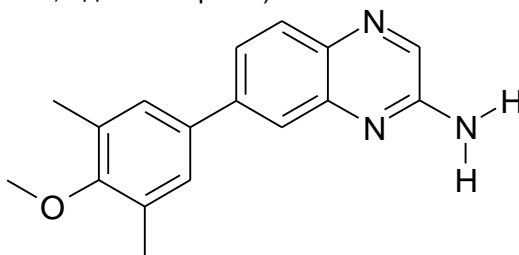


Температура плавлення: 263 °C

^1H - ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6) δ = 10.35 (1H, s), 8.28 (1H, s), 7.78 (3H, m), 7.71 (1H, m), 7.63 (1H, m), 7.02 (2H, s) ppm

MS (ESI) m/z 306 (MH^+)

15 Приклад 2.6: 7-(4-Метокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іламін



^1H -ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6) δ = 8.26 (1H, s), 7.78 (1H, d), 7.67 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.43 (2H, s), 6.95 (2H, s), 3.75 (3H, s) ppm

MS (ESI) m/z 280 (MH^+)

20 Приклад 3 (реакція згідно зі Схемою 1, стадія 3)

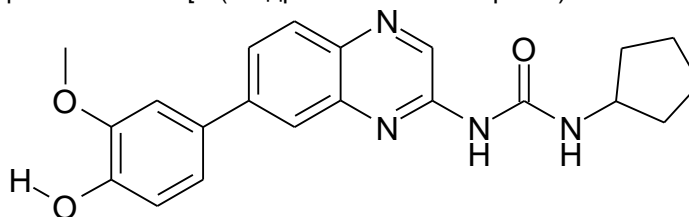
Загальна методика (ЗМ) одержання похідних сечовини або тіосечовини:

25 До суміші 0,71 ммоль гідриду натрію (60 % концентрація суспензії в мінеральній олії) в 5 мл диметилформаміду або ТГФ при охолодженні льодом додавали 0,45 ммоль проміжної сполуки В. Після 30 хвилин перемішування при 0 °C по краплях додавали 0,54 ммоль придатного ізоціанату або ізотіоціанату, розчиненого в 2 мл ТГФ, після чого крижане охолодження припиняли. Після 16 год. перемішування при кімнатній температурі реакційний розчин концентрували досуха під вакуумом за допомогою мембранного насоса, потім залишок

поміщали в 50 мл води і 50 мл етилацетату, у результаті чого продукт випадав в осад. Осад відфільтровували усмоктуванням, потім висушували у вакуумній сушильній шафі з одержанням цільової сполуки.

Наступні сполуки формули I були синтезовані аналогічно шляху синтезу на Схемі 1 і відповідно до загальної методики:

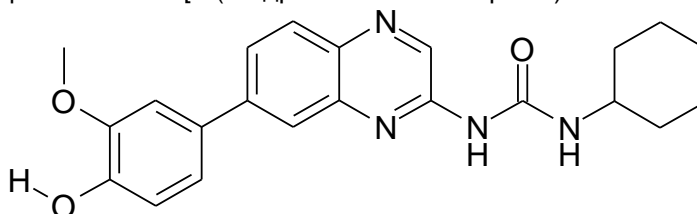
5 Приклад 3.1: 1-Циклопентил-3-[7-(4-гідрокси-3-метоксифеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (1)



¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ= 9.99 (1H, s), 8.80 (1H, m), 8.75 (1H, s), 7.95 (3H, s), 7.25 (2H, s), 6.90 (1H, m), 4.01 (1H, m), 3.90 (3H, s), 1.90 (3H, s), 1.6 (5H, s) ppm

MS (ESI) m/z 379 (MH⁺)

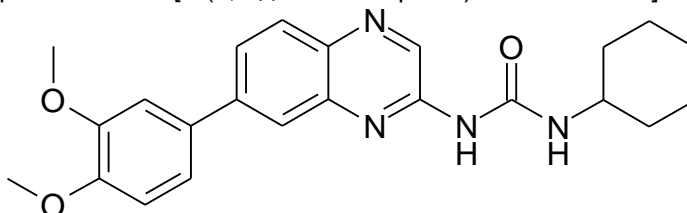
10 Приклад 3.2: 1-Циклогексил-3-[7-(4-гідрокси-3-метоксифеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (2)



¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ= 9.99 (1H, s), 8.80 (1H, m), 8.75 (1H, s), 7.95 (3H, s), 7.25 (2H, s), 6.90 (1H, m), 3.90 (3H, m), 3.68 (1H, s), 1.7 (4H, s), 1.4 (6H, s) ppm

MS (ESI) m/z 392 (MH⁺)

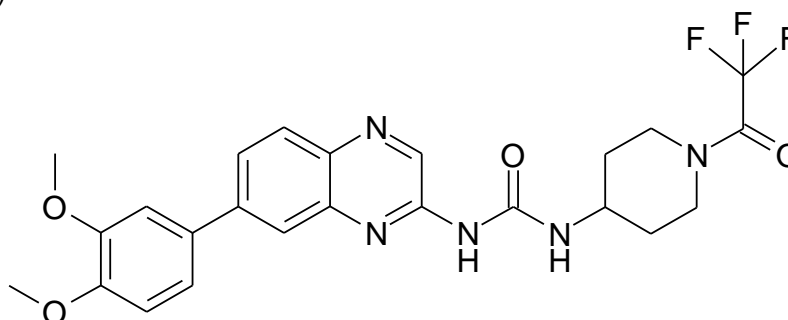
15 Приклад 3.3: 1-Циклогексил-3-[7-(3,4-диметоксифеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (3)



¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ= 9.86 (1H, m), 8.88 (1H, s), 8.77 (1H, s), 7.95 (3H, s), 7.38 (2H, s), 7.11 (1H, m), 3.90 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.36 (1H, s), 1.75 (2H, s), 1.52 (6H, m) ppm

MS (ESI) m/z 407 (MH⁺)

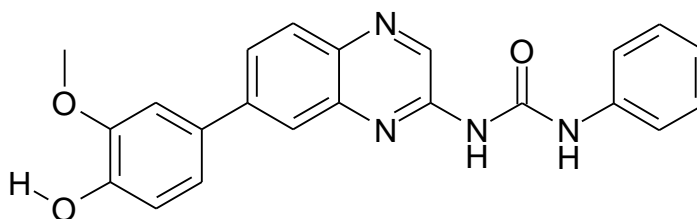
20 Приклад 3.4: 1-[7-(3,4-Диметоксифеніл)хіноксалін-2-іл]-3-[1-(2,2,2-трифторацетил)піперидин-4-іл]сечовина (4)



¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ= 10.13 (1H, s), 8.89 (1H, m), 8.82 (1H, s), 8.07 (1H, m), 7.96 (2H, s), 7.35 (2H, s), 7.00 (1H, s), 4.22 (2H, m), 4.15 (1H, m), 3.90 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.49 (1H, s), 3.25 (1H, s), 2.04 (2H, m), 1.65 (2H, m) ppm

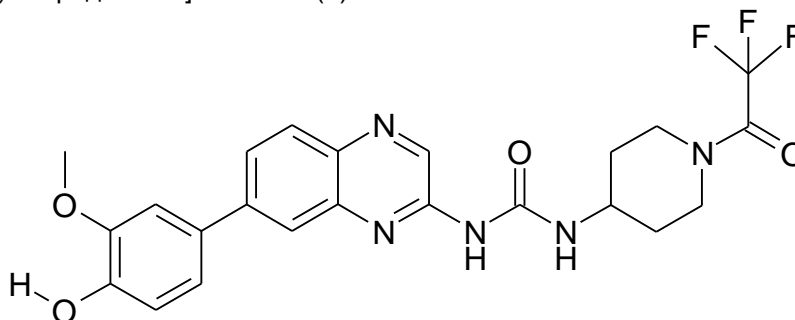
MS (ESI) m/z 504 (MH⁺)

25 Приклад 3.5: 1-[7-(4-Гідрокси-3-метоксифеніл)хіноксалін-2-іл]-3-фенілсечовина (5)



^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ = 10.98 (1H, s), 10.40 (1H, s), 9.30 (1H, m), 8.88 (1H, s), 8.20 (3H, m), 7.68 (2H, s), 7.52 (4H, s), 6.90 (2H, m), 3.90 (3H, s) ppm
MS (ESI) m/z 386 (MH^+)

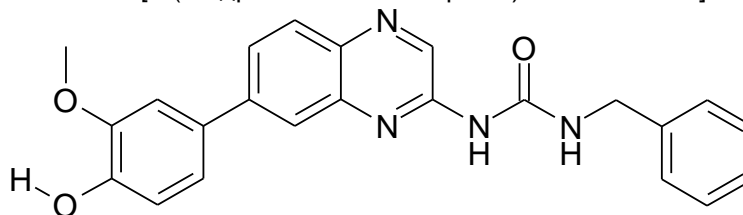
5 Приклад 3.6: 1-[7-(4-Гідрокси-3-метоксифеніл)хіноксалін-2-іл]-3-[1-(2,2,2-трифторацетил)піперидин-4-іл]сечовина (6)



^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ = 10.12 (1H, s), 9.30 (1H, m), 8.88 (1H, s), 8.80 (1H, m), 8.78 (3H, s), 7.35 (2H, s), 6.90 (1H, m), 4.15 (2H, m), 3.90 (3H, s), 3.33 (2H, m), 2.15 (2H, m), 1.75 (2H, m) ppm
MS (ESI) m/z 489 (MH^+)

10

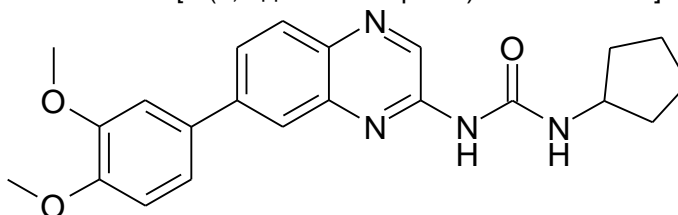
Приклад 3.7: 1-Бензил-3-[7-(4-гідрокси-3-метоксифеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (7)



^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ = 10.50 (1H, s), 9.30 (1H, m), 8.88 (1H, s), 8.00 (3H, s), 7.41 (5H, s), 7.25 (2H, m), 6.90 (1H, m), 4.53 (2H, m), 3.90 (3H, s) ppm
MS (ESI) m/z 400 (MH^+)

15

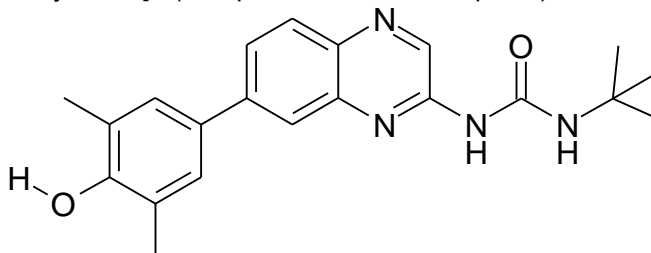
Приклад 3.8: 1-Циклопентил-3-[7-(3,4-диметоксифеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (8)



^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ = 9.86 (1H, m), 8.88 (1H, s), 8.77 (1H, s), 7.95 (3H, s), 7.38 (2H, s), 7.11 (1H, m), 4.12 (1H, s), 3.90 (3H, s), 3.80 (3H, s), 1.75 (2H, s), 1.52 (6H, m) ppm
MS (ESI) m/z 393 (MH^+)

20

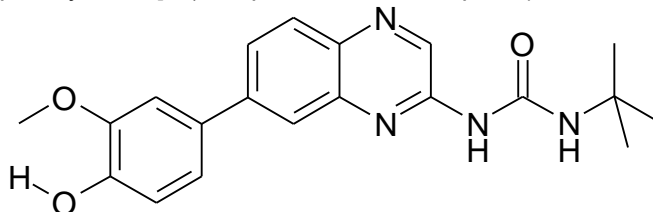
Приклад 3.9: 1-трет-Бутил-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (9)



¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ= 9.84 (1H, s), 9.88 (1H, s), 8.76 (1H, m), 8.58 (1H, s), 7.89 (3H, s), 7.45 (2H, s), 2.28 (6H, s), 1.40 (9H, m) ppm

MS (ESI) m/z 365 (MH⁺)

Приклад 3.10: 1-трет-Бутил-3-[7-(4-гідрокси-3-метоксифеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (10)

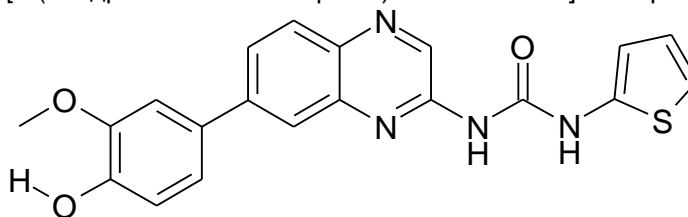


5

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ= 10.50 (1H, s), 9.30 (1H, m), 8.88 (1H, s), 8.20 (1H, m), 8.81 (1H, s), 7.91 (3H, s), 7.32 (2H, s), 6.90 (1H, m), 3.90 (3H, s), 1.42 (9H, m) ppm

MS (ESI) m/z 367 (MH⁺)

Приклад 3.11: 1-[7-(4-Гідрокси-3-метоксифеніл)хіноксалін-2-іл]-3-тіофен-2-іл]сечовина (11)

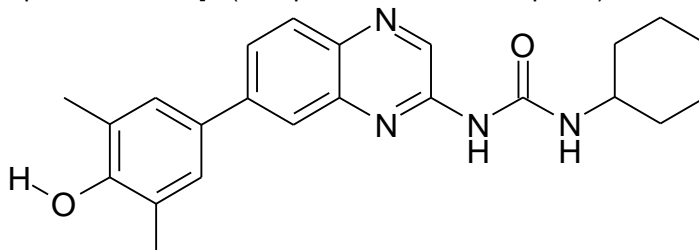


10

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ= 10.50 (1H, s), 9.30 (1H, m), 8.88 (1H, s), 8.20 (1H, m), 8.00 (2H, s), 7.35 (2H, s), 7.00 (2H, s), 6.90 (2H, m), 3.90 (3H, s) ppm

MS (ESI) m/z 393 (MH⁺)

Приклад 3.12: 1-Циклогексил-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (12)



15

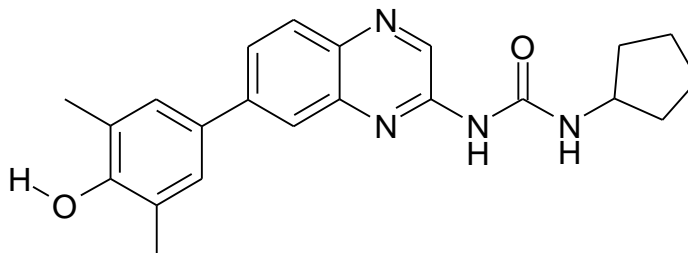
¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ= 9.98 (1H, s), 8.86 (1H, m), 8.58 (1H, s), 7.98 (1H, m), 7.89 (2H, s), 7.45 (2H, s), 3.34 (1H, s), 2.28 (6H, s), 1.88 (2H, s), 1.70 (3H, m), 1.35 (5H, m) ppm

MS (ESI) m/z 391 (MH⁺)

Приклад 3.13: 1-Циклопентил-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина

20

(13)

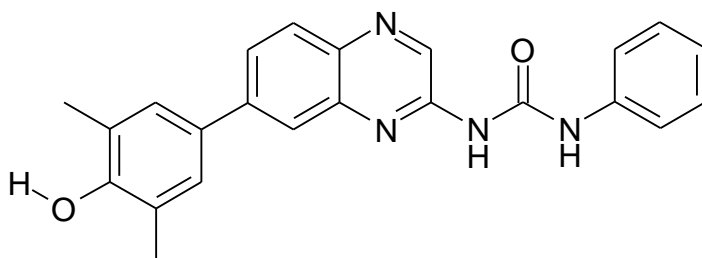


¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ= 9.98 (1H, s), 8.86 (1H, m), 8.58 (1H, s), 7.98 (1H, m), 7.89 (2H, s), 7.45 (2H, s), 4.11 (1H, s), 2.28 (6H, s), 1.96 (2H, s), 1.70 (6H, m) ppm

MS (ESI) m/z 377 (MH⁺)

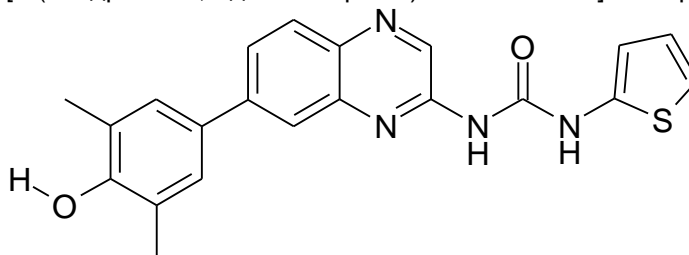
Приклад 3.14: 1-[7-(4-Гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]-3-фенілсечовина (14)

25



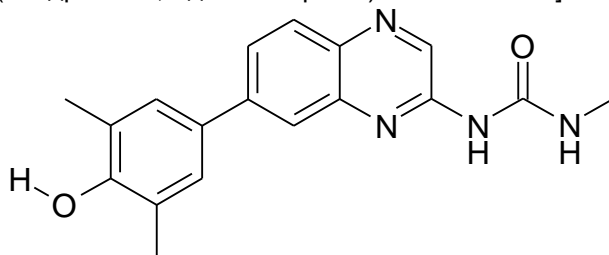
^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ = 10.98 (1H, s), 8.88 (1H, s), 8.00 (3H, m), 7.86 (2H, s), 7.42 (4H, s), 7.00 (1H, s), 2.25 (6H, m) ppm
MS (ESI) m/z 385 (MH^+)

5 Приклад 3.15: 1-[7-(4-Гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]-3-тіофен-2-іл]сечовина (15)



^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ = 11.85 (1H, s), 10.56 (1H, s), 9.98 (1H, s), 8.96 (1H, m), 8.58 (1H, s), 8.22 (1H, s), 7.98 (2H, m), 7.52 (2H, s), 7.00 (2H, s), 6.95 (1H, s), 2.28 (6H, s) ppm
MS (ESI) m/z 391 (MH^+)

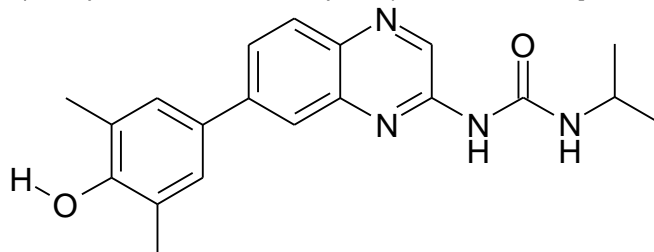
10 Приклад 3.16: 1-[7-(4-Гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]-3-метилсечовина (16)



Температура плавлення: 251 °C

^1H -ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6) δ = 10.1 (1H, s), 8.82 (1H, m), 8.69 (1H, s), 8.52 (1H, s), 8.08 (1H, s), 7.92 (1H, m), 7.85 (1H, s), 7.44 (2H, s), 2.85 (3H, s), 2.25 (6H, s) ppm
MS (ESI) m/z 323 (MH^+)

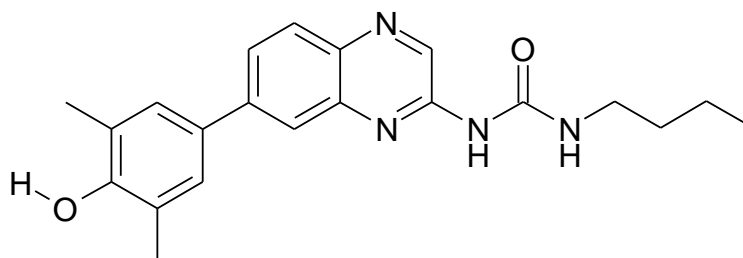
15 Приклад 3.17: 1-[7-(4-Гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]-3-ізопропілсечовина (17)



Температура плавлення: 280-283 °C

^1H -ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6) δ = 9.92 (1H, s), 8.82 (1H, s), 8.54 (1H, s), 7.95-7.85 (3H, m), 7.42 (2H, s), 3.85 (1H, m), 2.25 (6H, s), 1.22 (6H, d) ppm
MS (ESI) m/z 351 (MH^+)

20 Приклад 3.18: 1-Бутил-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (18)

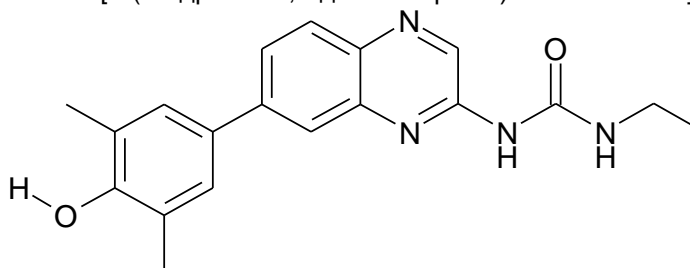


Температура плавлення: 276-280 °C

¹H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d₆) δ= 10.02 (1H, s), 8.85 (1H, s), 8.73 (1H, s), 8.53 (1H, s), 7.96-7.83 (3H, m), 7.42 (2H, s), 3.28 (2H, m), 2.48 (6H, s), 1.52 (2H, m), 1.38 (2H, m), 0.95 (3H, m) ppm

5 MS (ESI) m/z 365 (MH⁺)

Приклад 3.19: 1-Етил-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (19)

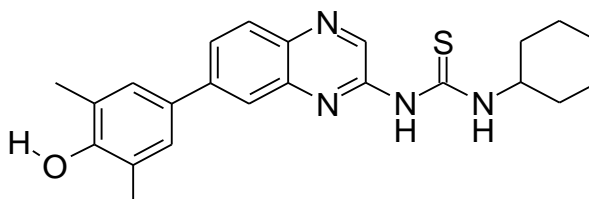


Температура плавлення: 257 °C

¹H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d₆) δ= 10.0 (1H, s), 8.82 (1H, m), 8.74 (1H, s), 8.22 (1H, m), 7.94-7.84 (2H, m), 7.43 (2H, s), 3.28 (2H, m), 2.23 (6H, s), 1.18 (3H, m) ppm

10 MS (ESI) m/z 337 (MH⁺)

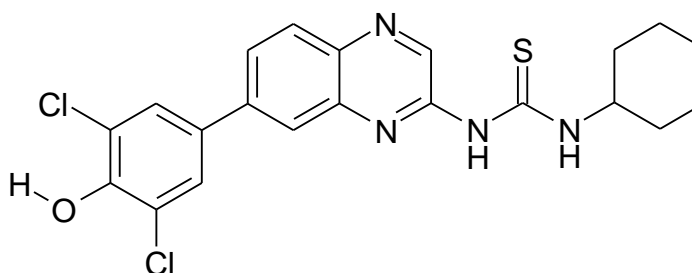
Приклад 3.20: 1-Циклогексил-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]тіосечовина (20)



15 ¹H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d₆) δ= 11.78 (1H, s), 11.16 (1H, s), 8.75 (1H, s), 8.55 (1H, m), 7.96-7.85 (3H, m), 7.41 (2H, s), 4.35 (1H, m), 3.28 (2H, m), 2.28 (6H, s), 1.95 (2H, m), 1.77 (2H, m), 1.62 (3H, m), 1.45 (3H, m) ppm

MS (ESI) m/z 407 (MH⁺)

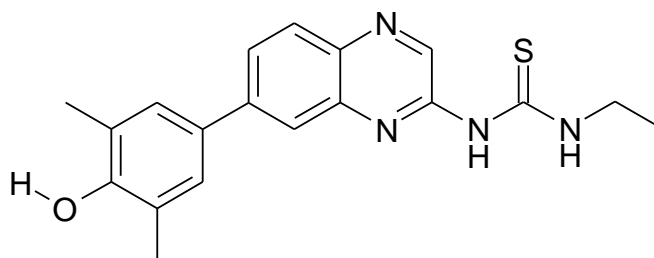
20 Приклад 3.21: 1-Циклогексил-3-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)хіноксалін-2-іл]тіосечовина (21)



Температура плавлення: 284 °C

¹H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d₆) δ= 11.64 (1H, s), 11.2 (1H, s), 10.48 (1H, s), 8.79 (1H, s), 8.03-7.96 (3H, m), 7.87 (2H, s), 4.22 (1H, m), 2.02 (2H, m), 1.85 (2H, m), 1.62 (3H, m), 1.4 (3H, m) ppm

25 Приклад 3.22: 1-Етил-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]тіосечовина (22)

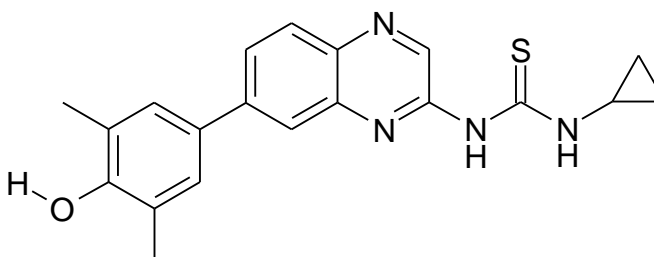


Температура плавлення: 243-244 °C

¹H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d₆) δ= 11.65 (1H, s), 11.14 (1H, s), 8.74 (1H, s), 8.55 (1H, m), 8.15 (1H, m), 7.97-7.791 (2H, m), 7.41 (2H, s), 3.78 (2H, m), 2.24 (6H, s), 1.28 (3H, m) ppm

