

Даний винахід відноситься до нових біциклічних похідних, які застосовуються для лікування аномального росту клітин, яким є рак у ссавців. Даний винахід також відноситься до способу застосування таких сполук для лікування аномального росту клітин у ссавців, головним чином, у людини і до фармацевтичних композицій, що містять такі сполуки.

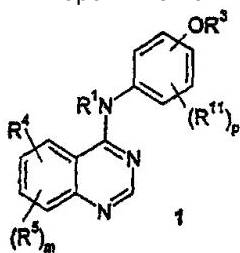
Відомо, що клітина може стати злоякісною внаслідок трансформації частини її ДНК в онкоген (тобто в ген, активація якого веде до утворення клітин злоякісної пухлини). Багато які онкогени кодуєть білки, що є абераційними тирозинкіназами, здатними викликати трансформацію клітини. З іншого боку, експресія в підвищених кількостях нормальної протоонкогенної тирозинкінази може також привести до проліферативних порушень, що іноді закінчуються злоякісним фенотипом.

Рецепторні тирозинкінази являють собою ферменти, які пронизують клітинну мембрану і володіють позаклітинним доменом, зв'язуючим фактори росту, такі як епідермальний фактор росту, трансмембранним доменом і внутрішньоклітинною частиною, яка функціонує як кіназа для фосфорилування специфічних залишків тирозину в білках і, отже, впливає на проліферацію клітин. Інші рецепторні тирозинкінази включають c-erbB-2, c-met, tie-2, PDGFR, FGFR і VEGFR. Відомо, що такі кінази часто абераційно експресуються, як правило, при ракових новоутвореннях людини, таких як рак молочної залози, злоякісні новоутворення шлунково-кишкового тракту, такі як рак товстої кишки, прямої кишки або рак шлунка, при лейкозі і ракові яєчників, бронхів або підшлункової залози. Також було показано, що при багатьох злоякісних утвореннях людини, таких як пухлини мозку, легенів, плоскоклітинний рак, рак сечового міхура, шлунка, молочної залози, голови і шиї, стравоходу, при гінекологічних пухлинах і пухлинах щитовидної залози рецептор епідермального фактора росту (EGFR), який володіє тирозинкіназою активністю, мутований і/або експресований в підвищених кількостях.

Відповідно було визнано, що інгібітори рецепторних тирозинкіназ застосовні як селективні інгібітори росту ракових клітин у ссавців. Наприклад, ербстатин, інгібітор тирозинкінази, селективно зменшує у бестимусних «голих» мишей ріст трансплантованої карциноми молочної залози людини, яка експресує рецепторні тирозинкінази епідермального фактора росту (EGFR), але не діє на ріст іншої карциноми, яка не експресує EGF-рецептор. Таким чином, сполуки даного винаходу, що є селективними інгібіторами деяких рецепторних тирозинкіназ, застосовні для лікування аномального росту клітин, зокрема, раку у ссавців. Крім рецепторних тирозинкіназ, сполуки даного винаходу можуть також виявляти інгібіторну активність проти ряду інших нерецепторних тирозинкіназ (наприклад: lck, src, abl) або серин/треонінкіназ (наприклад: циклінзалежних кіназ).

Багато які інші сполуки, такі як похідні стирилу, також, мабуть, володіють властивостями інгібувати тирозинкіназу. У п'яти раніше опублікованих Європейських патентах, а саме, [в EP 0566226 A1 (опублікованому 20 жовтня 1993), EP 0602851 A1 (опублікованому 22 червня 1994), EP 0635507 A1 (опублікованому 25 січня 1995), EP 0635498 A1 (опублікованому 25 січня 1995) і EP 0520722 A1 (опублікованому 30 грудня 1992)] повідомляється про деякі біциклічні похідні, зокрема, про похідні хіназоліну, що володіють антиканцерогенними властивостями внаслідок їх здатності інгібувати тирозинкіназу. У міжнародній заявці [на патент WO 92/20642 (опублікованій 26 листопада 1992)] також повідомляється про деякі сполуки біс-моно- і біциклічних арилів і гетероарилів як інгібітори тирозинкінази, які застосовуються для інгібування аномальної проліферації клітин. У міжнародних заявках [на патент WO 96/16960 (опублікованій 6 червня 1996), WO 96/09294 (опублікованій 6 березня 1996), WO 97/30034 (опублікованій 21 серпня 1997), WO 98/02434 (опублікованій 22 січня 1998), WO 98/02437 (опублікованій 22 січня 1998) і WO 98/02438 (опублікованій 22 січня 1998)] також повідомляється про заміщені біциклічні гетероароматичні похідні як інгібітори тирозинкінази, які застосовуються для тієї ж самої мети. В інших заявках [на патент США №09/488350 (зареєстрованої 20 січня 2000) і 09/488378 (зареєстрованої 20 січня 2000)], обидві з яких включені тут в повному об'ємі шляхом посилання, також повідомляється про антиканцерогенні сполуки.

Короткий зміст винаходу Даний винахід відноситься до сполук формули 1



і до їх фармацевтично прийнятних солей, сольватів і проліків, де:

m дорівнює цілому числу від 0 до 3;

p дорівнює цілому числу від 0 до 4;

кожний з R¹ і R² незалежно вибраний з H і C₁-C₆-алкілу;

R³ представляє (CR¹R²)_t(4-10-членний гетероцикл), де t дорівнює цілому числу від 0 до 5; вказана гетероциклічна група необов'язково конденсована з бензольним кільцем або C₅-C₈-циклоалкільною групою; - (CR¹R²)_t-група згаданої вище R³-групи необов'язково містить подвійний або потрійний вуглець-вуглецевий зв'язок, t дорівнює цілому числу між 2 і 5, і вищезазначені R³-групи, що включають будь-які, необов'язкові конденсовані кільця, згадані вище, необов'язково заміщені 1-5 R⁸-групами;

R⁴ представляє -(CR¹⁶R¹⁷)_m-C≡C-(CR¹⁶R¹⁷)_kR⁹; -(CR¹⁶R¹⁷)_m-C=C-(CR¹⁶R¹⁷)_kR⁹; -(CR¹⁶R¹⁷)_m-C-C-(CR¹⁶R¹⁷)_kR¹³; -(CR¹⁶R¹⁷)_m-C=C-(CR¹⁶R¹⁷)_kR¹³ або -(CR¹⁶R¹⁷)_kR⁹, де приєднання до R⁹ відбувається через атом вуглецю R⁹-групи; кожне з k дорівнює цілому числу від 1 до 3; кожне з t дорівнює цілому числу від 0 до 5; і кожне з m дорівнює цілому числу від 0 до 3;

кожний з R⁵ незалежно вибраний з галогену, гідрокси, -NR¹R², C₁-C₆-алкілу, трифторметилу, C₁-C₆-