5 MS (ESI) m/z 353 (MH⁺)

Приклад 3.23: 1-Циклопропіл-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]тіосечовина (23)

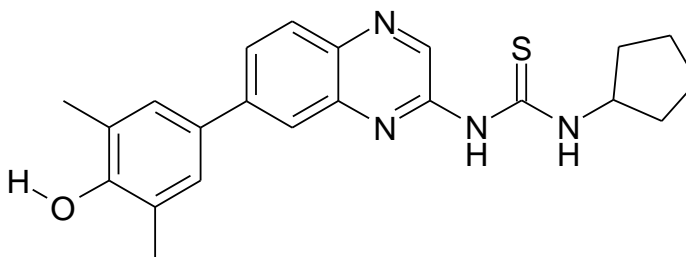


Температура плавлення: 274-276 °C

10 ¹H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d₆) δ= 11.61 (1H, s), 11.23 (1H, s), 8.73 (1H, s), 8.53 (1H, m), 7.99-7.7.91 (3H, m), 7.46 (2H, s), 3.22 (1H, m), 0.91-0.78 (4H, m) ppm

MS (ESI) m/z 365 (MH⁺)

Приклад 3.24: 1-Циклопентил-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]тіосечовина (24)

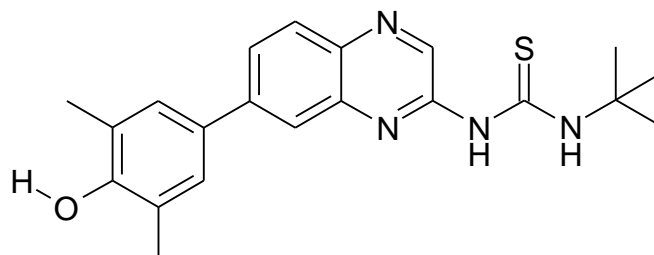


15

Температура плавлення: 271-272 °C

MS (ESI) m/z 393 (MH⁺)

Приклад 3.25: 1-трет-Бутил-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]тіосечовина (25)

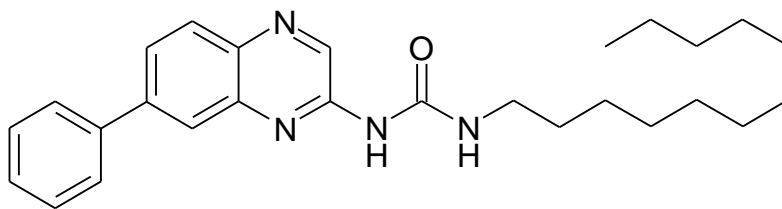


20

Температура плавлення: 238-240 °C

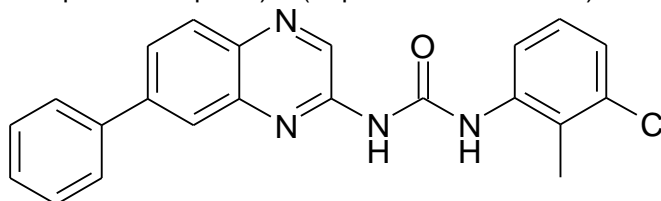
MS (ESI) m/z 381 (MH⁺)

Приклад 3.26: 1-Додецил-3-(7-фенілхіноксалін-2-іл)сечовина (26)



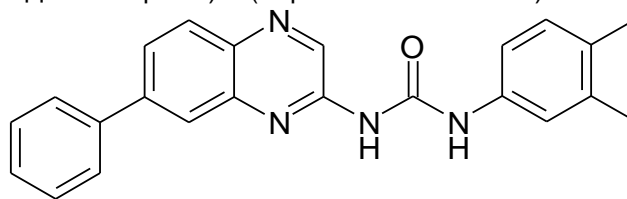
¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ= 10.14 (1H, s), 8.93 (1H, m), 8.81 (1H, s), 8.00 (5H, m), 7.45 (3H, s), 3.31 (2H, s), 1.57 (2H, s), 1.24 (20H, m), 0.83 (3H, s) ppm
MS (ESI) m/z 433 (MH⁺)

5 Приклад 3.27: 1-(3-Хлор-2-метилфеніл)-3-(7-фенілхіноксалін-2-іл)сечовина (27)



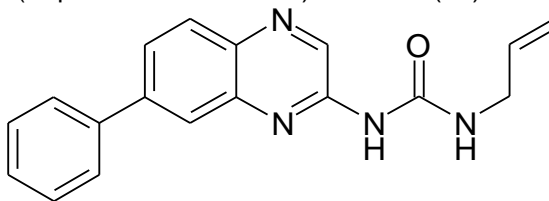
¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ= 10.77 (1H, s), 10.14 (1H, s), 8.93 (1H, m), 8.00 (5H, m), 7.45 (5H, s), 7.22 (1H, s), 2.21 (3H, s) ppm
MS (ESI) m/z 389 (MH⁺)

10 Приклад 3.28: 1-(3,4-Диметилфеніл)-3-(7-фенілхіноксалін-2-іл)сечовина (28)



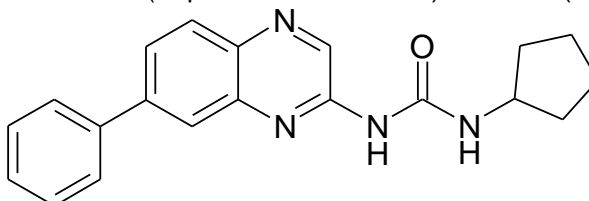
¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ= 10.77 (1H, s), 10.14 (1H, s), 8.93 (1H, m), 8.00 (5H, m), 7.45 (5H, s), 7.22 (1H, s), 2.21 (6H, s) ppm
MS (ESI) m/z 369 (MH⁺)

15 Приклад 3.29: 1-Аліл-3-(7-фенілхіноксалін-2-іл)сечовина (29)



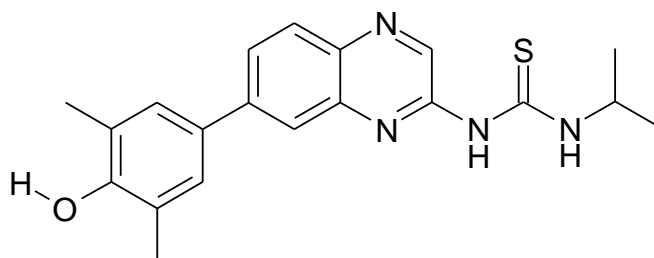
¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ= 10.14 (1H, s), 8.88 (2H, m), 8.00 (5H, m), 7.45 (3H, s), 6.00 (1H, s), 5.21 (2H, s), 3.95 (2H, m) ppm
MS (ESI) m/z 305 (MH⁺)

20 Приклад 3.30: 1-Циклопентил-3-(7-фенілхіноксалін-2-іл)сечовина (30)



¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ= 10.14 (1H, s), 8.93 (2H, m), 8.00 (5H, m), 7.45 (3H, s), 3.61 (1H, s), 1.57 (8H, s) ppm
MS (ESI) m/z 333 (MH⁺)

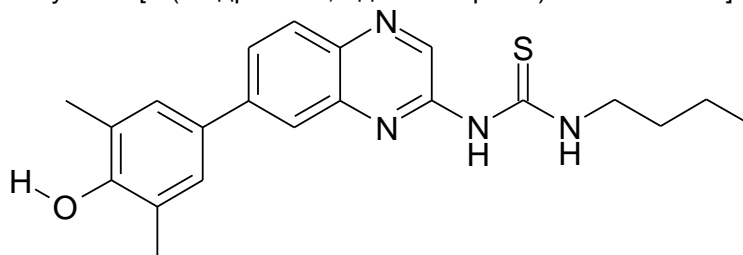
25 Приклад 3.31: 1-[7-(4-Гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]-3-ізопропілтіосечовина (31)



Температура плавлення: 269-271 °C

MS (ESI) m/z 367 (MH^+)

Приклад 3.32: 1-Бутил-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]тіосечовина (32)

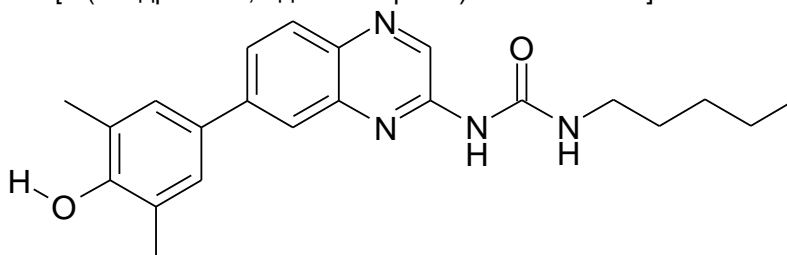


5

Температура плавлення: 278-280 °C

MS (ESI) m/z 381 (MH^+)

Приклад 3.33: 1-[7-(4-Гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]-3-пентилсечовина (33)

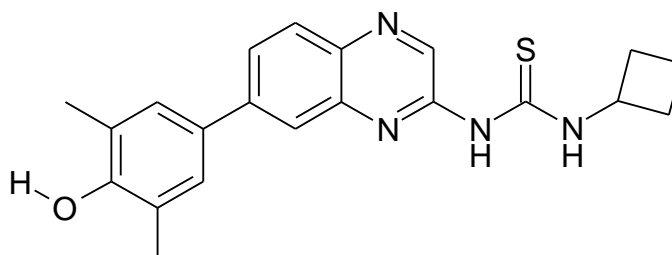


10

Температура плавлення: 274-275 °C

MS (ESI) m/z 379 (MH^+)

Приклад 3.34: 1-Циклобутил-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]тіосечовина (34)

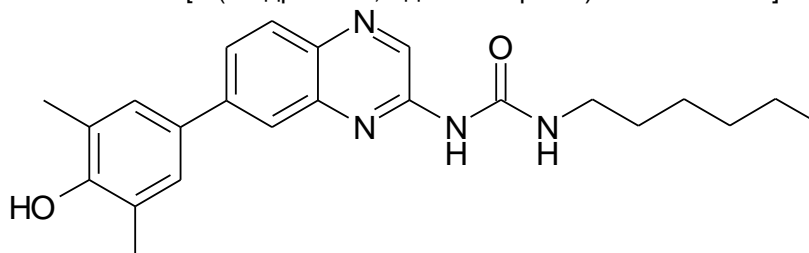


15

Температура плавлення: 285-286 °C

MS (ESI) m/z 379 (MH^+)

Приклад 3.35: 1-Гексил-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (35)

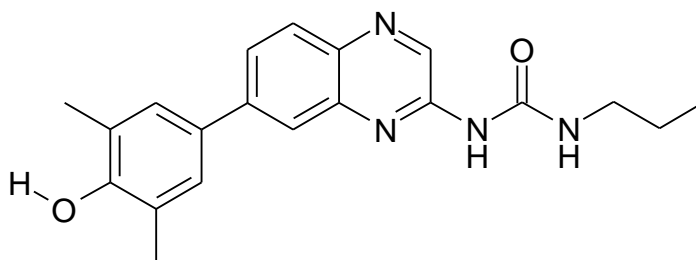


20

Температура плавлення: 272-273 °C

MS (ESI) m/z 393 (MH^+)

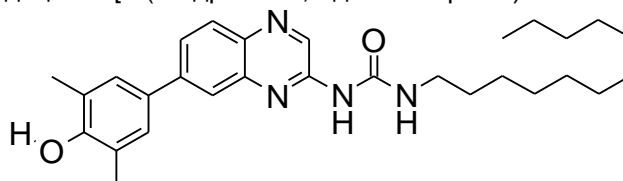
Приклад 3.36: 1-[7-(4-Гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]-3-пропілсечовина (36)



Температура плавлення: 276-277 °C

MS (ESI) m/z 351 (MH⁺)

Приклад 3.37: 1-Додецил-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (37)



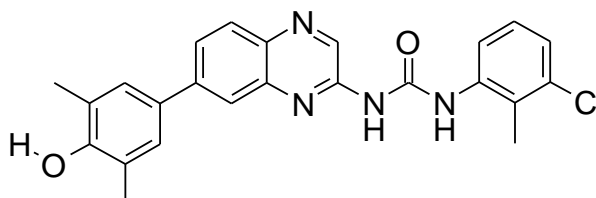
5

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ= 10.14 (1H, s), 8.93 (1H, m), 8.71 (1H, s), 8.51 (1H, s), 7.95 (3H, m), 7.45 (2H, s), 2.26 (6H, s), 1.57 (2H, s), 1.24 (20H, m) ppm

MS (ESI) m/z 477 (MH⁺)

Приклад 3.38: 1-(3-Хлор-2-метилфеніл)-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (38)

10

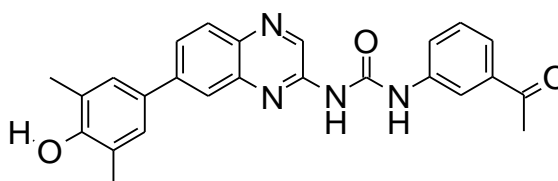


¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ= 11.14 (1H, s), 10.14 (1H, s), 8.93 (1H, m), 8.51 (1H, s), 7.95 (4H, m), 7.45 (4H, s), 7.15 (1H, s), 2.26 (6H, s), 2.15 (3H, s) ppm

MS (ESI) m/z 433 (MH⁺)

Приклад 3.39: 1-(3-Ацетилфеніл)-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (39)

15

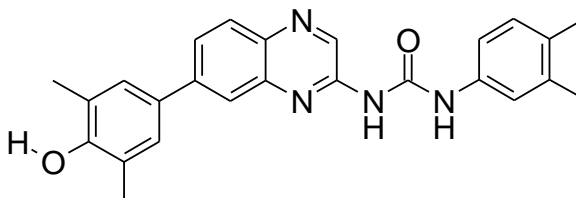


¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ= 11.14 (1H, s), 10.14 (1H, s), 8.93 (1H, m), 8.51 (1H, s), 7.95 (4H, m), 7.45 (2H, s), 7.15 (2H, s), 2.56 (3H, s), 2.15 (3H, s) ppm

MS (ESI) m/z 427 (MH⁺)

Приклад 3.40: 1-(3,4-Диметилфеніл)-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (40)

20

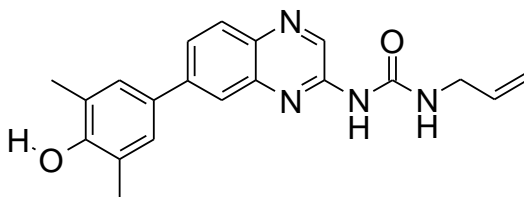


¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ= 11.14 (1H, s), 10.14 (1H, s), 8.93 (1H, m), 8.51 (1H, s), 7.95 (4H, m), 7.45 (4H, s), 7.15 (1H, s), 2.26 (6H, s), 2.15 (6H, s) ppm

MS (ESI) m/z 413 (MH⁺)

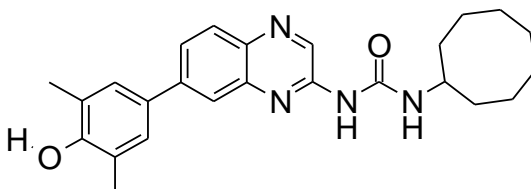
Приклад 3.41: 1-Аліл-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (41)

25



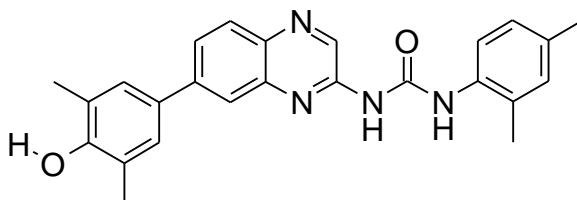
¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ= 10.14 (1H, s), 8.93 (1H, m), 8.71 (1H, s), 8.54 (1H, s), 7.45 (3H, s), 5.97 (1H, s), 5.22 (2H, s), 3.95 (2H, m), 1.99 (6H, s) ppm
MS (ESI) m/z 349 (MH⁺)

5 Приклад 3.42: 1-Циклооктил-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (42)



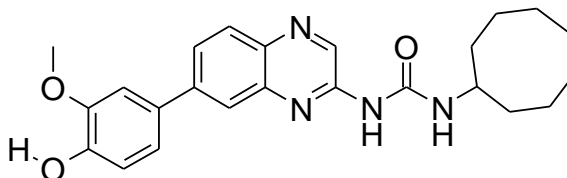
¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ=10.14 (1H, s), 8.93 (2H, m), 8.81 (1H, s), 7.85 (3H, m), 7.45 (2H, s), 4.08 (1H, m), 2.28 (6H, m), 1.95 (12H, m), 1.85 (2H, s) ppm
MS (ESI) m/z 419 (MH⁺)

10 Приклад 3.43: 1-(2,4-Диметилфеніл)-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (43)



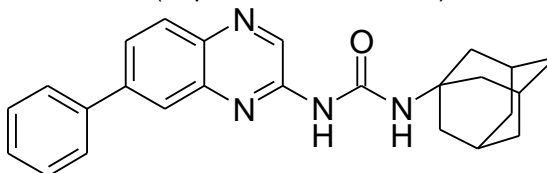
¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ= 11.14 (1H, s), 10.14 (1H, s), 8.93 (1H, m), 8.51 (1H, s), 7.95 (4H, m), 7.45 (4H, s), 7.15 (1H, s), 2.26 (6H, s), 2.15 (6H, s) ppm
MS (ESI) m/z 413 (MH⁺)

15 Приклад 3.44: 1-Циклооктил-3-[7-(4-гідрокси-3-метоксифеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (44)



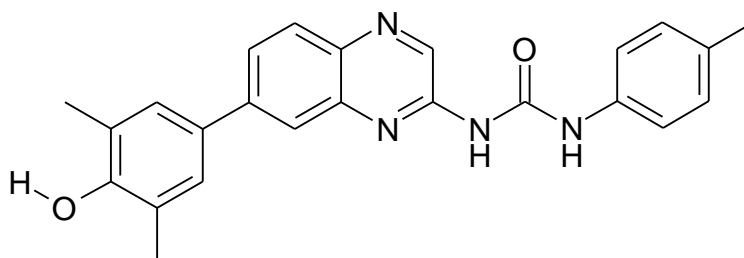
¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ= 10.14 (1H, s), 9.03 (1H, m), 8.81 (2H, s), 8.00 (3H, m), 7.45 (2H, s), 6.93 (1H, s), 4.08 (1H, s), 3.88 (3H, s), 2.00 (2H, s), 1.75 (12H, s) ppm
MS (ESI) m/z 421 (MH⁺)

20 Приклад 3.45: 1-Адамантан-1-іл-3-(7-фенілхіноксалін-2-іл)сечовина (45)



¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ= 10.14 (1H, s), 8.93 (2H, m), 8.00 (5H, m), 7.45 (3H, s), 2.00 (12H, s), 1.68 (3H, s) ppm
MS (ESI) m/z 399 (MH⁺)

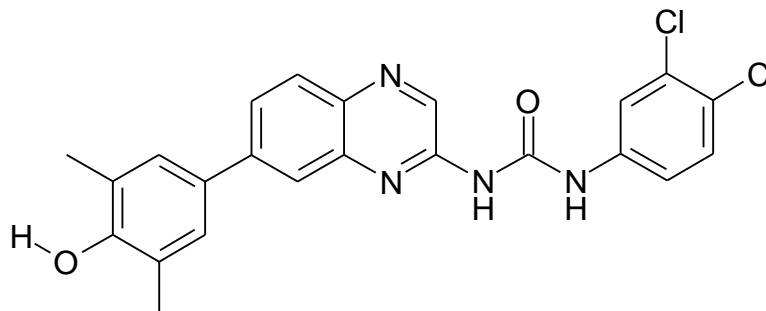
25 Приклад 3.46: 1-[7-(4-Гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]-3-пара-толілсечовина (46)



Температура плавлення: >300 °C

MS (ESI) m/z 399 (MH⁺)

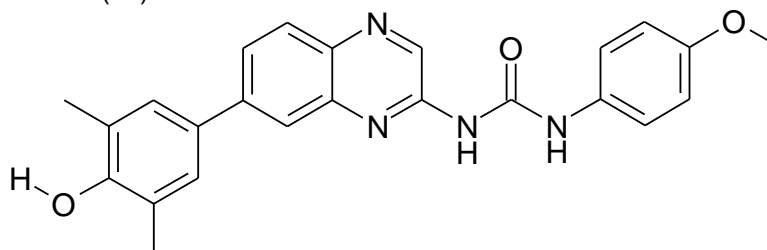
Приклад 3.47: 1-(3,4-Дихлорфеніл)-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (47)



Температура плавлення: >300 °C

MS (ESI) m/z 454 (MH⁺)

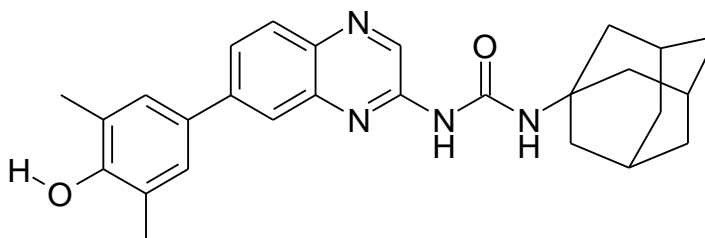
Приклад 3.48: 1-[7-(4-Гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]-3-(4-метоксифеніл)сечовина (48)



Температура плавлення: >300 °C

MS (ESI) m/z 415 (MH⁺)

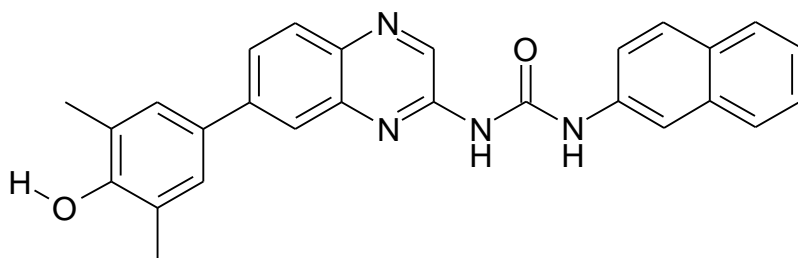
Приклад 3.49: 1-Адамантан-1-іл-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (49)



¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ= 10.14 (1H, s), 8.93 (2H, m), 8.81 (1H, s), 7.85 (3H, m), 7.45 (2H, s), 2.28 (6H, m), 1.85 (12H, m), 1.56 (3H, s) ppm

MS (ESI) m/z 443 (MH⁺)

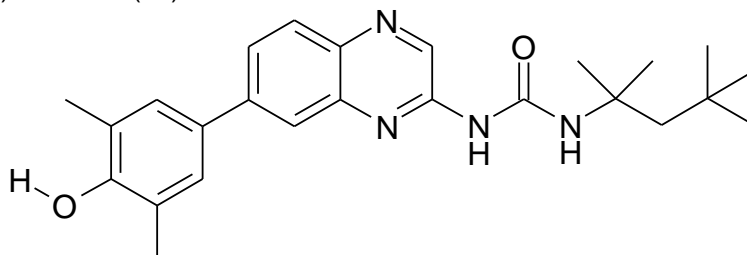
Приклад 3.50: 1-[7-(4-Гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]-3-нафталін-2-ілсечовина (50)



Температура плавлення: >300 °C

MS (ESI) m/z 435 (MH⁺)

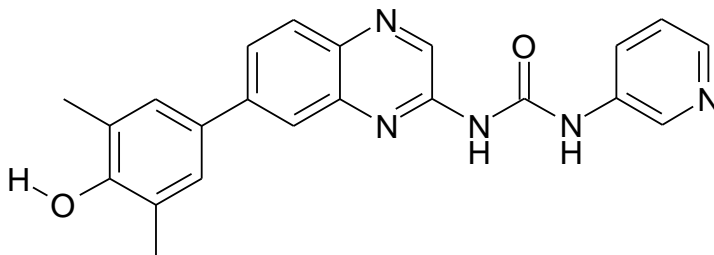
Приклад 3.51: 1-[7-(4-Гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]-3-(1,1,3,3-тетраметилбутил)сечовина (51)



Температура плавлення: >300 °C

MS (ESI) m/z 421 (MH⁺)

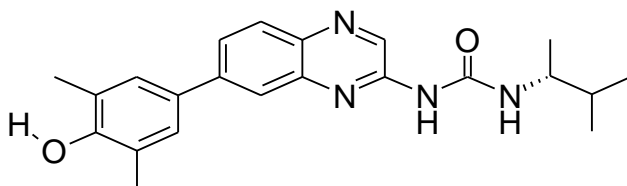
Приклад 3.52: 1-[7-(4-Гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]-3-піридин-3-іл сечовина (52)



Температура плавлення: 298-300 °C

MS (ESI) m/z 386 (MH⁺)

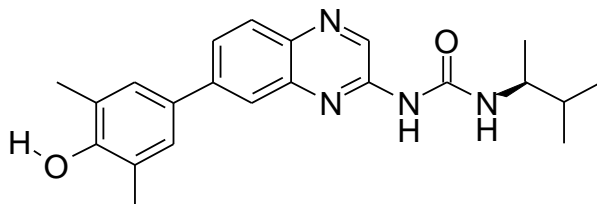
Приклад 3.53: 1-((R)-1,2-Диметилпропіл)-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (53)



Температура плавлення: 265 °C

MS (ESI) m/z 379 (MH⁺)

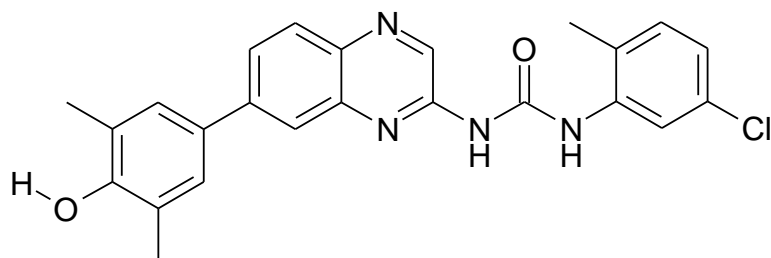
Приклад 3.54: 1-((S)-1,2-Диметилпропіл)-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (54)



Температура плавлення: 267 °C

MS (ESI) m/z 379 (MH⁺)

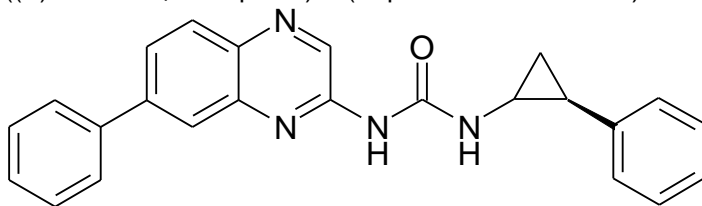
Приклад 3.55: 1-(5-Хлор-2-метилфеніл)-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (55)



^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ = 11.14 (1H, s), 10.14 (1H, s), 8.93 (1H, m), 8.51 (1H, s), 7.95 (4H, m), 7.45 (4H, s), 7.15 (1H, s), 2.26 (6H, s), 2.15 (3H, s) ppm

MS (ESI) m/z 433 (MH^+)

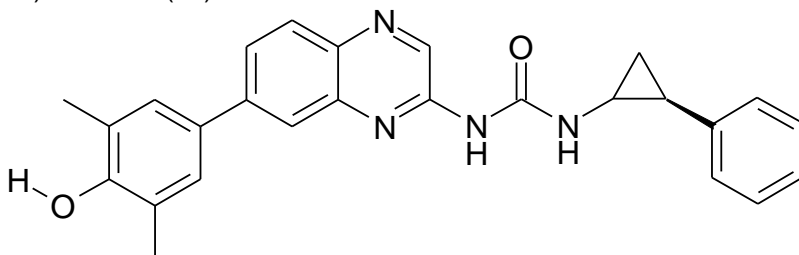
5 Приклад 3.56: 1-((S)-2-Фенілциклопропіл)-3-(7-фенілхіноксалін-2-іл)сечовина (56)



^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ = 10.14 (1H, s), 8.93 (1H, m), 8.81 (1H, s), 8.00 (5H, m), 7.45 (3H, s), 7.32 (5H, s), 2.95 (1H, s), 2.05 (2H, m), 0.83 (1H, s) ppm

MS (ESI) m/z 381 (MH^+)

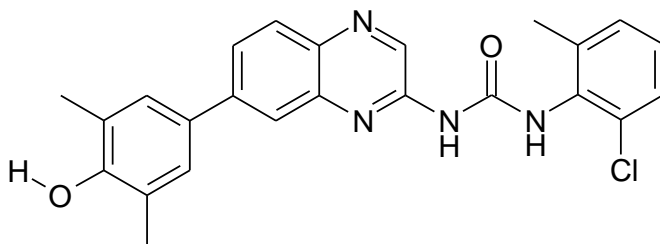
10 Приклад 3.57: 1-[7-(4-Гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]-3-((S)-2-фенілциклопропіл)сечовина (57)



^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ = 10.14 (1H, s), 8.93 (2H, m), 8.81 (1H, s), 8.00 (3H, m), 7.45 (2H, s), 7.28 (5H, s), 2.93 (1H, s), 2.28 (6H, m), 1.46 (2H, m), 0.83 (1H, s) ppm

MS (ESI) m/z 425 (MH^+)

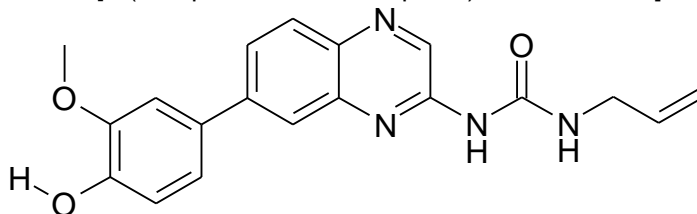
15 Приклад 3.58: 1-(2-Хлор-6-метилфеніл)-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (58)



^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ = 11.14 (1H, s), 10.14 (1H, s), 8.93 (1H, m), 8.51 (1H, s), 7.95 (4H, m), 7.45 (4H, s), 7.15 (1H, s), 2.26 (6H, s), 2.15 (3H, s) ppm

MS (ESI) m/z 433 (MH^+)

20 Приклад 3.59: 1-Аліл-3-[7-(4-гідрокси-3-метоксифеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (59)

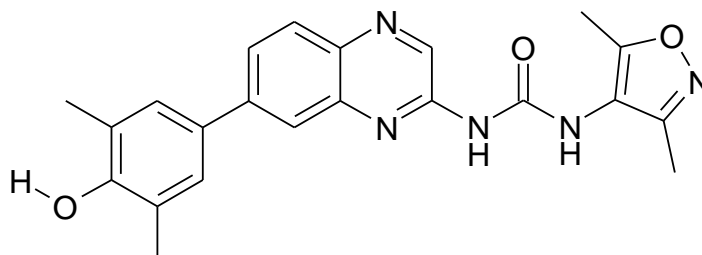


^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ = 10.14 (1H, s), 9.03 (1H, m), 8.81 (2H, s), 8.00 (3H, m), 7.45 (2H, s), 6.93 (1H, s), 5.96 (1H, s), 5.21 (2H, m), 3.94 (2H, s), 3.88 (3H, s) ppm

25

MS (ESI) m/z 351 (MH⁺)

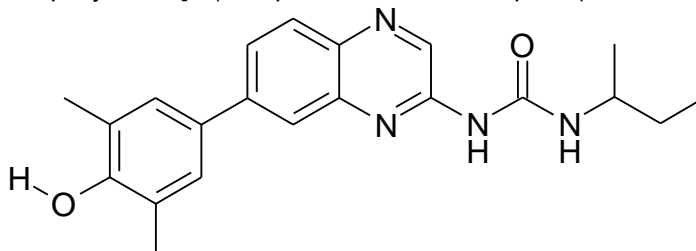
Приклад 3.60: 1-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (60)



5 ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ= 12.48 (1H, s), 8.42 (1H, s), 8.05 (1H, s), 7.84 (2H, s), 7.41 (1H, s), 2.47 (3H, s), 2.24 (6H, s), 2.18 (3H, s) ppm

MS (ESI) m/z 404 (MH⁺)

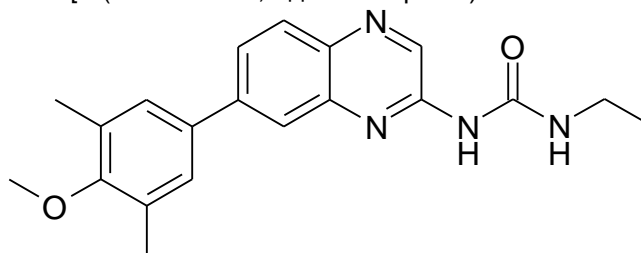
Приклад 3.61: 1-втор-Бутил-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (61)



10 ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ= 9.85 (1H, s), 8.84 (1H, s), 8.53-8.51 (2H, m), 7.93 (1H, d), 7.84 (2H, m), 7.41 (2H, s), 3.76 (1H, m), 2.24 (6H, s), 1.54 (2H, m), 1.21 (3H, d), 0.88 (3H, t) ppm

MS (ESI) m/z 365 (MH⁺)

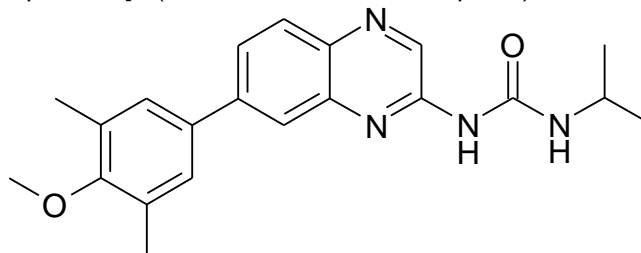
Приклад 3.62: 1-Етил-3-[7-(4-метокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (62)



15 ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ= 10.03 (1H, s), 8.79 (2H, s), 8.08 (1H, d), 7.96 (1H, d), 7.88 (1H, m), 7.52 (2H, s), 3.71 (3H, s), 3.31 (2H, s), 2.33 (6H, s), 1.19 (3H, t) ppm

MS (ESI) m/z 351 (MH⁺)

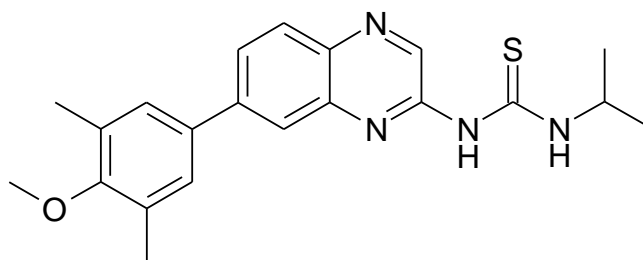
Приклад 3.63: 1-Ізопропіл-3-[7-(4-метокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (63)



20 ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ= 9.94 (1H, s), 8.87 (1H, s), 8.53-8.52 (1H, d), 7.98-7.95 (2H, m), 7.88-7.86 (2H, m), 7.51 (2H, s), 3.94-3.91 (1H, m), 3.71 (3H, s), 2.33 (6H, s), 1.25-1.24 (6H, d) ppm

MS (ESI) m/z 365 (MH⁺)

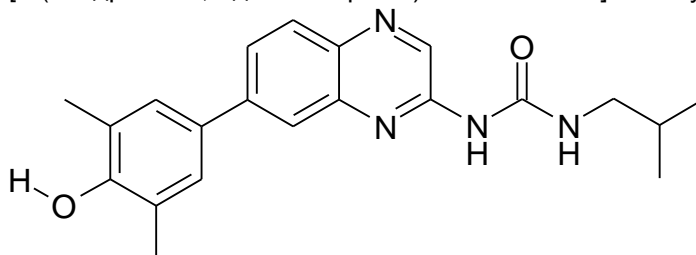
Приклад 3.64: 1-Ізопропіл-3-[7-(4-метокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]тіосечовина (64)



¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ= 11.63 (1H, d), 11.17 (1H, s), 8.77 (1H, s), 7.99 (2H, m), 7.92 (1H, m), 7.52 (2H, s), 4.49-4.46 (1H, m), 3.71 (3H, s), 2.34 (6H, s), 1.38 (6H, d) ppm

MS (ESI) m/z 381 (MH⁺)

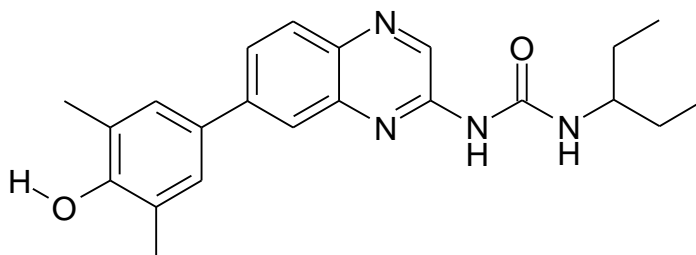
5 Приклад 3.65: 1-[7-(4-Гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]-3-ізобутилсечовина (65)



¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ= 10.02 (1H, s), 8.85 (1H, m), 8.79 (1H, s), 8.53 (1H, s), 7.94-7.85 (3H, m), 7.41 (2H, s), 3.15-3.13 (2H, t), 2.27 (6H, s), 1.88-1.84 (1H, m), 0.95 (6H, d) ppm

MS (ESI) m/z 365 (MH⁺)

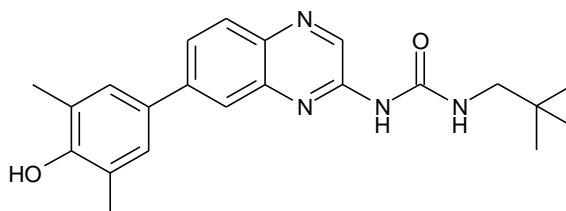
10 Приклад 3.66: 1-(1-Етилпропіл)-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (66)



¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ= 9.92 (1H, s), 8.85 (1H, s), 8.52 (2H, s), 7.95 (1H, d), 7.85 (2H, m), 7.40 (2H, s), 3.67-3.64 (1H, m), 2.27 (6H, s), 1.63-1.52 (4H, m), 0.94-0.92 (6H, t) ppm

MS (ESI) m/z 379 (MH⁺)

15 Приклад 3.67: 1-(2,2-Диметилпропіл)-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)-хіноксалін-2-іл]-сечовина (67)

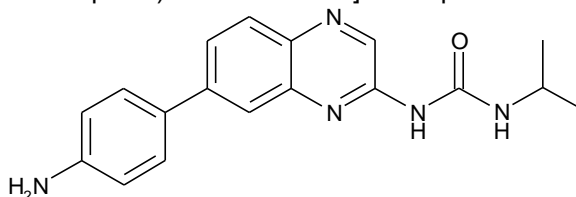


Температура плавлення: 275-276 °C

20 ¹H-ЯМР (600МГц, ДМСО-d₆) δ= 10.05 (1H, s), 8.91 (1H, s), 8.80 (1H, s), 8.54 (1H, s), 7.96 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.85 (1H, m), 7.38 (2H, s), 3.13 (2H, d), 2.26 (6H, s), 0.97 (9H, s) ppm

MS (ESI): m/z=379.3 (MH⁺)

Приклад 3.68: 1-[7-(4-Амінофеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-ізопропілсечовина (68)

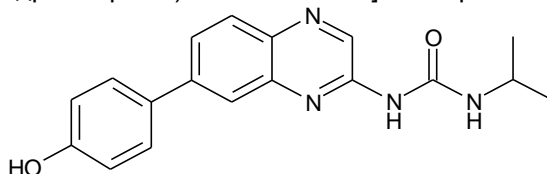


25 Температура плавлення: >300 °C

¹H-ЯМР (600МГц, ДМСО-d₆) δ= 9.87 (1H, s), 8.77 (1H, s), 8.62 (1H, d), 7.91-7.84 (3H, m), 7.58-7.57 (2H, m), 6.71-6.69 (2H, m), 5.41 (2H, m), 3.94-3.90 (1H, m), 1.25-1.24 (6H, d) ppm

MS (ESI): m/z=322.0 (MH⁺)

Приклад 3.69: 1-[7-(4-Гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-ізопропілсечовина (69)

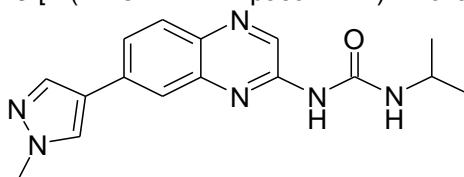


5

¹H-ЯМР (600МГц, ДМСО-d₆) δ= 9.94 (1H, s), 9.71 (1H, s), 8.82 (1H, s), 8.60 (1H, d), 7.96-7.86 (3H, m), 7.71-7.7 (2H, m), 6.92-6.91 (2H, m), 3.94-3.90 (1H, m), 1.25-1.24 (6H, d) ppm

MS (ESI): m/z=322.9 (MH⁺)

Приклад 3.70: 1-Ізопропіл-3-[7-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-хіноксалін-2-іл]-сечовина (70)



10

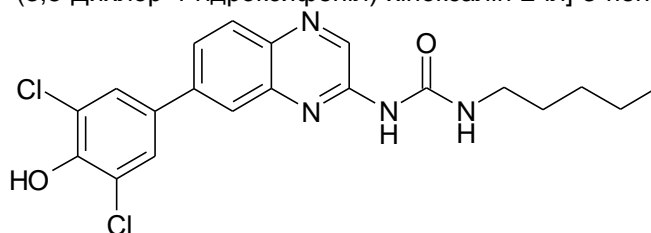
Температура плавлення: 260-263 °C

¹H-ЯМР (600МГц, ДМСО-d₆) δ= 9.91 (1H, s), 8.78 (1H, s), 8.60 (1H, d), 8.39 (1H, s), 8.10 (1H, s), 7.91-7.89 (2H, m), 7.85-7.83 (1H, m), 3.91 (4H, m), 1.26-1.25 (6H, d) ppm

MS (ESI): m/z=311.2 (MH⁺)

15

Приклад 3.71: 1-[7-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-пентилсечовина (71)



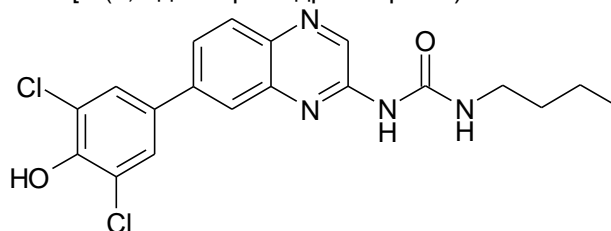
Температура плавлення: 297-298 °C

¹H-ЯМР (600МГц, ДМСО-d₆) δ= 10.41 (1H, s), 10.08 (1H, s), 8.91 (1H, s), 8.78 (1H, s), 8.10 (1H, s), 7.98-7.87 (4H, m), 3.29 (2H, m), 1.61-1.56 (2H, m), 1.38-1.35 (4H, m), 0.93-0.94 (3H, t) ppm

MS (ESI): m/z=421.1 (MH⁺)

20

Приклад 3.72: 1-Бутил-3-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-сечовина (72)



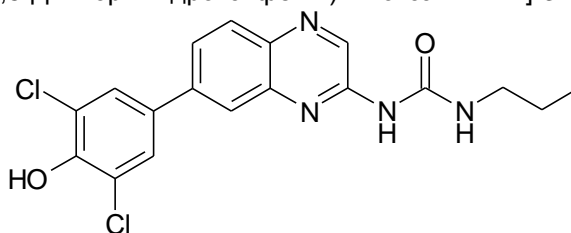
Температура плавлення: 297-298 °C

¹H-ЯМР (600МГц, ДМСО-d₆) δ= 10.42 (1H, s), 10.06 (1H, s), 8.80 (2H, m), 8.10 (1H, m), 7.98-7.88 (4H, m), 3.29 (2H, s), 1.58-1.56 (2H, m), 1.41-1.37 (2H, m), 0.96-0.93 (3H, m) ppm

MS (ESI): m/z=405.1, 407.8 (MH⁺)

25

Приклад 3.73: 1-[7-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-пропілсечовина (73)

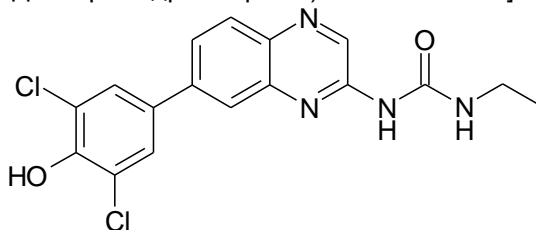


Температура плавлення: 295-296 °C

¹H-ЯМР (600МГц, ДМСО-d₆) δ= 10.44 (1H, s), 10.06 (1H, s), 8.85-8.80 (2H, m), 8.13 (1H, s), 7.97-7.88 (4H, m), 3.28-3.24 (2H, m), 1.62-1.56 (2H, m), 0.95-0.91 (3H, t) ppm

MS (ESI): m/z=391.2, 392.9 (MH⁺)

Приклад 3.74: 1-[7-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-етилсечовина (74)



5

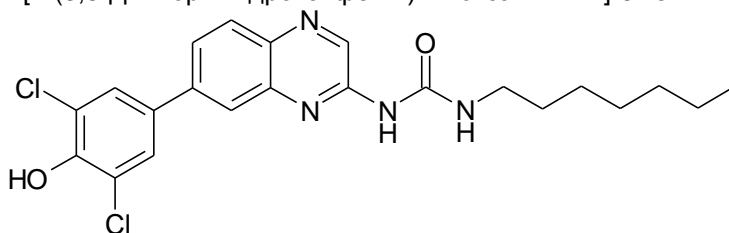
Температура плавлення: 295-296 °C

¹H-ЯМР (600МГц, ДМСО-d₆) δ= 10.44 (1H, s), 10.07 (1H, s), 8.86 (1H, m), 8.78 (1H, s), 8.18 (1H, m), 7.97-7.90 (4H, m), 3.35-3.30 (2H, m), 1.23-1.18 (3H, t) ppm

MS (ESI): m/z=377.1 (MH⁺)

10

Приклад 3.75: 1-[7-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-гептилсечовина (75)



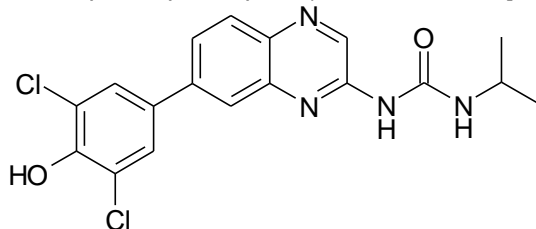
Температура плавлення: 289-291 °C

¹H-ЯМР (600МГц, ДМСО-d₆) δ= 10.41 (1H, s), 10.08 (1H, s), 8.93 (1H, s), 8.77 (1H, s), 8.08 (1H, m), 7.96 (1H, m), 7.93-7.9 (1H, m), 7.86 (2H, m), 3.28 (2H, m), 1.60-1.55 (2H, m), 1.40-1.27 (8H, m), 0.83-0.81 (3H, t) ppm

15

MS (ESI): m/z=447.1 (MH⁺)

Приклад 3.76: 1-[7-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-ізопропілсечовина (76)



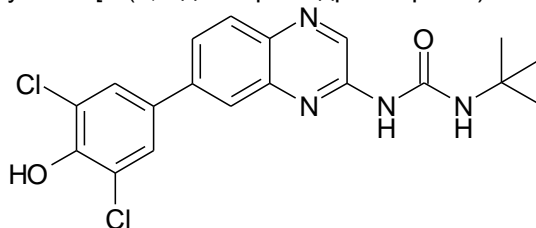
Температура плавлення: 298-300 °C

20

¹H-ЯМР (600МГц, ДМСО-d₆) δ= 10.44 (1H, s), 9.96 (1H, s), 8.87 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.05 (1H, m), 7.98 (1H, m), 7.93 (1H, m), 7.88 (2H, m), 3.95-3.91 (1H, m), 1.26-1.25 (6H, d) ppm

MS (ESI): m/z=391.1 (MH⁺)

Приклад 3.77: 1-трет-Бутил-3-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-сечовина (77)



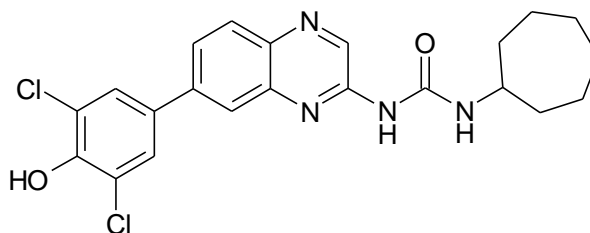
Температура плавлення: 292-295 °C

25

¹H-ЯМР (600МГц, ДМСО-d₆) δ= 10.45 (1H, s), 9.85 (1H, s), 8.86 (1H, s), 8.67 (1H, s), 7.98-7.96 (1H, m), 7.92-7.90 (2H, m), 7.86 (2H, s), 1.42 (9H, m) ppm

MS (ESI): m/z=405.1 (MH⁺)

Приклад 3.78: 1-Циклогептил-3-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-сечовина (78)



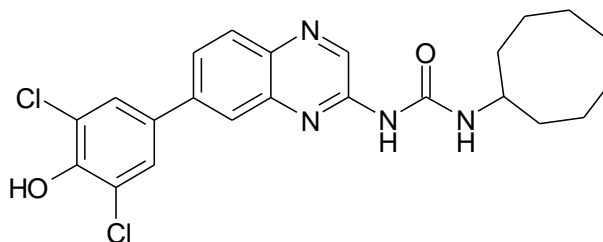
Температура плавлення: 283-286 °C

¹H-ЯМР (600МГц, ДМСО-d₆) δ= 10.45 (1H, s), 9.99 (1H, s), 8.87 (1H, s), 8.67 (1H, m), 7.98-7.97 (2H, m), 7.92-7.91 (2H, m), 7.86 (1H, s), 3.87-3.83 (1H, m), 1.92-1.88 (2H, m), 1.68-1.50 (10H, m) ppm

5

MS (ESI): m/z=445.1 (MH⁺)

Приклад 3.79: 1-Циклооктил-3-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-сечовина (79)



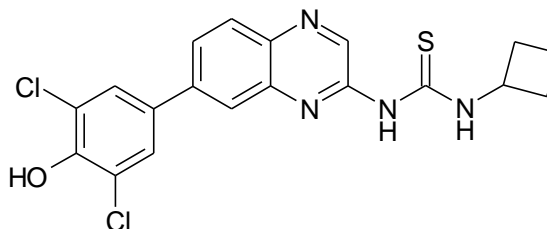
Температура плавлення: 258-260 °C

¹H-ЯМР (600МГц, ДМСО-d₆) δ= 10.44 (1H, s), 9.97 (1H, s), 8.88 (1H, s), 8.67 (1H, m), 7.98-7.91 (3H, m), 7.85 (2H, s), 3.89-3.87 (1H, m), 1.89-1.84 (2H, m), 1.73-1.55 (12 H, m) ppm

10

MS (ESI): m/z=459.4 (MH⁺)

Приклад 3.80: 1-Циклобутил-3-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-тіосечовина (80)



15

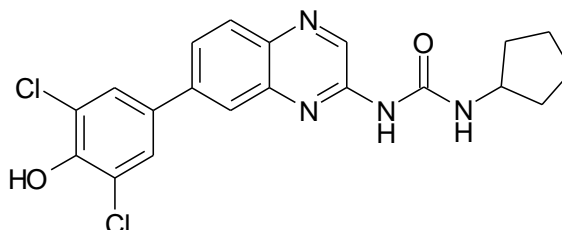
Температура плавлення: 277-280 °C

¹H-ЯМР (600МГц, ДМСО-d₆) δ= 11.74-11.73 (1H, d), 11.25 (1H, s), 10.46 (1H, s), 8.79 (1H, s), 8.17 (1H, s), 7.99-7.98 (2H, m), 7.92 (2H, s), 4.73-4.67 (1H, m), 2.44-2.40 (2H, m), 2.25-2.20 (2H, m), 1.84-1.75 (2H, m) ppm

20

MS (ESI): m/z=418.9 (MH⁺)

Приклад 3.81: 1-Циклопентил-3-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-сечовина (81)



Температура плавлення: 295-296 °C

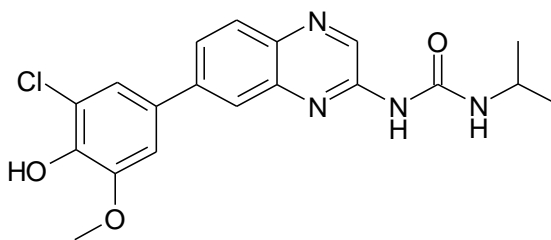
¹H-ЯМР (600МГц, ДМСО-d₆) δ= 10.44 (1H, s), 9.96 (1H, s), 8.89 (1H, s), 8.60 (1H, m), 7.99-7.97 (2H, m), 7.92-7.91 (1 H, m), 7.87 (2H, s), 4.10-4.07 (1H, m), 1.95-1.92 (2H, m), 1.74-1.73 (2H, m), 1.62-1.56 (4H, m) ppm

25

MS (ESI): m/z=417.1 (MH⁺)

Приклад 3.82: 1-[7-(3-Хлор-4-гідрокси-5-метоксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-ізопропілсечовина (82)

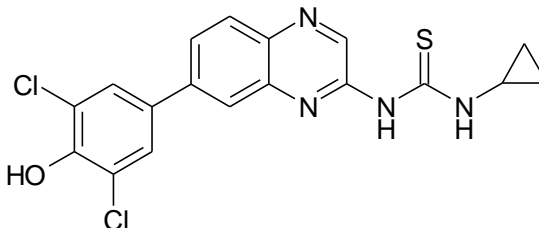
30



¹H-ЯМР (600МГц, ДМСО-d₆) δ= 9.92 (1H, s), 9.68 (1H, s), 8.88 (1H, s), 8.51 (1H, s), 8.01-7.92 (3H, m), 7.44 (1H, d), 7.38 (1H, d), 3.97 (3H, s), 3.94-3.91 (1H, m), 1.25 (6H, d) ppm

MS (ESI): m/z=387.3 (MH⁺)

5 Приклад 3.83: 1-Циклопропіл-3-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-тіосечовина (83)

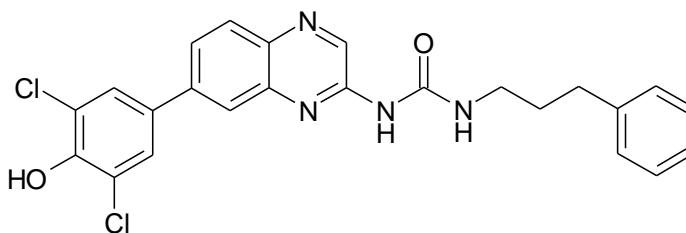


Температура плавлення: 260-262 °C

10 ¹H-ЯМР (600МГц, ДМСО-d₆) δ= 11.59 (1H, d), 11.31 (1H, s), 10.50 (1H, s), 8.78 (1H, s), 8.16 (1H, s), 7.98 (2H, s), 7.93 (2H, s), 3.25-3.20 (1H, m), 0.91-0.90 (4H, m) ppm

MS (ESI): m/z=405.2 (MH⁺)

Приклад 3.84: 1-[7-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-(3-фенілпропіл)-сечовина (84)

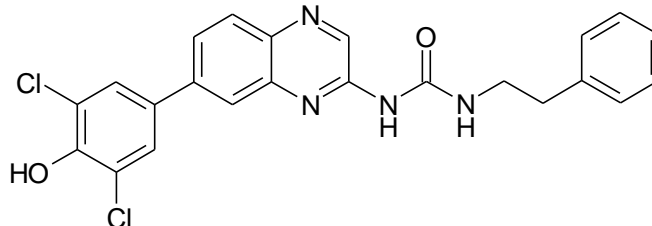


15 Температура плавлення: 271-274 °C

¹H-ЯМР (600МГц, ДМСО-d₆) δ= 10.42 (1H, s), 10.10 (1H, s), 8.86 (1H, s), 8.79 (1H, s), 8.13 (1H, s), 7.98 (1H, m), 7.94-7.93 (1H, m), 7.87 (2H, s), 7.28-7.17 (5H, m), 3.31 (2H, s), 2.70-2.68 (2H, t), 1.91-1.89 (2H, m) ppm

MS (ESI): m/z=467.3 (MH⁺)

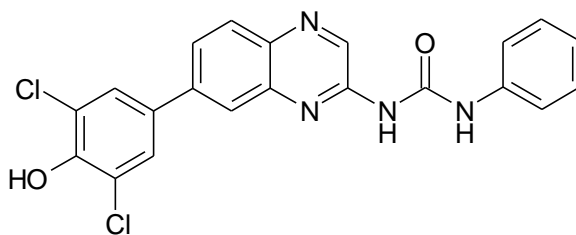
20 Приклад 3.85: 1-[7-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-фенетилсечовина (85)



¹H-ЯМР (600МГц, ДМСО-d₆) δ= 10.45 (1H, s), 10.16 (1H, s), 9.00 (1H, s), 8.70 (1H, s), 7.94-7.91 (2H, m), 7.82 (2H, s), 7.70 (1H, s), 7.32-7.36 (4H, m), 7.21 (1H, t), 3.63-3.61 (2H, m), 2.91-2.89 (2H, t) ppm

25 MS (ESI): m/z=453.1, 455.9 (MH⁺)

Приклад 3.86: 1-[7-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-фенілсечовина (86)

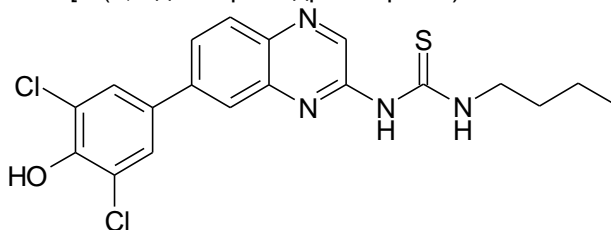


Температура плавлення: > 300 °C

¹H-ЯМР (600МГц, ДМСО-d₆) δ= 10.96 (1H, s), 10.45 (1H, s), 10.37 (1H, s), 8.95 (1H, s), 8.26 (1H, m), 8.03-8.02 (2H, m), 7.98-7.95 (2H, m), 7.73-7.71 (2H, d), 7.4-7.37 (2H, t), 7.10-7.09 (1H, t) ppm

MS (ESI): m/z=425.1, 427.2 (MH⁺)

Приклад 3.87: 1-Бутил-3-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-тіосечовина (87)

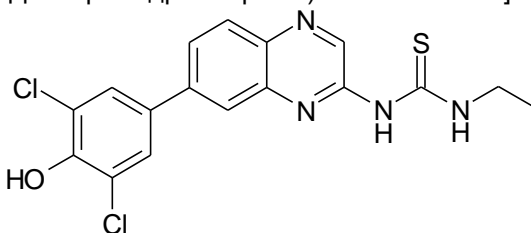


Температура плавлення: 226-227 °C

¹H-ЯМР (600МГц, ДМСО-d₆) δ= 11.71 (1H, t), 11.23 (1H, s), 10.49 (1H, s), 8.79 (1H, s), 8.16 (1H, s), 7.99 (2H, s), 7.88 (2H, s), 3.74-3.71 (2H, m), 1.75-1.70 (2H, m), 1.47-1.43 (2H, m), 0.99-0.97 (3H, t) ppm

MS (ESI): m/z=421.2, 425.3 (MH⁺)

Приклад 3.88: 1-[7-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-етилтіосечовина (88)

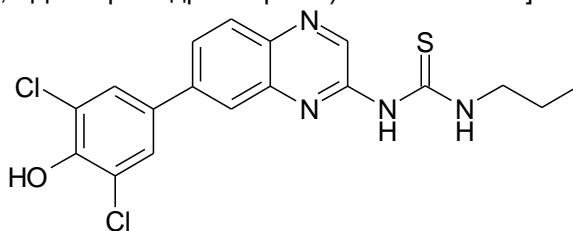


Температура плавлення: 237-238 °C

¹H-ЯМР (600МГц, ДМСО-d₆) δ= 11.65-11.63 (1H, t), 11.21 (1H, s), 10.47 (1H, s), 8.78 (1H, s), 8.27 (1H, s), 7.99 (2H, s), 7.90 (2H, s), 3.79-3.74 (2H, m), 1.32-1.30 (3H, t) ppm

MS (ESI): m/z=393.1, 395.2 (MH⁺)

Приклад 3.89: 1-[7-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-пропілтіосечовина (89)

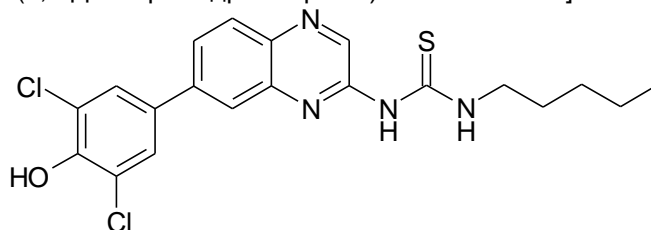


Температура плавлення: 237-239 °C

¹H-ЯМР (600МГц, ДМСО-d₆) δ= 11.69-11.67 (1H, t), 11.23 (1H, s), 10.48 (1H, s), 8.79 (1H, s), 8.2 (1H, s), 7.99 (2H, m), 7.88 (2H, s), 3.71-3.68 (2H, m), 1.78-1.74 (2H, m), 1.00-0.98 (3H, t) ppm

MS (ESI): m/z=407.1, 409.3 (MH⁺)

Приклад 3.90: 1-[7-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-пентилтіосечовина (90)

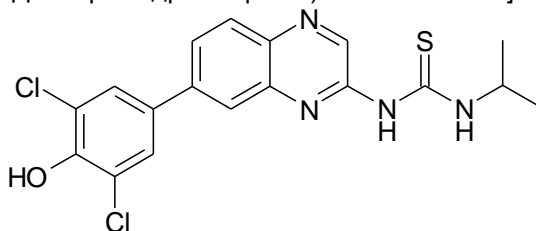


Температура плавлення: 237-238 °C

¹H-ЯМР (600МГц, ДМСО-d₆) δ= 11.72-11.70 (1H, t), 11.24 (1H, s), 10.49 (1H, s), 8.78 (1H, s), 8.13 (1H, s), 8.00 (2H, m), 7.87 (2H, s), 3.73-3.70 (2H, m), 1.76-1.72 (2H, m), 1.44-1.40 (4H, m), 0.95-0.92 (3H, t) ppm

5 MS (ESI): m/z=435.2 (MН⁺)

Приклад 3.91: 1-[7-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-ізопропілтіосечовина (91)



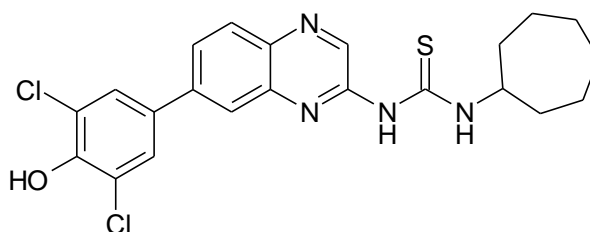
Температура плавлення: 276-278 °C

¹H-ЯМР (600МГц, ДМСО-d₆) δ= 11.60-11.59 (1H, d), 11.18 (1H, s), 10.46 (1H, s), 8.79 (1H, s), 8.10 (1H, s), 7.98 (2H, s), 4.49-4.47 (1H, m), 1.39-1.38 (6H, d) ppm

10

MS (ESI): m/z=407.1 (MН⁺)

Приклад 3.92: 1-Циклогептил-3-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-тіосечовина (92)



Температура плавлення: 281-283 °C

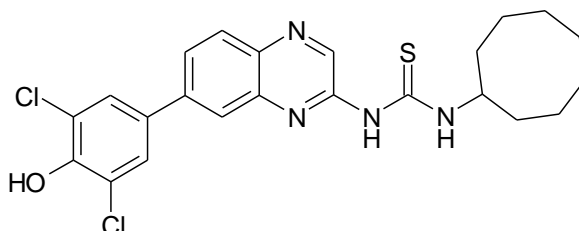
¹H-ЯМР (600МГц, ДМСО-d₆) δ= 11.73-11.71 (1H, d), 11.20 (1H, s), 10.50 (1H, s), 8.79 (1H, s), 7.99-7.97 (3H, m), 7.85 (2H, s), 4.46-4.41 (1H, m), 2.04-1.99 (2H, m), 1.87-1.81 (2H, m), 1.73-1.69 (2H, m), 1.65-1.64 (4H, m), 1.61-1.57 (2H, m) ppm

15

MS (ESI): m/z=461.2 (MН⁺)

Приклад 3.93: 1-Циклооктил-3-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-тіосечовина (93)

20



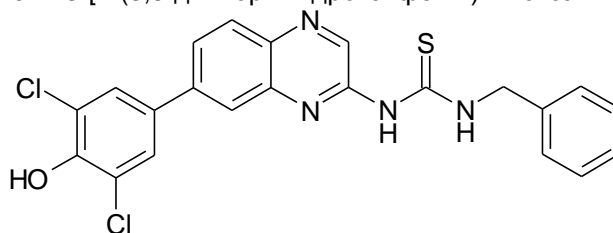
Температура плавлення: 288-289 °C

¹H-ЯМР (600МГц, ДМСО-d₆) δ= 11.82-11.81 (1H, d), 11.2 (1H, s), 10.5 (1H, s), 8.78 (1H, s), 7.99-7.95 (3H, m), 7.85 (2H, s), 4.52-4.48 (1H, m), 2.01-1.95 (2H, m), 1.87-1.83 (2H, m), 1.77-1.73 (2H, m), 1.67-1.61 (8H, m) ppm

25

MS (ESI): m/z=475.5 (MН⁺)

Приклад 3.94: 1-Бензил-3-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-тіосечовина (94)



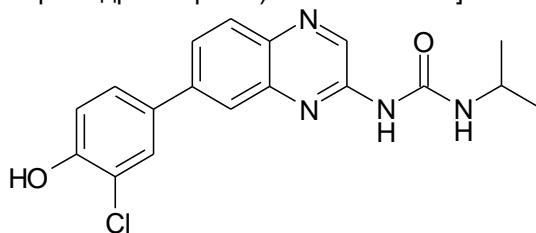
Температура плавлення: 275-277 °C

¹H-ЯМР (600МГц, ДМСО-d₆) δ= 12.19-12.18 (1H, t), 11.39 (1H, s), 10.50 (1H, s), 8.80 (1H, s), 8.05 (1H, s), 7.99 (2H, s), 7.83 (2H, s), 7.48-7.47 (2H, m), 7.41-7.38 (2H, m), 7.32-7.31 (1H, m), 4.98-4.97 (2H, d) ppm

30

MS (ESI): $m/z=455.2$ (MH^+)

Приклад 3.95: 1-[7-(3-Хлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-ізопропілсечовина (95)

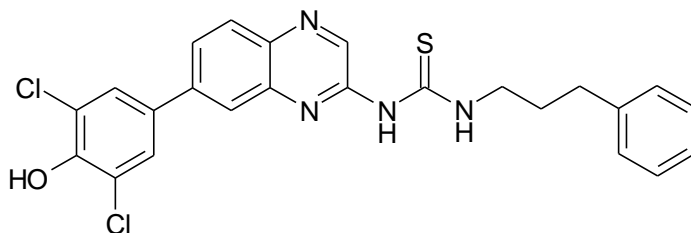


Температура плавлення: 275-277

5 1H -ЯМР (600МГц, $DMCO-d_6$) δ = 10.50 (1H, s), 9.95 (1H, s), 8.84 (1H, s), 8.57 (1H, m), 7.98-7.95 (2H, m), 7.89-7.87 (1H, m), 7.85-7.84 (1H, m), 7.68-7.66 (1H, m), 7.12-7.11 (1H, d), 3.94-3.91 (1H, m), 1.25-1.24 (6H, m) ppm

MS (ESI): $m/z=357.2$ (MH^+)

10 Приклад 3.96: 1-[7-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-(3-фенілпропіл)-тіосечовина (96)

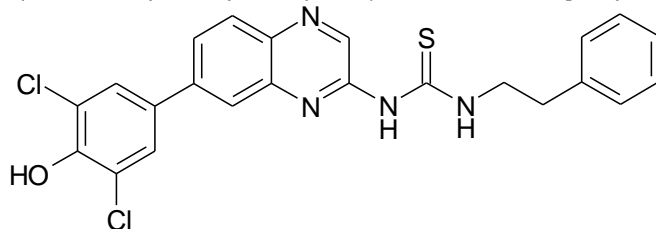


Температура плавлення: 248-250 °C

15 1H -ЯМР (600МГц, $DMCO-d_6$) δ = 11.72-11.7 (1H, t), 11.26 (1 H, s), 10.50 (1 H, s), 8.79 (1H, s), 8.17 (1H, m), 7.99 (2H, m), 7.87 (2H, s), 7.28-7.24 (4H, m), 7.16-7.14 (1H, m), 3.77-3.73 (2H, m), 2.75-2.73 (2H, m), 2.09-2.07 (2H, m) ppm

MS (ESI): $m/z=481.2$, 483.4 (MH^+)

Приклад 3.97: 1-[7-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-фенетилтіосечовина (97)



Температура плавлення: 282-285 °C

20 1H -ЯМР (600МГц, $DMCO-d_6$) δ = 11.61-11.58 (1H, t), 11.29 (1H, s), 10.53 (1H, s), 8.76 (1H, s), 7.97 (2H, m), 7.83 (2H, s), 7.68 (1H, m), 7.40-7.39 (2H, m), 7.33-7.29 (2H, m), 7.2-7.17 (1H, m), 4.07-4.04 (2H, m), 3.06-3.04 (2H, t) ppm

MS (ESI): $m/z=469.1$ (MH^+)

Біологічна дія сполук згідно з цим винаходом

25 Приклад 4 Антипроліферативна дія на різні лінії пухлинних клітин

Антипроліферативна дія сполук загальної формули I згідно з цим винаходом була визначена з використанням проліферативних тестів:

а) тест з використанням барвника Alamar Blue (Page et al. Int. J. Oncology 1993, 3, 473)

б) ХТТ тест (Scuderio et al. Cancer Res. 1988, 48, 4827).

30 Були використані наступні лінії клітин: лінія клітин KB/HeLa (шейку матки), лінія клітин SKOV-3 (яєчники), лінія клітин NCI-H460 (легеня), лінія клітин PC3 (простата), PC3 (пряма кишка), лінія клітин MDA-MB468 (молочна залоза), лінія клітин A549 (легеня), лінія клітин U87MG (гліома), лінія клітин L363 (лейкемія), лінія клітин TMM (лейкемія), лінія клітин RKOp27 (пряма кишка), лінія клітин RS4,11 (лейкемія), лінія клітин HSB-2 (лейкемія), лінія клітин NALM-6 (лейкемія),

35 лінія клітин MOLT-3 (лейкемія), лінія клітин MOLT-16 (лейкемія), лінія клітин MCF-7 (молочна залоза), лінія клітин MDA-MBA435 (молочна залоза) і лінія клітин LnCap (простата).

Цитотоксична активність і активність відносно придушення росту сполук згідно з цим

винаходом показана в Таблицях 1a і 1b. Результати демонструють високий ступінь придушення проліферації обраних ліній пухлинних клітин зазначеними сполуками.

40

Таблиця 1а

Аналіз проліферації, EC₅₀ в [мкМ]

Vbb	NCI-H460	SKOV-3	HCT116	MDA MB468	PC-3	A549	U87MG	L363	TMM	RKOP27
17	0,047	0,04	0,024	0,039	0,028	0,029	0,010	0,078	0,032	0,026
9	0,238	0,248	0,229	0,263	0,112	0,289	0,181	н/в	н/в	0,176
12	0,085	0,067	0,042	0,125	0,051	0,076	0,077	н/в	н/в	н/в
15	0,714	1,81	0,475	0,835	0,309	0,836	1,336	н/в	н/в	н/в
18	0,038	0,032	0,021	0,030	0,016	0,046	0,008	н/в	н/в	н/в
22	0,027	0,030	0,007	0,053	0,011	0,008	0,002	н/в	н/в	0,028
23	0,021	0,016	0,003	0,148	0,003	0,009	0,002	н/в	н/в	0,020
31	0,060	0,045	0,030	0,025	0,015	0,023	0,013	н/в	н/в	н/в
32	0,030	0,027	0,016	0,020	0,009	0,009	0,003	н/в	н/в	н/в
34	0,052	0,050	0,036	0,030	0,012	0,016	0,224	н/в	н/в	0,058
36	0,064	0,042	0,043	0,043	0,009	0,034	0,111	н/в	н/в	н/в
41	0,218	н/в	0,091	0,131	0,076	0,217	0,105	н/в	н/в	н/в
67	н/в	н/в	0,325	0,384	0,188	0,352	0,222	н/в	н/в	н/в
68	н/в	н/в	0,474	1,67	0,453	0,626	0,529	н/в	н/в	н/в
70	н/в	н/в	0,564	0,991	0,601	1,32	0,801	н/в	н/в	н/в
72	н/в	н/в	1,82	0,779	0,880	3,26	3,19	н/в	н/в	н/в
73	н/в	н/в	1,56	0,814	1,18	3,36	4,14	н/в	н/в	н/в
74	н/в	н/в	3,09	2,10	2,20	3,91	10,0	н/в	н/в	н/в
78	н/в	н/в	0,809	0,436	0,306	1,18	3,11	н/в	н/в	н/в
79	н/в	н/в	0,503	0,253	0,300	1,03	1,16	н/в	н/в	н/в
80	н/в	н/в	1,71	0,672	1,19	2,04	2,00	н/в	н/в	н/в
83	н/в	н/в	2,09	1,05	0,955	2,29	1,97	н/в	н/в	н/в
85	н/в	н/в	1,30	1,61	1,26	1,84	0,495	н/в	н/в	н/в
87	н/в	н/в	1,09	0,464	0,790	1,53	2,49	н/в	н/в	н/в
90	н/в	н/в	1,01	0,318	0,556	1,09	1,23	н/в	н/в	н/в
93	н/в	н/в	0,409	0,193	0,334	1,03	1,80	н/в	н/в	н/в
94	н/в	н/в	0,586	0,169	0,821	0,891	2,08	н/в	н/в	н/в
96	н/в	н/в	1,54	1,04	1,65	1,82	2,35	н/в	н/в	н/в
97	н/в	н/в	0,700	0,568	0,538	1,51	1,82	н/в	н/в	н/в

Таблиця 1б

Аналіз проліферації, EC₅₀ в [мкМ]

Vbb	RS4,11	HSB-2	NALM-6	MOLT-3	MOLT-16	Kb-hela	MCF-7	MDA-MB435	LnCap
17	0,037	0,037	0,054	0,036	0,056	0,037	0,032	0,018	0,040

Таблиця 1а/ 1б: Придушення росту речовинами згідно з цим винаходом в аналізі проліферації на лініях пухлинних клітин

5 Приклад 5 Антипроліферативна дія на резистентні лінії пухлинних клітин

Для подальшого опису речовини згідно з цим винаходом були досліджені на резистентних лініях пухлинних клітин у порівнянні з нерезистентними лініями пухлинних клітин дикого типу.

10 Були досліджені наступні лінії клітин: лінія клітин A2780 (яєчник), резистентна до цисплатину лінія клітин A2780 (яєчник), лінія клітин L1210 (лейкемія), резистентна до вінкристину лінія клітин L1210 (лейкемія), лінія клітин MESSA (матка), резистентна до доксорубіцину лінія клітин MESSA Dx5 (матка), лінія клітин NCIH69 (легеня) і резистентна до безлічі лікарських препаратів лінія клітин NCIH69 AR (легеня).

Результати узагальнені нижче в Таблиці 3:

Таблиця 3

Аналіз проліферації, EC_{50} в [мкМ]

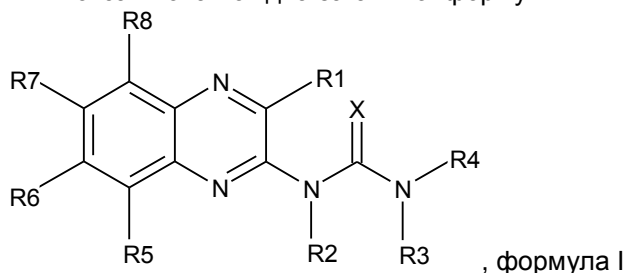
Vbb	A2780	A2780 cis-pt	L1210	L1210 VCR	MESSA	MESSA DX5	NCI H69	NCI H69 AR
17	0,0003	0,0005	0,002	0,004	0,152	0,139	0,027	0,086
22	0,018	0,014	0,015	0,019	0,141	0,038	0,010	0,008
23	0,022	0,019	0,005	0,004	0,048	0,016	0,004	0,0008

Таблиця 3: Дослідження придушуючої дії хіноксалінів на нерезистентні та резистентні лінії пухлинних клітин у проліферативному тесті ХТТ.

- 5 Хіноксаліни формули I згідно з цим винаходом демонструють високий ступінь придушення у всіх досліджених лініях клітин.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 10 1. Хіноксалінова похідна загальної формули I:



у якій

X являє собою: кисень або сірку;

R₁ являє собою:

- 15 (i) водень,
(ii) незаміщений або заміщений (C₁-C₁₂)-алкіл,
(iii) ціано,
(iv) галоген,
R₂/R₃ являють собою:

- 20 (i) водень,
(ii) незаміщений або заміщений (C₁-C₁₂)-алкіл,
R₄ являє собою:

- (i) водень,
(ii) незаміщений або заміщений (C₁-C₁₂)-алкіл,
25 (iii) незаміщений або заміщений циклоалкіл,
(iv) незаміщений або заміщений гетероцикліл,
(v) незаміщений або заміщений арил,
(vi) незаміщений або заміщений гетероарил,
(vii) незаміщений або заміщений алкіларил,
30 (viii) незаміщений або заміщений алкілгетероарил, і

R₅-R₈ являють собою:

- (i) водень,
(ii) незаміщений або заміщений (C₁-C₁₂)-алкіл,
(iii) незаміщений або заміщений арил,
35 (iv) незаміщений або заміщений гетероарил,
(v) галоген,
(vi) ціано,
(vii) гідроксил,
(viii) (C₁-C₁₂)-алкокси,

- 40 (ix) аміно,
(x) карбоксил, алкоксикарбоніл, карбоксіалкіл або алкоксикарбоніалкіл,
(xi) алкоксикарбоніламіно, алкоксикарбоніламіноалкіл, і

за умови, що щонайменше один із замісників R₅-R₈ являє собою незаміщений або заміщений арильний або гетероарильний радикал,

- і в яких замісники вибрані з групи, що складається з F, Cl, Br, I, CN, CF₃, NH₂, NH-алкілу, NH-арилу, N(алкіл)₂, NH-CO-алкілу, NH-CO-арилу, NH-CO-гетероарилу, NH-SO₂-алкілу, NH-SO₂-арилу, NH-SO₂-гетероарилу, NH-CO-NH-алкілу, NH-CO-NH-арилу, NH-CO-NH-гетероарилу, NH-C(O)O-алкілу, NH-C(O)O-арилу, NH-C(O)O-гетероарилу, NO₂, SH, S-алкілу, OH, OCF₃, O-алкілу, O-арилу, O-CO-алкілу, O-CO-арилу, O-CO-гетероарилу, O-C(O)O-алкілу, O-C(O)O-арилу, O-C(O)O-гетероарилу, O-CO-NH-алкілу, O-CO-N(алкілу)₂, O-CO-NH-арилу, O-CO-NH-гетероарилу, OSO₃H, OSO₂-алкілу, OSO₂-арилу, OSO₂-гетероарилу, OP(O)(OH)₂, алкіл-P(O)(OH)₂, CHO, CO₂H, C(O)O-алкілу, C(O)O-арилу, C(O)O-гетероарилу, CO-алкілу, CO-арилу, CO-гетероарилу, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂-NH-алкілу, SO₂-NH-арилу, SO₂-NH-гетероарилу, алкілу, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу і гетероарилу, де радикали "алкіл", "циклоалкіл", "гетероцикліл", "арил" і "гетероарил" також можуть бути заміщеними, їх фізіологічно прийнятні солі, гідрати, сольвати, причому зазначені сполуки загальної формули (I) та їх солі, гідрати і сольвати можуть бути представлені у формі їх рацематів, енантіомерів і/або діастереомерів або у формі сумішей енантіомерів і/або діастереомерів, у формі таутомерів, та їх поліморфні форми.
2. Хіноксалінова похідна загальної формули I за п. 1, у якій замісник X незалежно являє собою кисень або сірку; замісник R₁ незалежно являє собою
- (i) водень,
 - (ii) незаміщений або заміщений (C₁-C₁₂)-алкіл, замісники R₂/R₃ незалежно являють собою
 - (i) водень,
 - (ii) незаміщений або заміщений (C₁-C₁₂)-алкіл, замісник R₄ незалежно являє собою
 - (i) водень,
 - (ii) незаміщений або заміщений (C₁-C₁₂)-алкіл,
 - (iii) незаміщений або заміщений (C₃-C₈)-циклоалкіл,
 - (iv) незаміщений або заміщений піперидил,
 - (v) незаміщений або заміщений феніл, нафтил,
 - (vi) незаміщений або заміщений піридил, ізоксазоліл, тіофеніл,
 - (vii) незаміщений або заміщений бензил,
- замісники R₅, R₇, R₈ незалежно являють собою
- (i) водень,
 - (ii) незаміщений або заміщений (C₁-C₁₂)-алкіл, і замісник R₆ являє собою
 - (i) незаміщений або заміщений феніл,
- і в яких замісники вибрані з групи, що складається з F, Cl, Br, I, CN, CF₃, NH₂, NH-алкілу, NH-арилу, N(алкіл)₂, NH-CO-алкілу, NH-CO-арилу, NH-CO-гетероарилу, NH-SO₂-алкілу, NH-SO₂-арилу, NH-SO₂-гетероарилу, NH-CO-NH-алкілу, NH-CO-NH-арилу, NH-CO-NH-гетероарилу, NH-C(O)O-алкілу, NH-C(O)O-арилу, NH-C(O)O-гетероарилу, NO₂, SH, S-алкілу, OH, OCF₃, O-алкілу, O-арилу, O-CO-алкілу, O-CO-арилу, O-CO-гетероарилу, O-C(O)O-алкілу, O-C(O)O-арилу, O-C(O)O-гетероарилу, O-CO-NH-алкілу, O-CO-N(алкілу)₂, O-CO-NH-арилу, O-CO-NH-гетероарилу, OSO₃H, OSO₂-алкілу, OSO₂-арилу, OSO₂-гетероарилу, OP(O)(OH)₂, алкіл-P(O)(OH)₂, CHO, CO₂H, C(O)O-алкілу, C(O)O-арилу, C(O)O-гетероарилу, CO-алкілу, CO-арилу, CO-гетероарилу, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂-NH-алкілу, SO₂-NH-арилу, SO₂-NH-гетероарилу, алкілу, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу і гетероарилу, при цьому радикали "алкіл", "циклоалкіл", "гетероцикліл", "арил" та "гетероарил" також можуть бути заміщеними.
3. Хіноксалінова похідна загальної формули I за п. 1, у якій замісник X незалежно являє собою кисень або сірку; R₁ незалежно являє собою
- (i) водень,
 - (ii) незаміщений або заміщений (C₁-C₁₂)-алкіл,
 - (iii) ціано,
 - (iv) галоген,
- R₂/R₃ незалежно являють собою
- (i) водень,
 - (ii) незаміщений або заміщений (C₁-C₁₂)-алкіл, R₄ незалежно являє собою
 - (i) водень,
 - (ii) незаміщений або заміщений (C₁-C₁₂)-алкіл,
 - (iii) незаміщений або заміщений циклоалкіл,

- (iv) незаміщений або заміщений гетероцикліл,
 (v) незаміщений або заміщений арил,
 (vi) незаміщений або заміщений гетероарил,
 (vii) незаміщений або заміщений алкіларил,
 (viii) незаміщений або заміщений алкілгетероарил,
 R₅, R₇, R₈ незалежно являють собою

- (i) водень,
 (ii) незаміщений або заміщений (C₁-C₁₂)-алкіл,
 (iii) незаміщений або заміщений арил,
 (iv) незаміщений або заміщений гетероарил,
 (v) галоген,
 (vi) ціано,
 (vii) гідроксил,
 (viii) (C₁-C₁₂)-алкокси,

- (ix) аміно,
 (x) карбосил, алкоксикарбоніл, карбоксіалкіл або алкоксикарбоніалкіл,
 (xi) алкоксикарбоніламіно, алкоксикарбоніламіноалкіл,

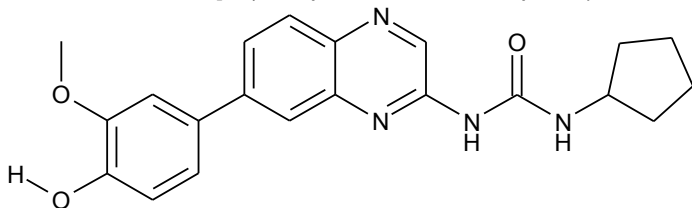
і в яких замісники вибрані з групи, що складається з F, Cl, Br, I, CN, CF₃, NH₂, NH-алкілу, NH-арилу, N(алкіл)₂, NH-CO-алкілу, NH-CO-арилу, NH-CO-гетероарилу, NH-SO₂-алкілу, NH-SO₂-арилу, NH-SO₂-гетероарилу, NH-CO-NH-алкілу, NH-CO-NH-арилу, NH-CO-NH-гетероарилу, NH-C(O)O-алкілу, NH-C(O)O-арилу, NH-C(O)O-гетероарилу, NO₂, SH, S-алкілу, OH, OCF₃, O-алкілу, O-арилу, O-CO-алкілу, O-CO-арилу, O-CO-гетероарилу, O-C(O)O-алкілу, O-C(O)O-арилу, O-C(O)O-гетероарилу, O-CO-NH-алкілу, O-CO-N(алкіл)₂, O-CO-NH-арилу, O-CO-NH-гетероарилу, OSO₃H, OSO₂-алкілу, OSO₂-арилу, OSO₂-гетероарилу, OP(O)(OH)₂, алкіл-P(O)(OH)₂, CHO, CO₂H, C(O)O-алкілу, C(O)O-арилу, C(O)O-гетероарилу, CO-алкілу, CO-арилу, CO-гетероарилу, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂-NH-алкілу, SO₂-NH-арилу, SO₂-NH-гетероарилу, алкілу, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу і гетероарилу, при цьому радикали "алкіл", "циклоалкіл", "гетероцикліл", "арил" та "гетероарил" також можуть бути заміщеними, і

R₆ незалежно являє собою

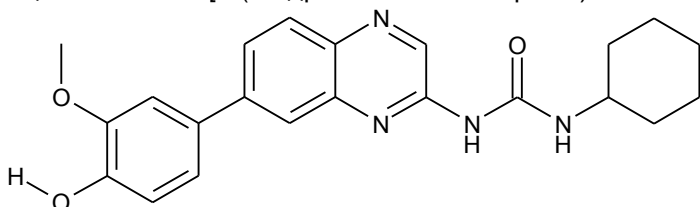
- (i) незаміщений або заміщений арил,
 (ii) незаміщений або заміщений гетероарил,
 де замісники вибрані з групи, що складається з галогену, (C₁-C₁₂)-алкілу, гідроксилу, (C₁-C₁₂)-алкокси.

4. Хіноксалінова похідна загальної формули I за будь-яким з пп. 1-3, вибрана з групи, що складається з наступних сполук:

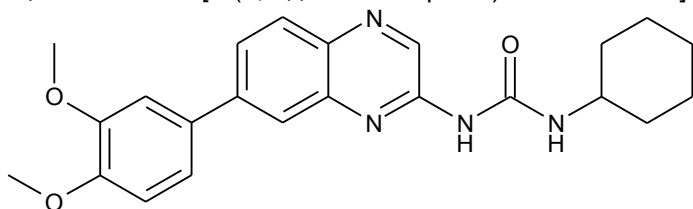
1-циклопентил-3-[7-(4-гідрокси-3-метоксифеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (Сполука 1)



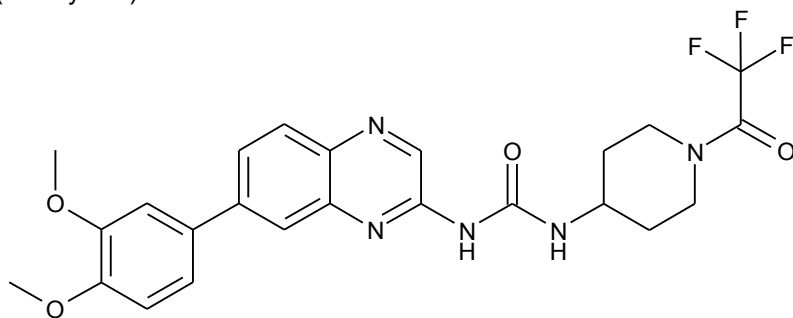
1-циклогексил-3-[7-(4-гідрокси-3-метоксифеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (Сполука 2)



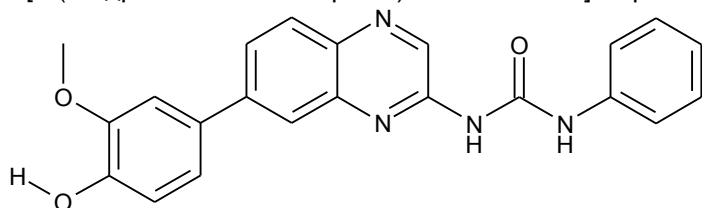
1-циклогексил-3-[7-(3,4-диметоксифеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (Сполука 3)



1-[7-(3,4-диметоксифеніл)хіноксалін-2-іл]-3-[1-(2,2,2-трифторацетил)піперидин-4-іл]сечовина (Сполука 4)

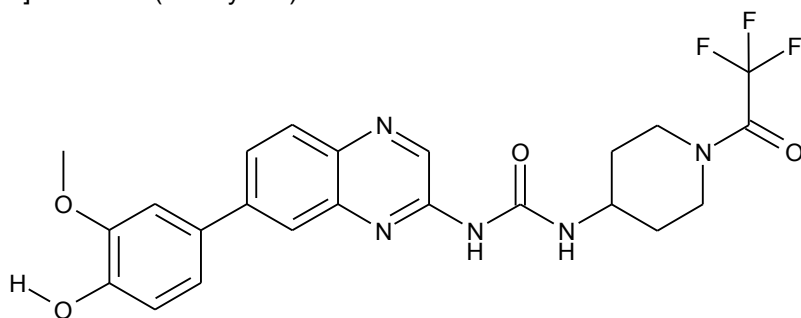


1-[7-(4-гідрокси-3-метоксифеніл)хіноксалін-2-іл]-3-фенілсечовина (Сполука 5)

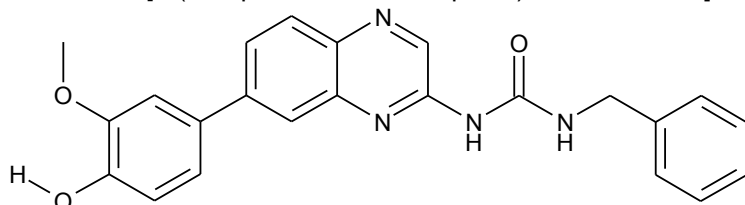


5

1-[7-(4-гідрокси-3-метоксифеніл)хіноксалін-2-іл]-3-[1-(2,2,2-трифторацетил)піперидин-4-іл]сечовина (Сполука 6)

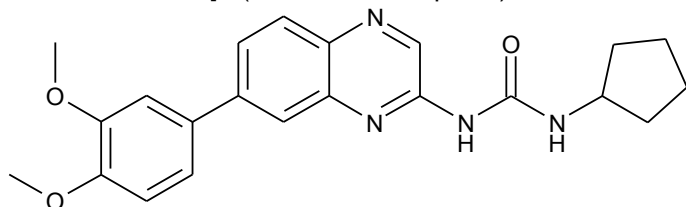


1-бензил-3-[7-(4-гідрокси-3-метоксифеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (Сполука 7)

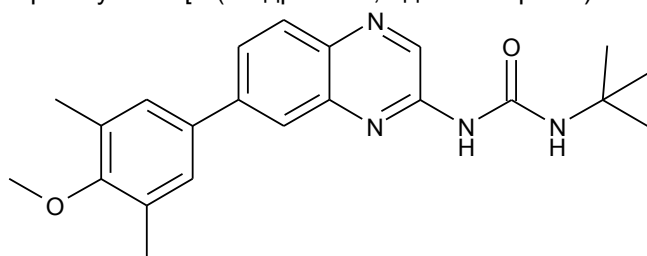


10

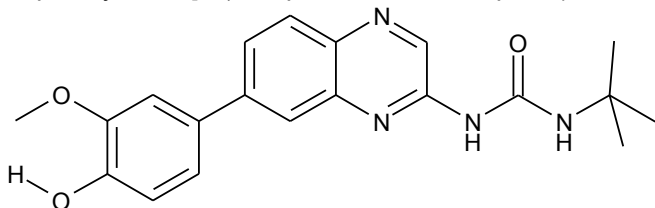
1-циклопентил-3-[7-(3,4-диметоксифеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (Сполука 8)



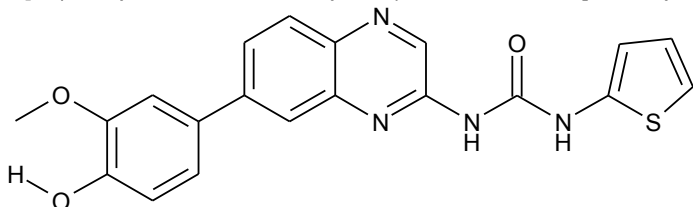
1-трет-бутил-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (Сполука 9)



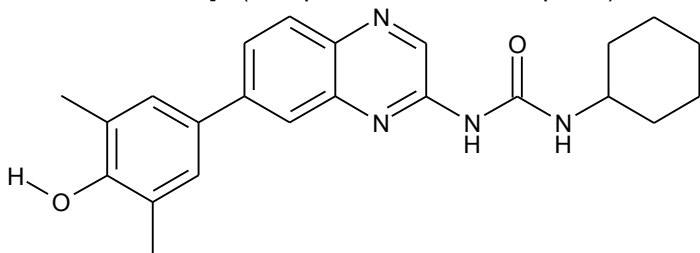
1-трет-бутил-3-[7-(4-гідрокси-3-метоксифеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (Сполука 10)



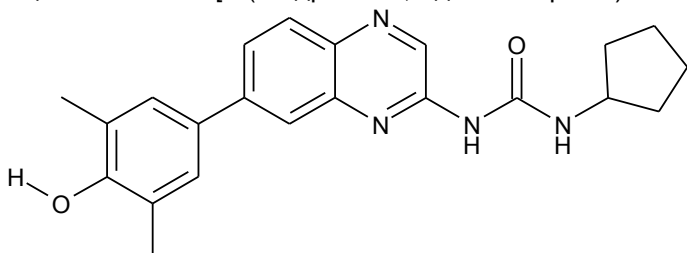
1-[7-(4-гідрокси-3-метоксифеніл)хіноксалін-2-іл]-3-тіофен-2-ілсечовина (Сполука 11)



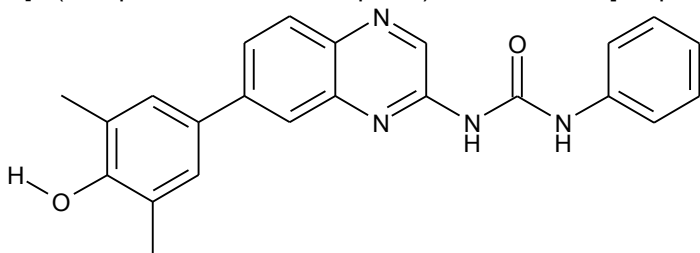
5 1-циклогексил-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (Сполука 12)



1-циклопентил-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (Сполука 13)

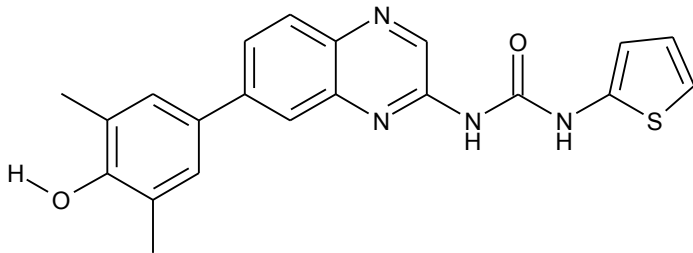


1-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]-3-фенілсечовина (Сполука 14)

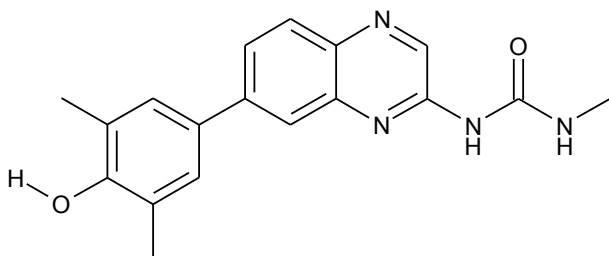


10

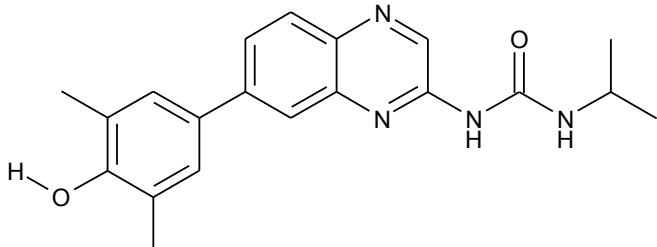
1-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]-3-тіофен-2-ілсечовина (Сполука 15)



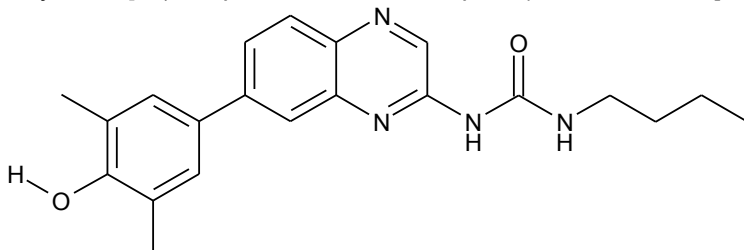
1-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]-3-метилсечовина (Сполука 16)



1-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]-3-ізопропілсечовина (Сполука 17)

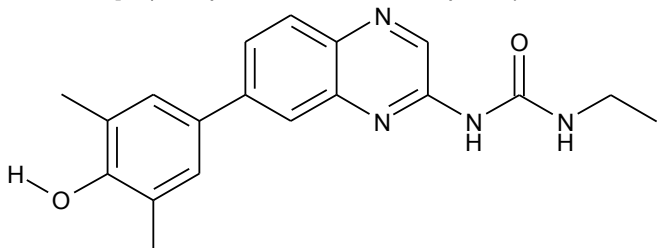


1-бутил-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (Сполука 18)

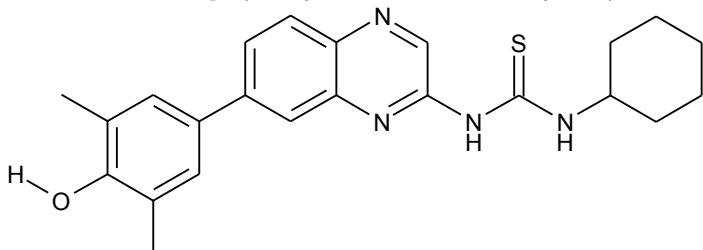


5

1-етил-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (Сполука 19)

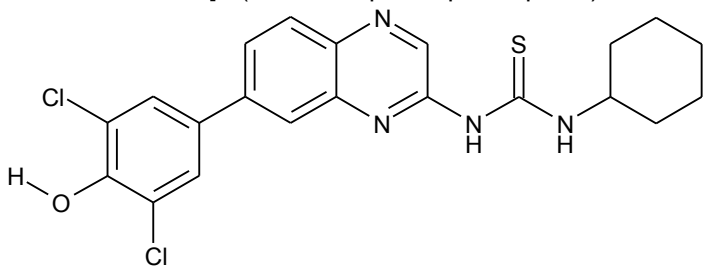


1-циклогексил-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]тіосечовина (Сполука 20)

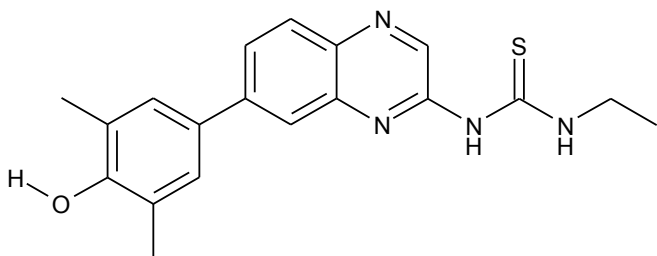


10

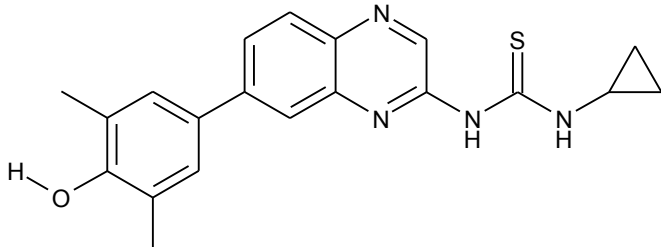
1-циклогексил-3-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)хіноксалін-2-іл]тіосечовина (Сполука 21)



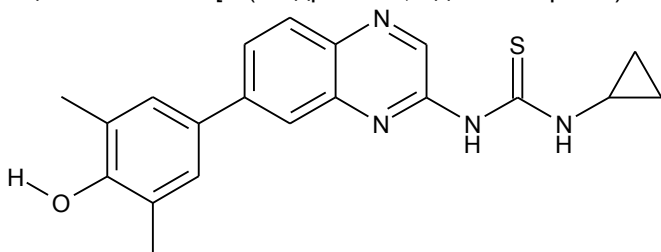
1-етил-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]тіосечовина (Сполука 22)



1-циклопропіл-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]тіосечовина (Сполука 23)

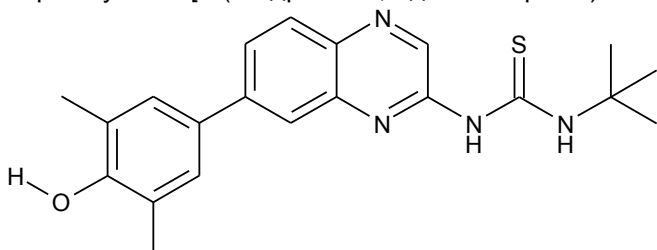


1-циклопентил-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]тіосечовина (Сполука 24)

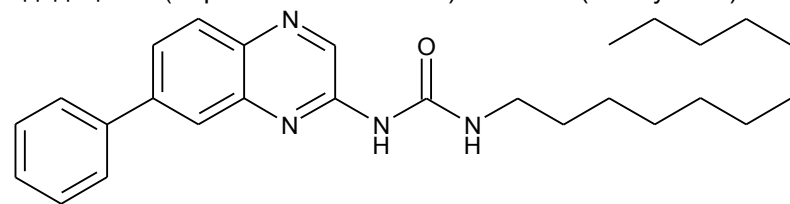


5

1-трет-бутил-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]тіосечовина (Сполука 25)

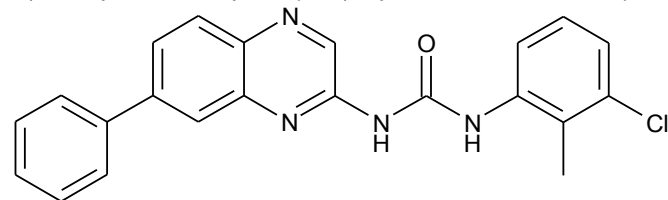


1-додецил-3-(7-фенілхіноксалін-2-іл)сечовина (Сполука 26)

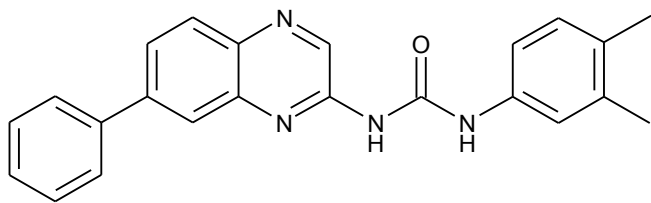


10

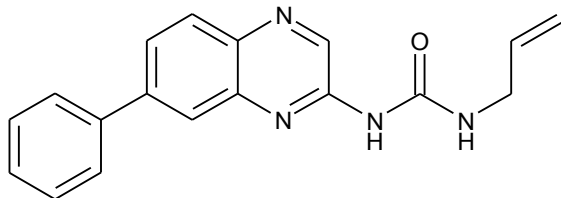
1-(3-хлор-2-метилфеніл)-3-(7-фенілхіноксалін-2-іл)сечовина (Сполука 27)



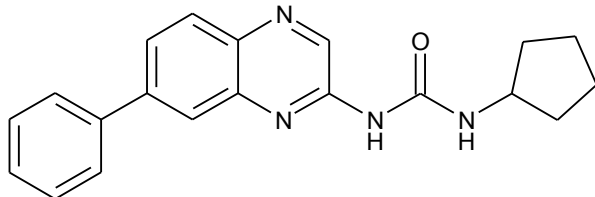
1-(3,4-диметилфеніл)-3-(7-фенілхіноксалін-2-іл)сечовина (Сполука 28)



1-аліл-3-(7-фенілхіноксалін-2-іл)сечовина (Сполука 29)

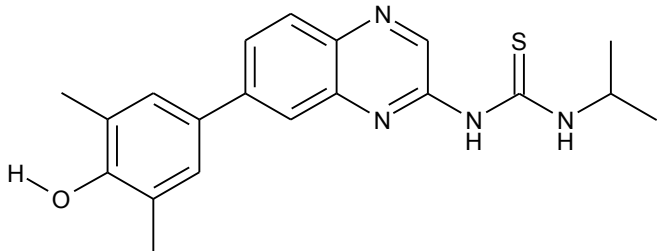


1-циклопентил-3-(7-фенілхіноксалін-2-іл)сечовина (Сполука 30)

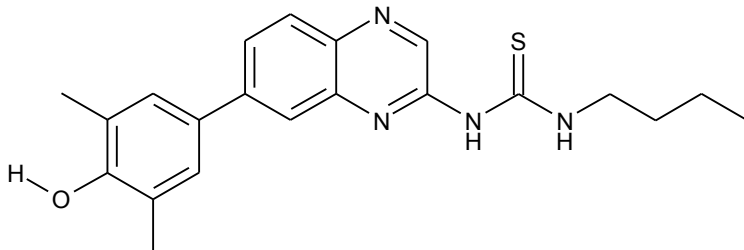


5

1-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]-3-ізопропілтіосечовина (Сполука 31)

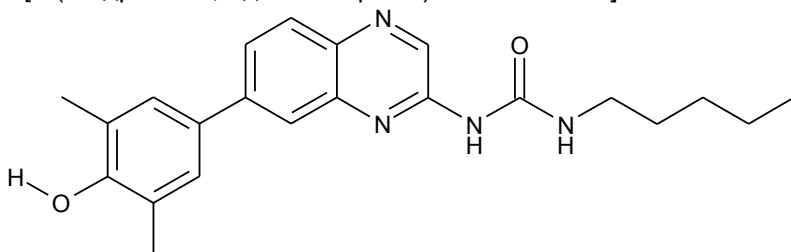


1-бутил-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]тіосечовина (Сполука 32)

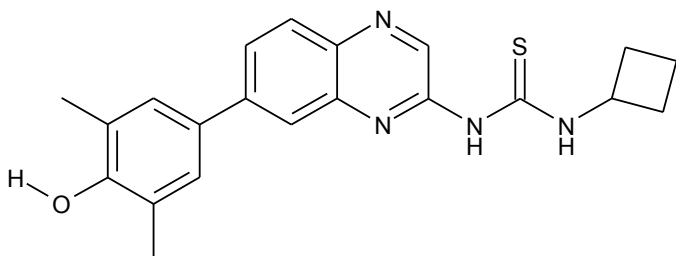


10

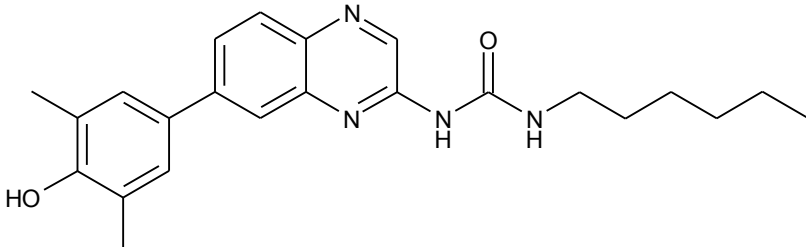
1-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]-3-пентилсечовина (Сполука 33)



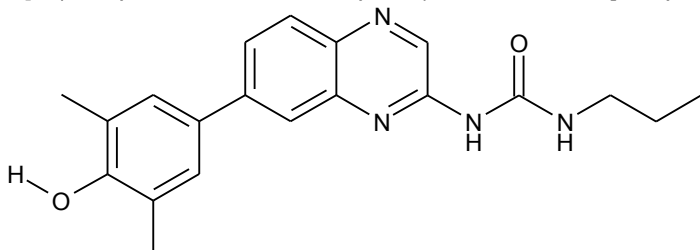
1-циклобутил-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]тіосечовина (Сполука 34)



1-гексил-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (Сполука 35)

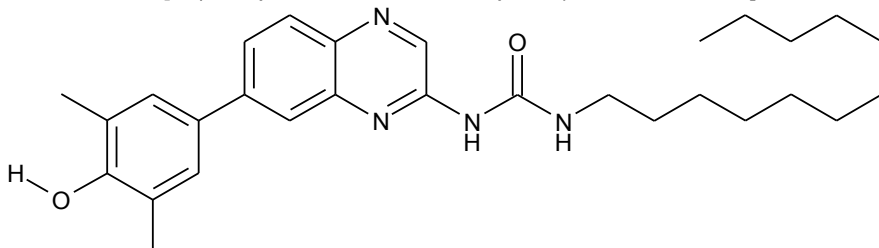


1-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]-3-пропілсечовина (Сполука 36)

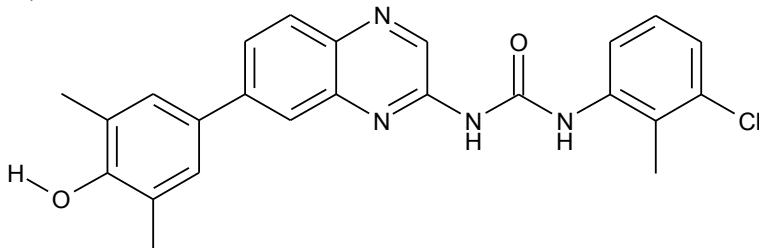


5

1-додецил-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (Сполука 37)

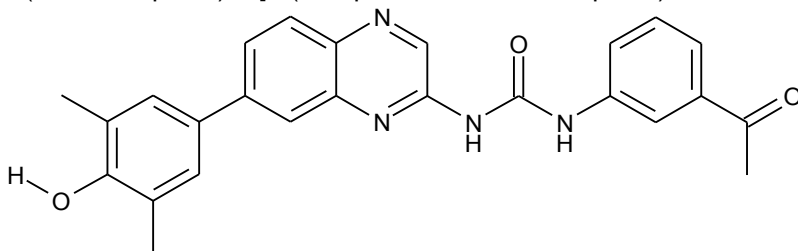


1-(3-хлор-2-метилфеніл)-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (Сполука 38)

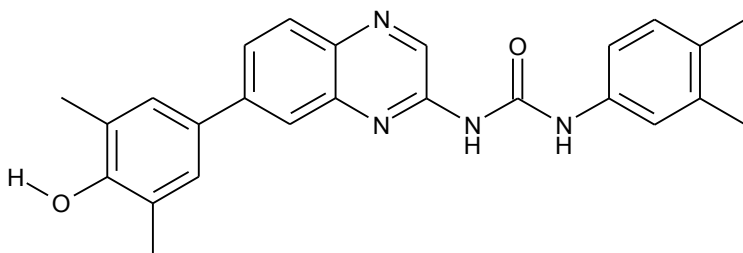


10

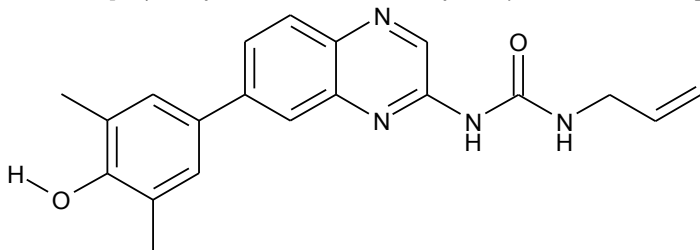
1-(3-ацетилфеніл)-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (Сполука 39)



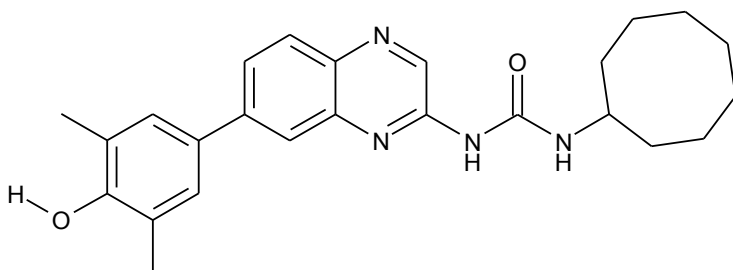
1-(3,4-диметилфеніл)-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (Сполука 40)



1-аліл-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (Сполука 41)

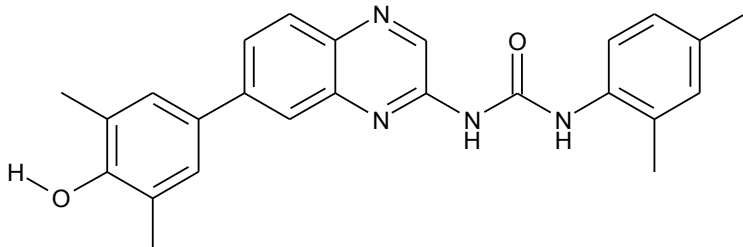


1-циклооктил-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (Сполука 42)

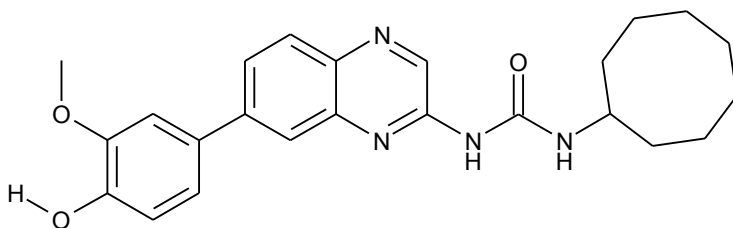


5

1-(2,4-диметилфеніл)-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (Сполука 43)

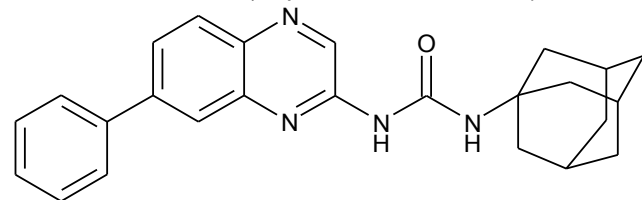


1-циклооктил-3-[7-(4-гідрокси-3-метоксифеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (Сполука 44)

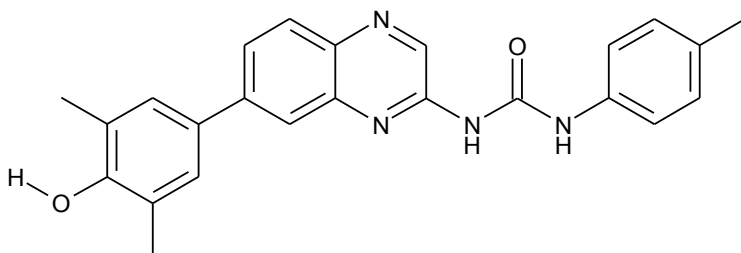


10

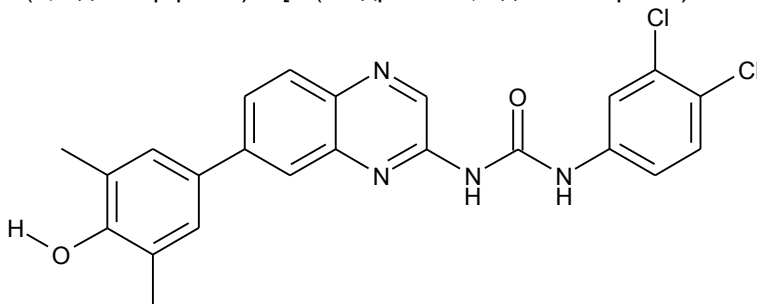
1-адамантан-1-іл-3-(7-фенілхіноксалін-2-іл)сечовина (Сполука 45)



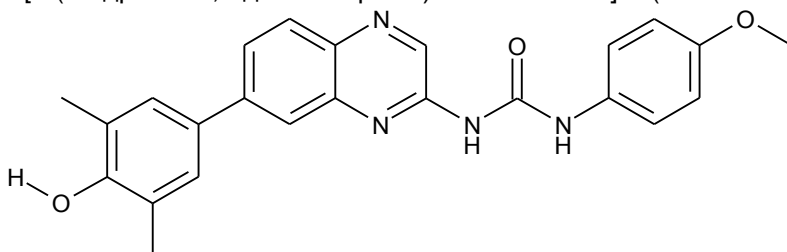
1-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]-3-пара-толілсечовина (Сполука 46)



1-(3,4-дихлорфеніл)-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (Сполука 47)

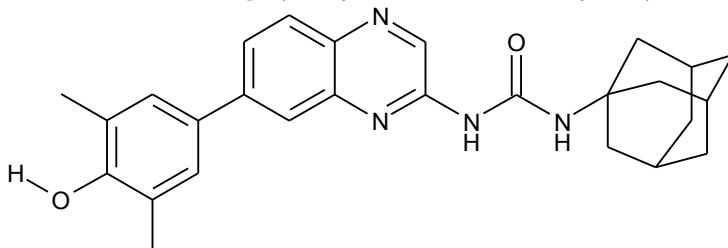


1-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]-3-(4-метоксифеніл)сечовина (Сполука 48)

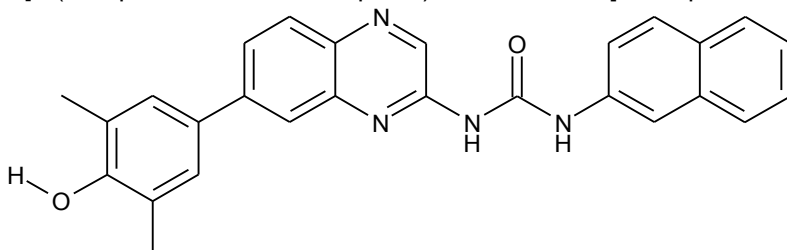


5

1-адамантан-1-іл-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (Сполука 49)

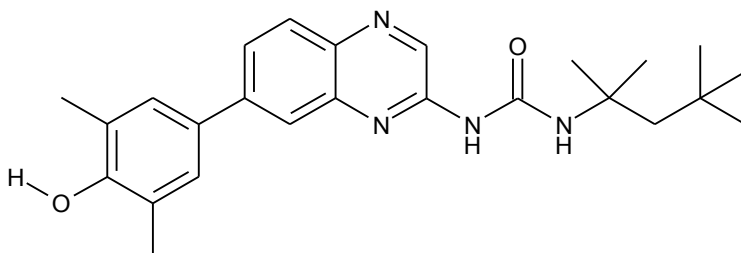


1-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]-3-нафталін-2-ілсечовина (Сполука 50)

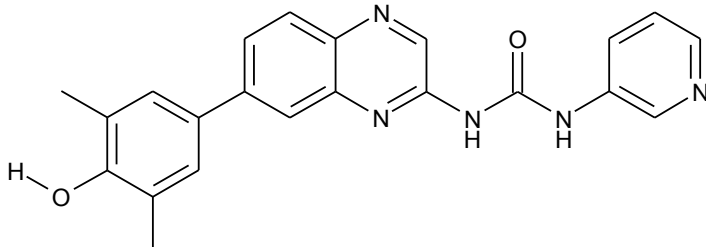


10

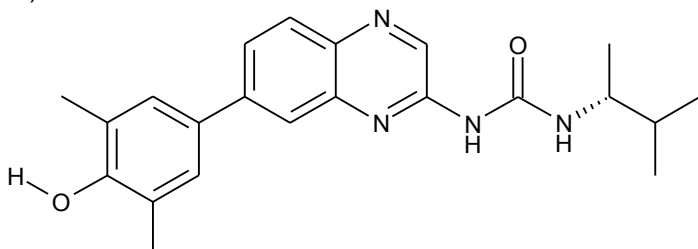
1-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]-3-(1,1,3,3-тетраметилбутил)сечовина (Сполука 51)



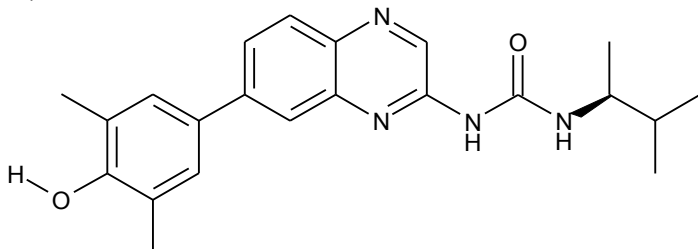
1-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]-3-піридин-3-ілсечовина (Сполука 52)



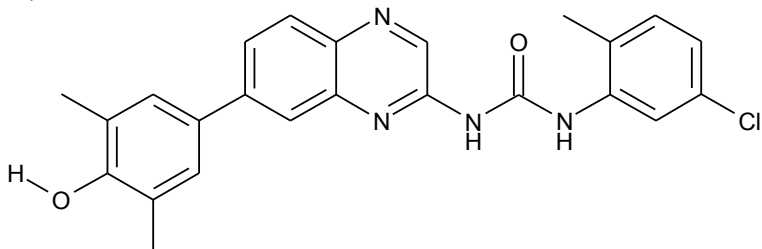
5 1-((R)-1,2-диметилпропіл)-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (Сполука 53)



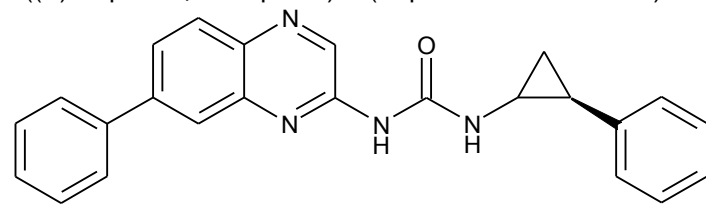
1-((S)-1,2-диметилпропіл)-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (Сполука 54)



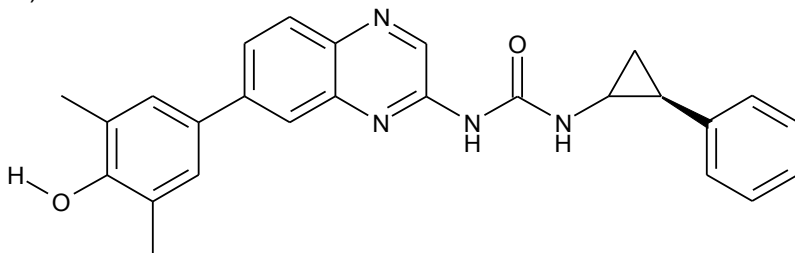
10 1-(5-хлор-2-метилфеніл)-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (Сполука 55)



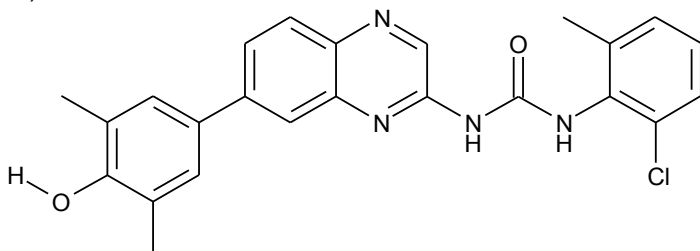
1-((S)-2-фенілциклопропіл)-3-(7-фенілхіноксалін-2-іл)сечовина (Сполука 56)



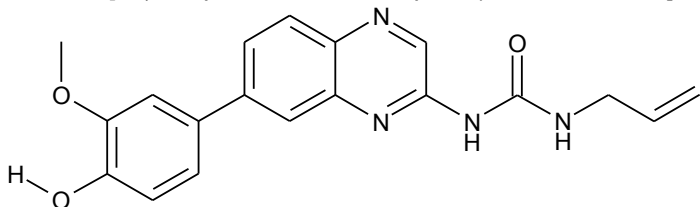
1-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]-3-((S)-2-фенілциклопропіл)сечовина (Сполука 57)



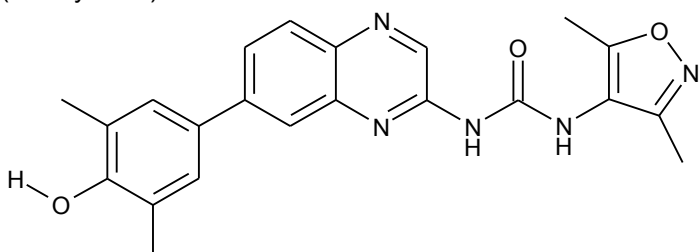
5 1-(2-хлор-6-метилфеніл)-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (Сполука 58)



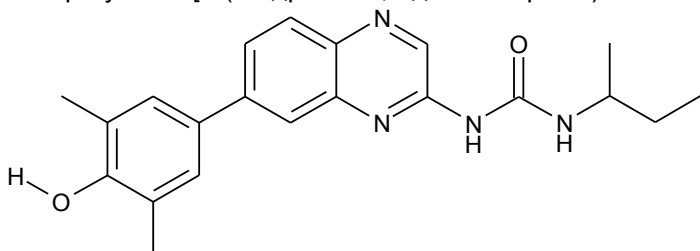
1-аліл-3-[7-(4-гідрокси-3-метоксифеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (Сполука 59)



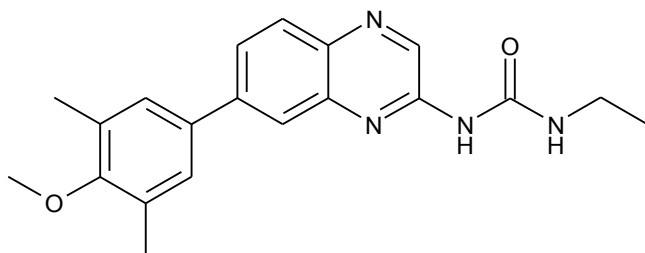
10 1-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (Сполука 60)



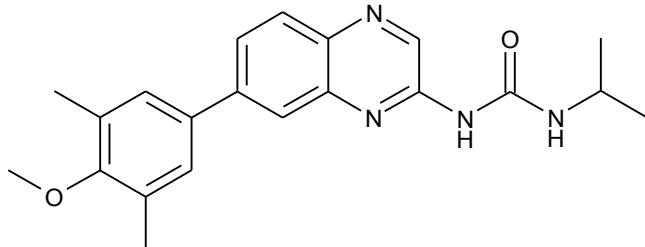
1-втор-бутил-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (Сполука 61)



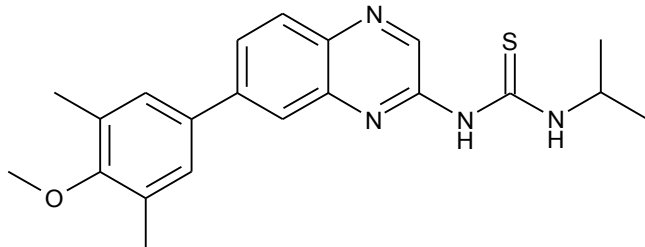
1-етил-3-[7-(4-метокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (Сполука 62)



1-ізопропіл-3-[7-(4-метокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (Сполука 63)

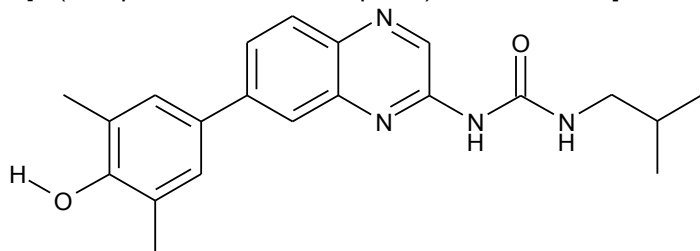


1-ізопропіл-3-[7-(4-метокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]тіосечовина (Сполука 64)

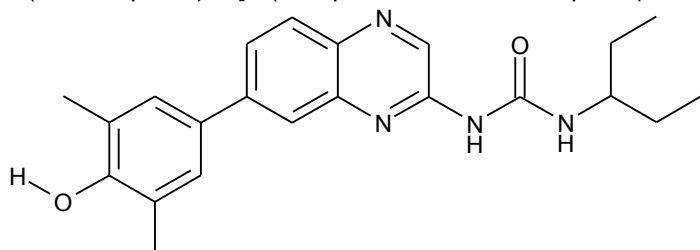


5

1-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]-3-ізобутилсечовина (Сполука 65)

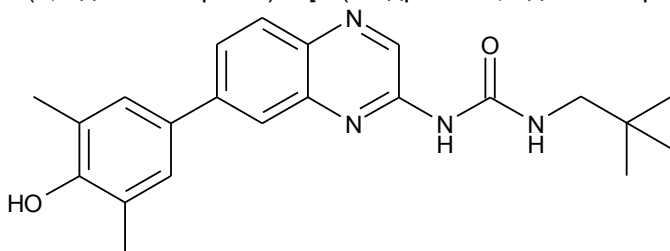


1-(1-етилпропіл)-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)хіноксалін-2-іл]сечовина (Сполука 66)

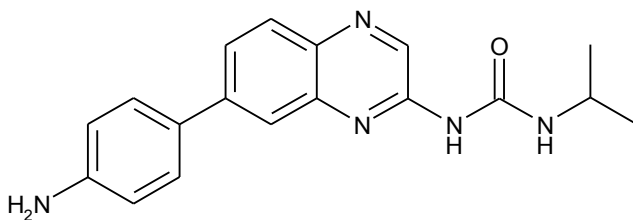


10

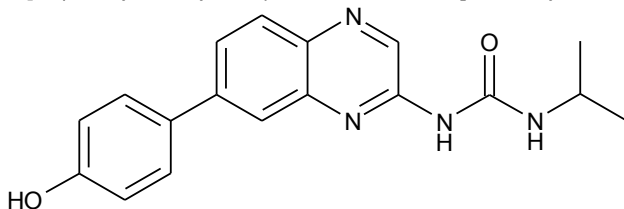
1-(2,2-диметилпропіл)-3-[7-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)-хіноксалін-2-іл]сечовина (Сполука 67)



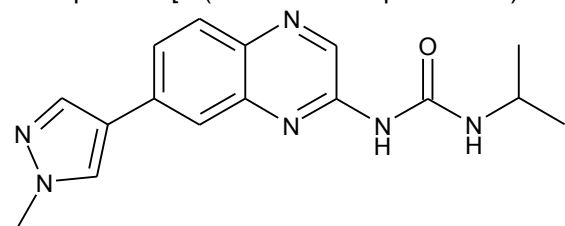
1-[7-(4-амінофеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-ізопропілсечовина (Сполука 68)



1-[7-(4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-ізопропілсечовина (Сполука 69)

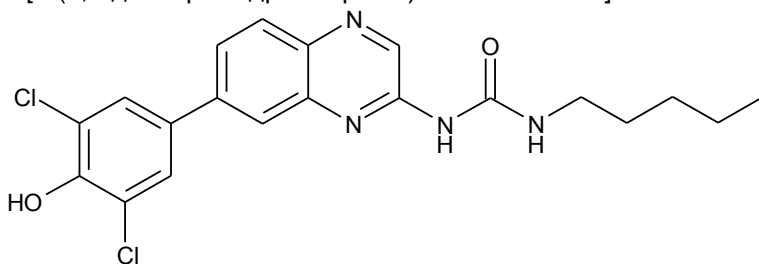


1-ізопропіл-3-[7-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-хіноксалін-2-іл]сечовина (Сполука 70)

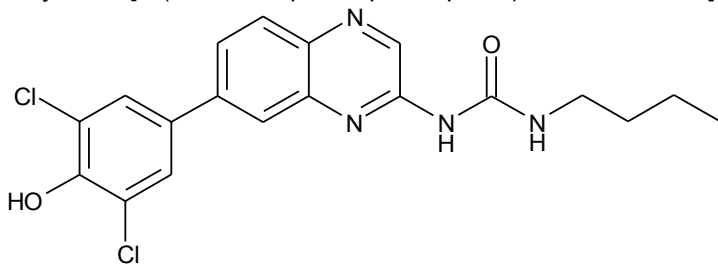


5

1-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-пентилсечовина (Сполука 71)

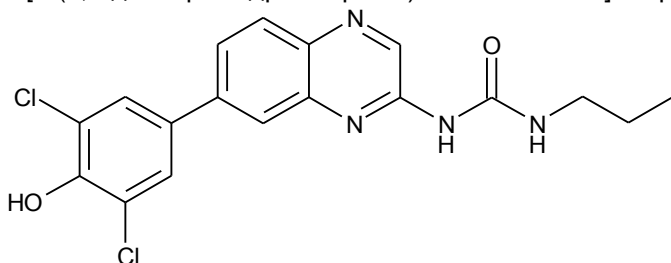


1-бутил-3-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]сечовина (Сполука 72)

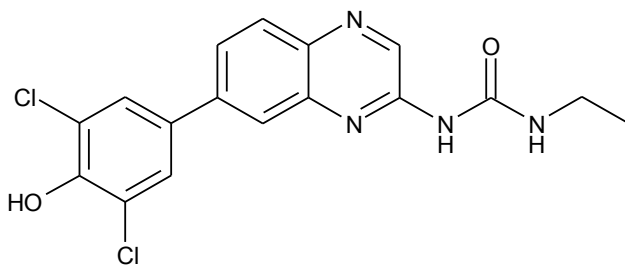


10

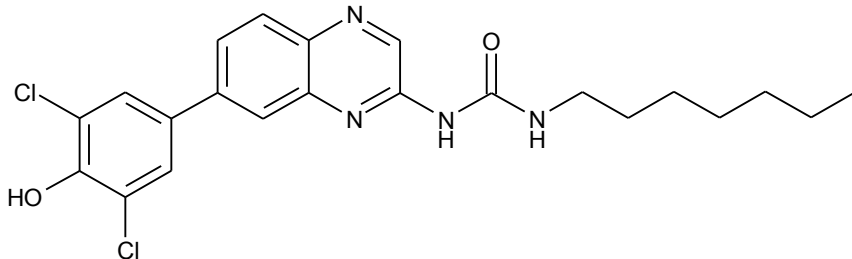
1-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-пропілсечовина (Сполука 73)



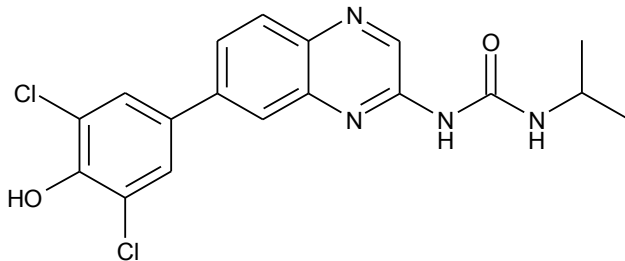
1-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-етилсечовина (Сполука 74)



1-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-гептилсечовина (Сполука 75)

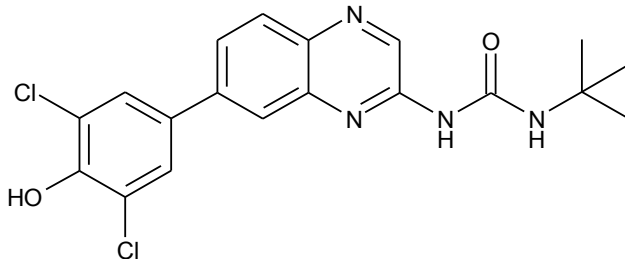


1-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-ізопропілсечовина (Сполука 76)

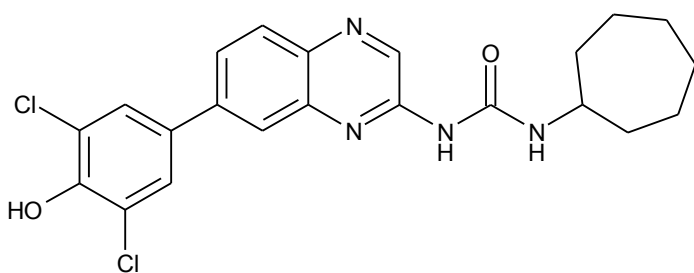


5

1-трет-бутил-3-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]сечовина (Сполука 77)

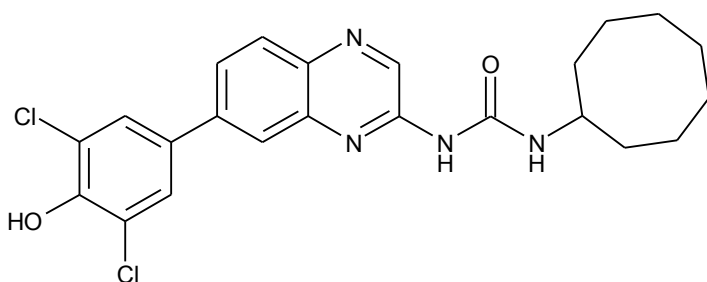


1-циклогептил-3-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]сечовина (Сполука 78)

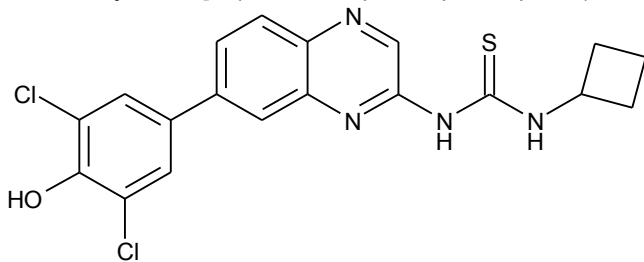


10

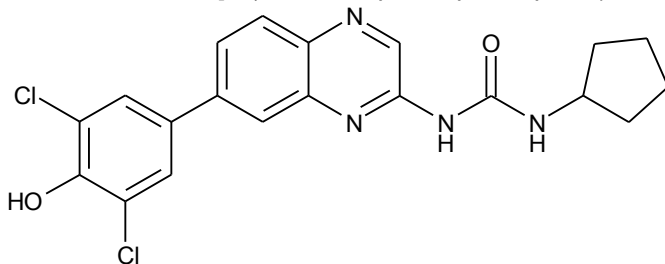
1-циклооктил-3-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]сечовина (Сполука 79)



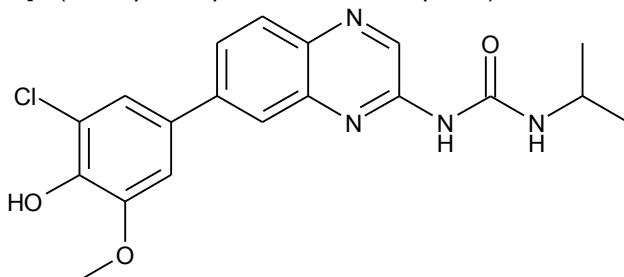
1-циклобутил-3-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]тіосечовина (Сполука 80)



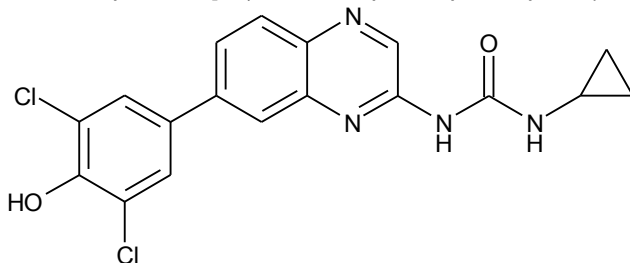
1-циклопентил-3-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]сечовина (Сполука 81)



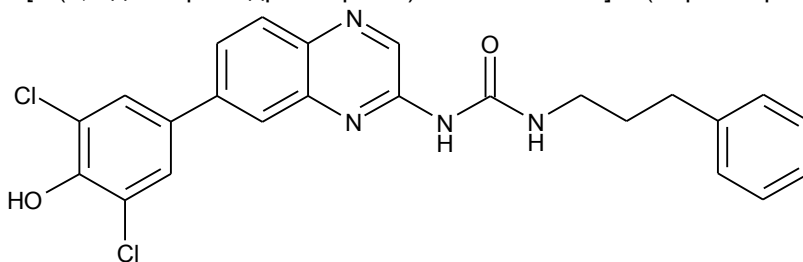
5 1-[7-(3-хлор-4-гідрокси-5-метоксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-ізопропілсечовина (Сполука 82)



1-циклопропіл-3-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]тіосечовина (Сполука 83)

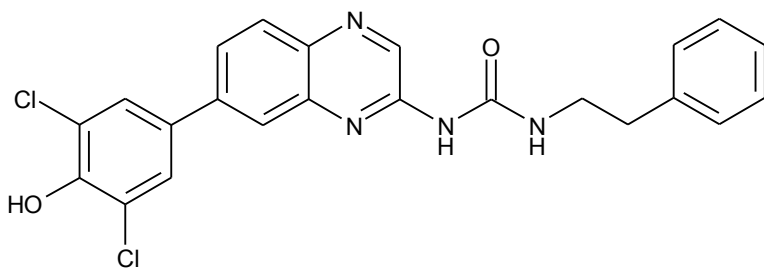


1-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-(3-фенілпропіл)сечовина (Сполука 84)

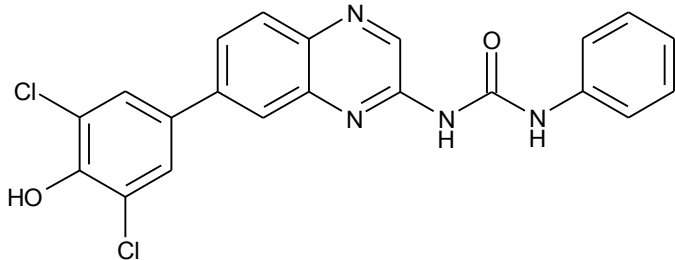


10

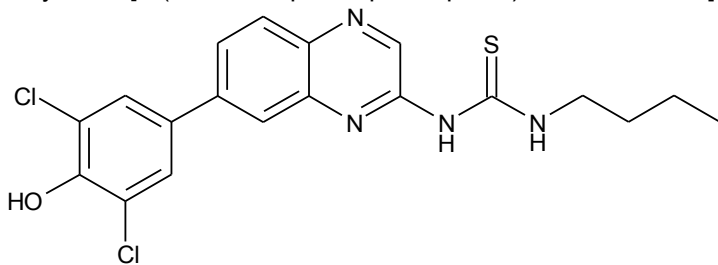
1-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-фенетилсечовина (Сполука 85)



1-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-фенілсечовина (Сполука 86)

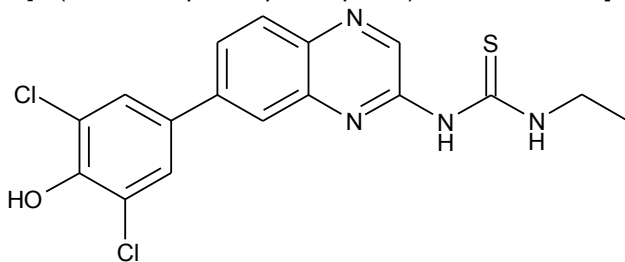


1-бутил-3-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]тіосечовина (Сполука 87)

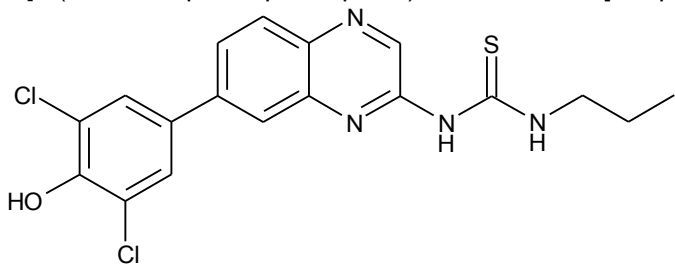


5

1-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-етилтіосечовина (Сполука 88)

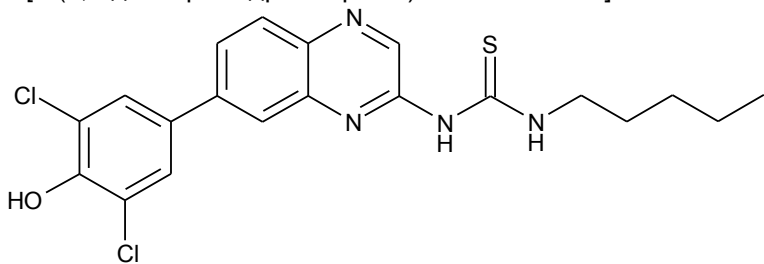


1-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-пропілтіосечовина (Сполука 89)

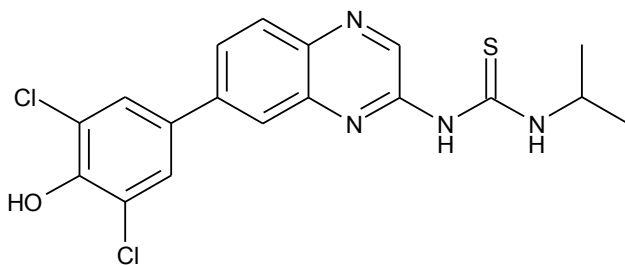


10

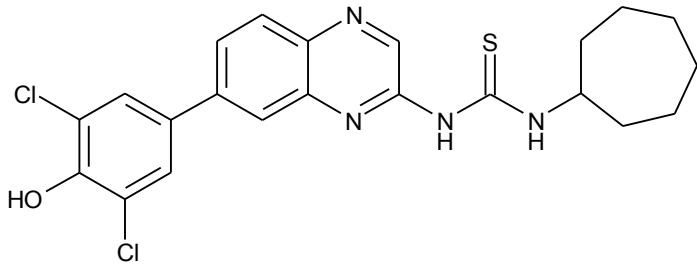
1-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-пентилтіосечовина (Сполука 90)



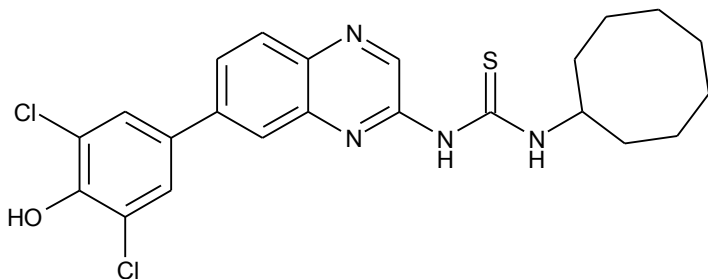
1-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-ізопропілтіосечовина (Сполука 91)



1-циклогептил-3-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]тіосечовина (Сполука 92)

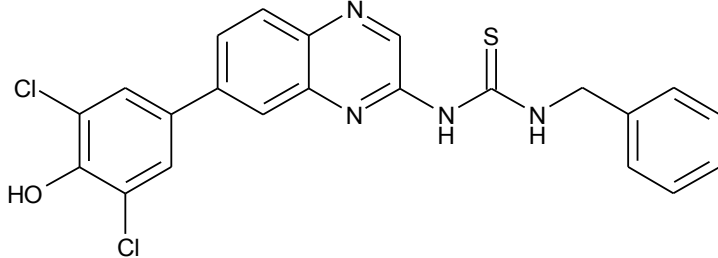


1-циклооктил-3-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]тіосечовина (Сполука 93)

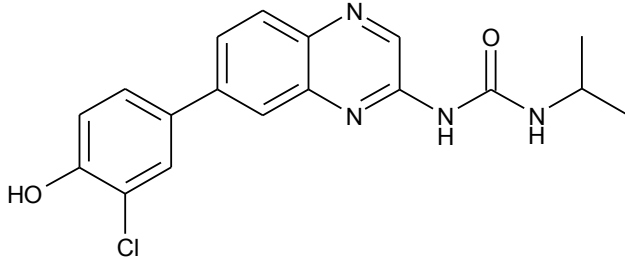


5

1-бензил-3-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]тіосечовина (Сполука 94)

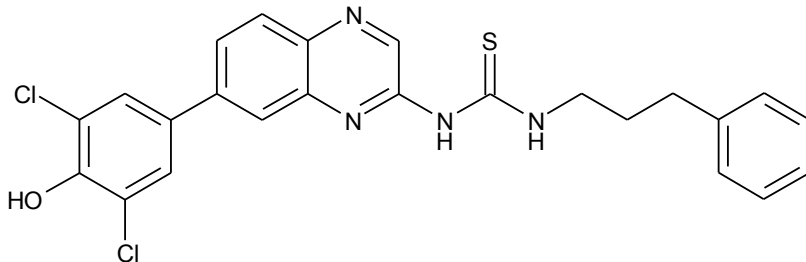


1-[7-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-ізопропілсечовина (Сполука 95)

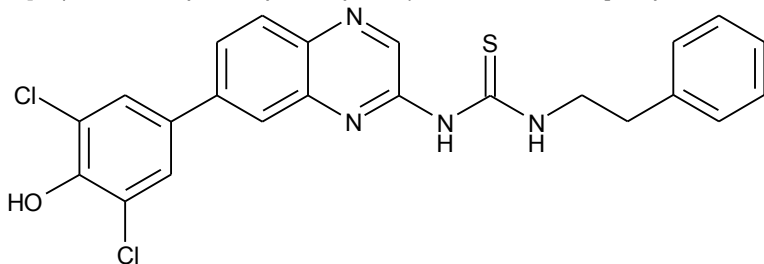


10

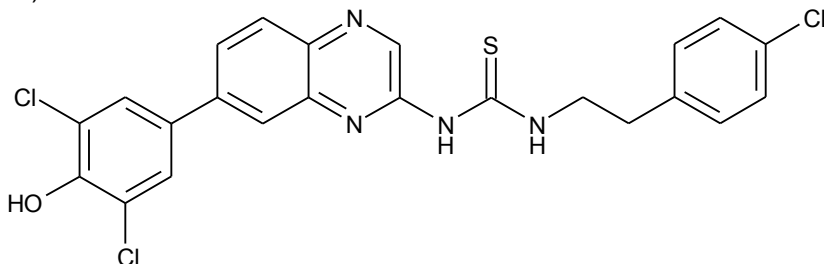
1-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-(3-фенілпропіл)тіосечовина (Сполука 96)



1-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-фенетилтіосечовина (Сполука 97)

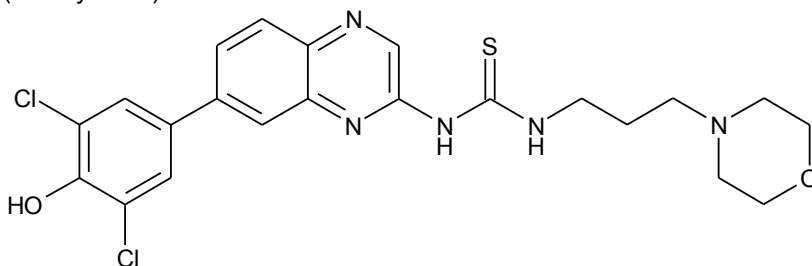


1-[2-(4-хлорфеніл)етил]-3-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]тіосечовина (Сполука 98)



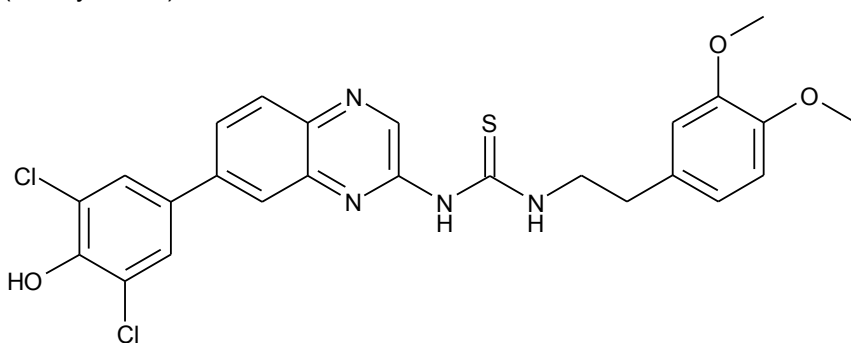
5

1-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-(3-морфолін-4-ілпропіл)тіосечовина (Сполука 99)

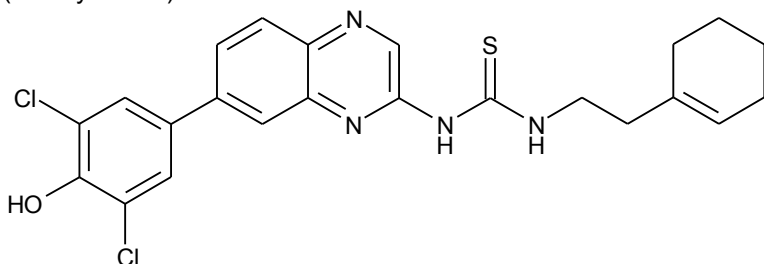


10

1-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-[2-(3,4-диметоксифеніл)етил]тіосечовина (Сполука 100)

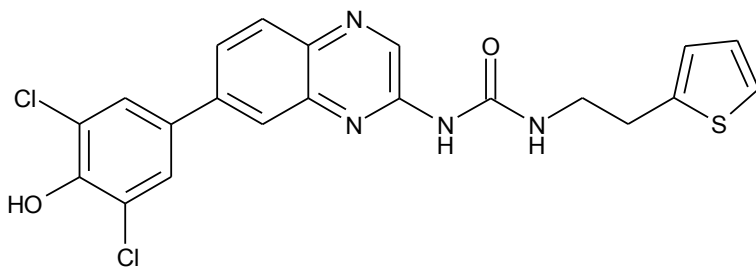


1-(2-циклогекс-1-енілетил)-3-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]тіосечовина (Сполука 101)

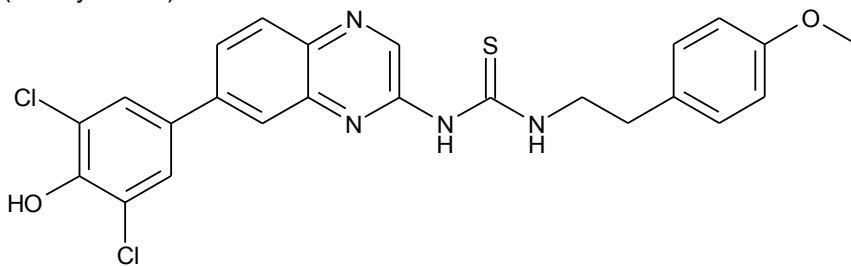


15

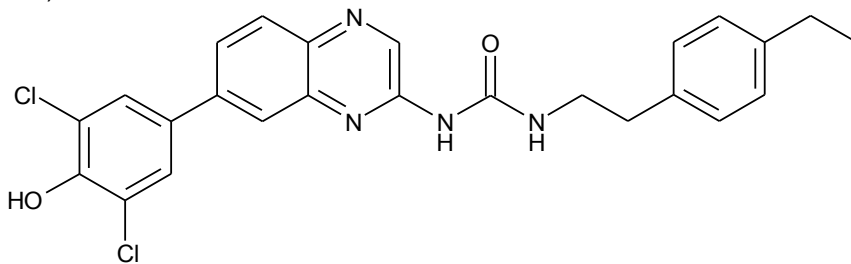
1-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-(2-тіофен-2-ілетил)сечовина (Сполука 102)



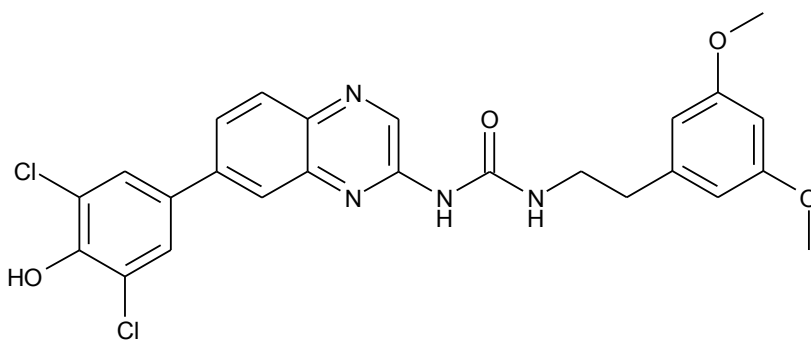
1-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-[2-(4-метоксифеніл)етил]тіосечовина
(Сполука 103)



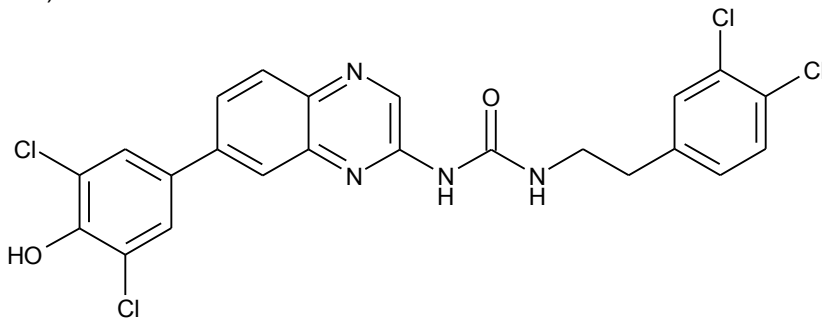
5 1-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-[2-(4-етилфеніл)етил]сечовина (Сполука 104)



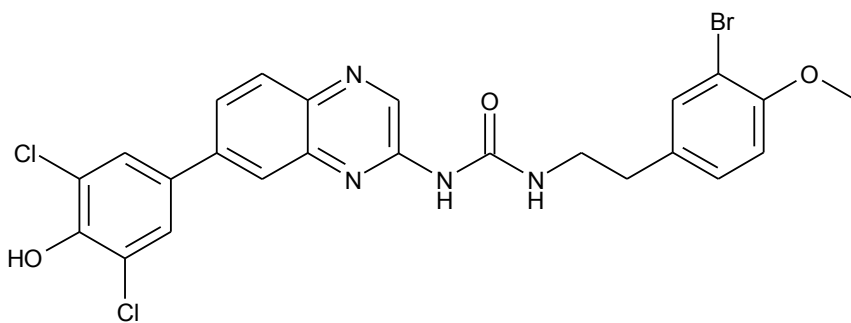
1-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-[2-(3,5-диметоксифеніл)етил]сечовина
(Сполука 105)



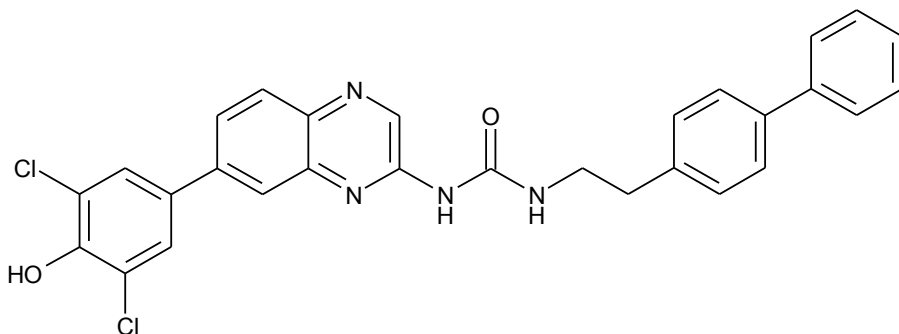
10 1-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-[2-(3,4-дихлорфеніл)етил]сечовина (Сполука 106)



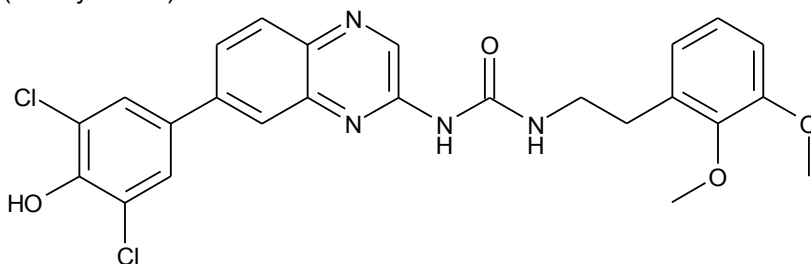
15 1-[2-(3-бром-4-метоксифеніл)етил]-3-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-сечовина
(Сполука 107)



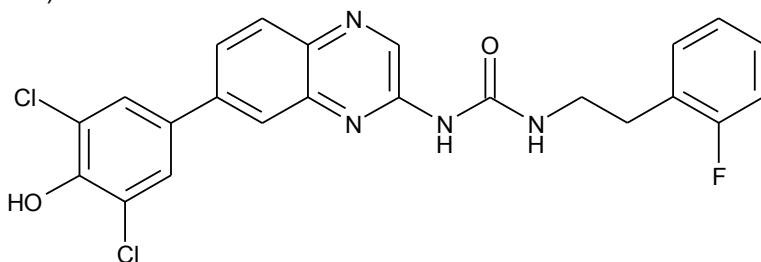
1-(2-біфеніл-4-ілетил)-3-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]сечовина (Сполука 108)



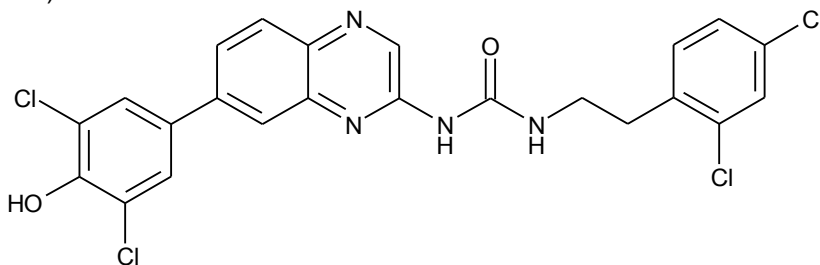
5 1-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-[2-(2,3-диметоксифеніл)етил]сечовина (Сполука 109)



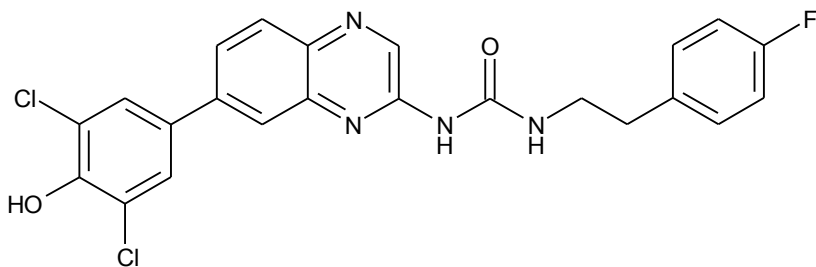
1-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-[2-(2-фторфеніл)етил]сечовина (Сполука 110)



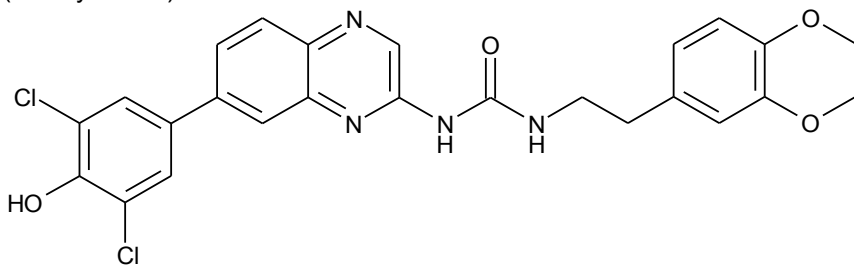
10 1-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-[2-(2,4-дихлорфеніл)етил]сечовина (Сполука 111)



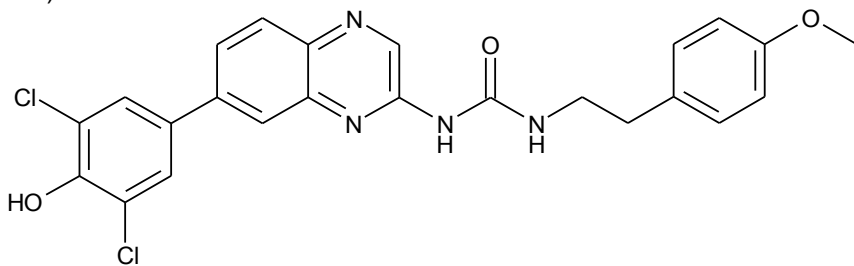
1-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-[2-(4-фторфеніл)етил]сечовина (Сполука 112)



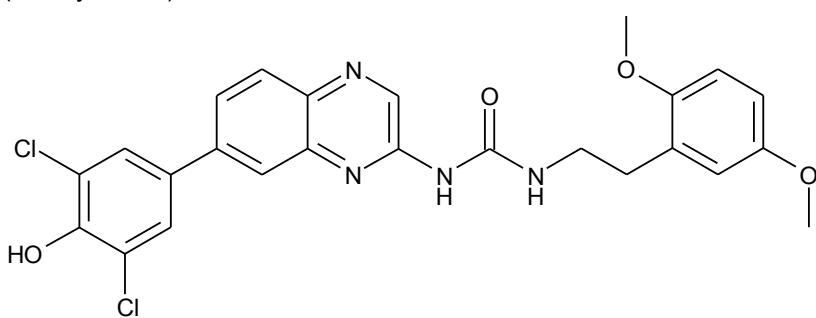
1-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-[2-(3,4-диметоксифеніл)етил]сечовина
(Сполука 113)



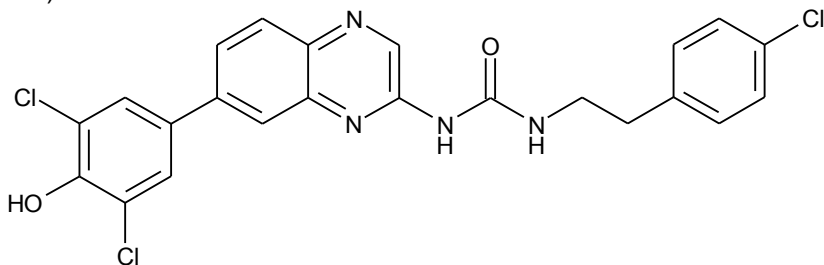
5 1-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-[2-(4-метоксифеніл)етил]сечовина (Сполука 114)



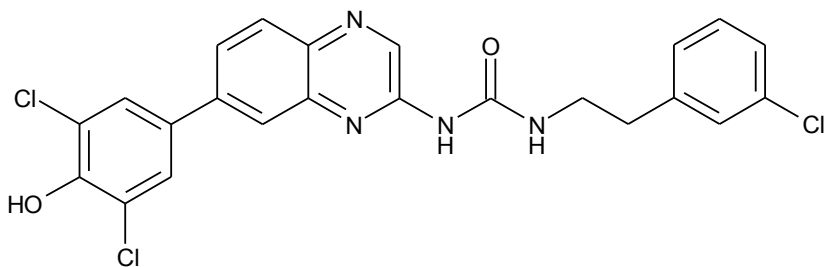
1-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-[2-(2,5-диметоксифеніл)етил]сечовина
(Сполука 115)



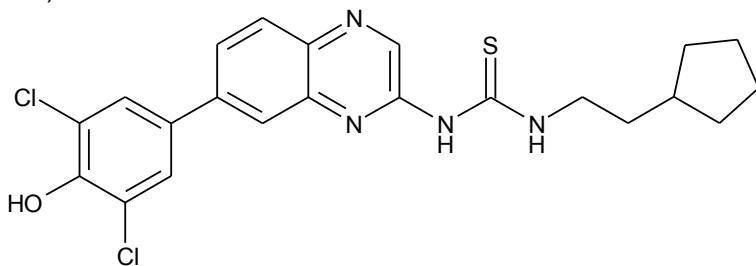
10 1-[2-(4-хлорфеніл)етил]-3-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]сечовина (Сполука 116)



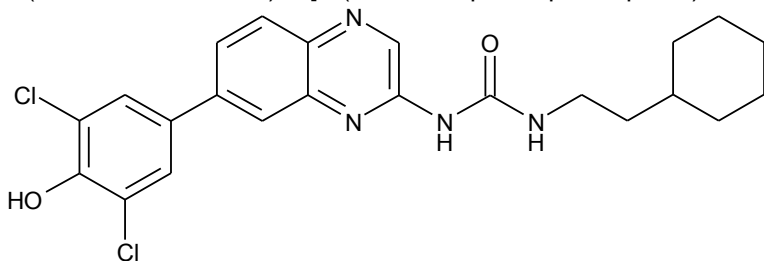
15 1-[2-(3-хлорфеніл)етил]-3-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]сечовина (Сполука 117)



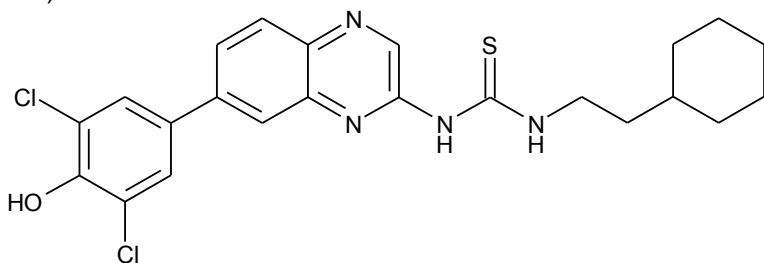
1-(2-циклопентилетил)-3-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]тіосечовина (Сполука 118)



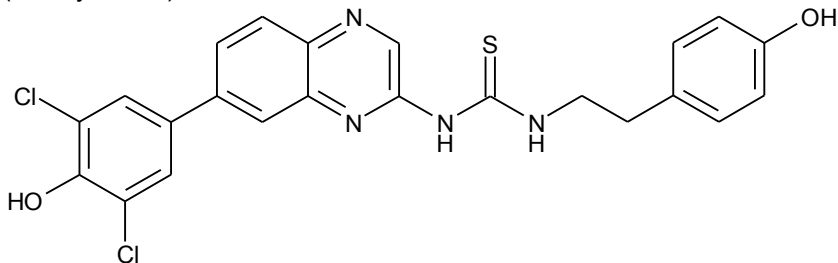
5 1-(2-циклогексилетил)-3-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]сечовина (Сполука 119)



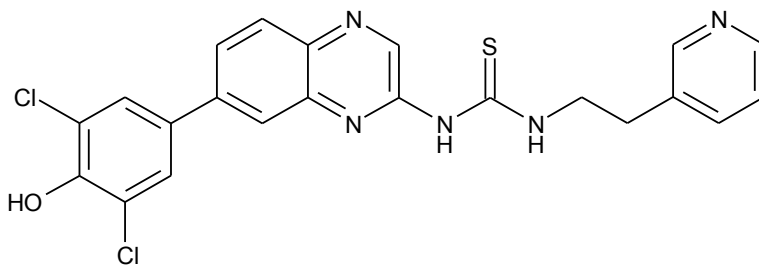
1-(2-циклогексилетил)-3-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]тіосечовина (Сполука 120)



10 1-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-[2-(4-гідроксифеніл)етил]тіосечовина (Сполука 121)



1-[7-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-хіноксалін-2-іл]-3-(2-піридин-3-ілетил)тіосечовина (Сполука 122)



5. Фармацевтична композиція, яка містить фармакологічно активну кількість щонайменше однієї сполуки за будь-яким з пп. 1-4.

6. Фармацевтична композиція за п. 5, яка **відрізняється** тим, що композиція містить щонайменше одну додаткову фармакологічно активну речовину.

7. Фармацевтична композиція за п. 5 або 6, яка **відрізняється** тим, що композиція додатково містить фармацевтично прийнятні носії і/або допоміжні речовини.

8. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 5-7, яка **відрізняється** тим, що додаткова фармакологічно активна речовина вибрана з групи, що складається з наступних речовин:

аспарагіназа, блеоміцин, карбоплатин, кармустин, хлорамбуцил, цисплатин, коласпаза, циклофосфамід, цитарабін, дакарбазин, дактиномицин, даунорубіцин, доксорубіцин (адріаміцин), епірубіцин, етопозид, 5-фторурацил, гексаметилмеламін, гідроксисечовина, іфосфамід, іринотекан, лейковорин, ломустин, мехлоретамін, 6-меркаптопурин, месна, метотрексат, мітоміцин С, мітоксантрон, преднізолон, преднізон, прокарбазин, ралоксифен, стрептозоцин, тамоксифен, талідомід, тіогуанін, топотекан, вінбластин, вінкристин, віндезин, аміноглутетимід, L-аспарагіназа, азатіоприн, 5-азацитидин, кладрибін, бусульфамід, діетилstilбестрол, 2',2'-дифтордеоксицитидин, доцетаксел, еритрогідроксиніладенін, етинілестрадіол, 5-фтордеоксиуридин, 5-фтордеоксиуридину монофосфат, флударабіну фосфат, флуоксиместерон, флутамід, гідроксипрогестерону капроат, ідарубіцин, інтерферон, медроксипрогестерону ацетат, мегестролу ацетат, мелфалан, мітотан, паклітаксел, оксаліплатин, пентостатин, N-фосфоноацетил-L-аспартат (PALA), плікаміцин, семустин, теніпозид, тестостерону пропіонат, тіотепа, триметилмеламін, уридин, вінорелбін, епотилон, гемцитабін, таксотер, BCNU, CCNU, DTIC, герцептин, авастин, ербітукс, сорафеніб, глівек, іреса, тарцева, рапаміцин, актиномицин D, сунітиніб (сутент).

9. Сполука за будь-яким з пп. 1-4 для застосування як лікарського засобу.

10. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-4 для одержання лікарського засобу для лікування пухлинних захворювань.

11. Застосування за п. 10, у якому пухлинні захворювання являють собою пухлинні захворювання, резистентні до активних сполук.

12. Застосування за п. 10, у якому пухлинні захворювання являють собою карциноми, що метастазують.

13. Застосування за будь-яким з пп. 10-12, де лікарський засіб додатково включає щонайменше одну додаткову фармакологічно активну речовину.

14. Застосування за п. 13, де додаткова фармакологічно активна речовина вибрана з групи, що складається з наступних речовин:

аспарагіназа, блеоміцин, карбоплатин, кармустин, хлорамбуцил, цисплатин, коласпаза, циклофосфамід, цитарабін, дакарбазин, дактиномицин, даунорубіцин, доксорубіцин (адріаміцин), епірубіцин, етопозид, 5-фторурацил, гексаметилмеламін, гідроксисечовина, іфосфамід, іринотекан, лейковорин, ломустин, мехлоретамін, 6-меркаптопурин, месна, метотрексат, мітоміцин С, мітоксантрон, преднізолон, преднізон, прокарбазин, ралоксифен, стрептозоцин, тамоксифен, талідомід, тіогуанін, топотекан, вінбластин, вінкристин, віндезин, аміноглутетимід, L-аспарагіназа, азатіоприн, 5-азацитидин, кладрибін, бусульфамід, діетилstilбестрол, 2',2'-дифтордеоксицитидин, доцетаксел, еритрогідроксиніладенін, етинілестрадіол, 5-фтордеоксиуридин, 5-фтордеоксиуридину монофосфат, флударабіну фосфат, флуоксиместерон, флутамід, гідроксипрогестерону капроат, ідарубіцин, інтерферон, медроксипрогестерону ацетат, мегестролу ацетат, мелфалан, мітотан, паклітаксел, оксаліплатин, пентостатин, N-фосфоноацетил-L-аспартат (PALA), плікаміцин, семустин, теніпозид, тестостерону пропіонат, тіотепа, триметилмеламін, уридин, вінорелбін, епотилон, гемцитабін, таксотер, BCNU, CCNU, DTIC, герцептин, авастин, ербітукс, сорафеніб, глівек, іреса, тарцева, рапаміцин, актиномицин D, сунітиніб (сутент).

15. Лікарський засіб для лікування пухлинних захворювань, що містить щонайменше одну хіноксалінову похідну за будь-яким з пп. 1-4.

16. Лікарський засіб за п. 15, який містить хіноксалінову похідну в комбінації з щонайменше однією додатковою фармацевтично активною сполукою і/або фармацевтично прийнятними носіями і/або допоміжними речовинами.

Комп'ютерна верстка С. Чулій

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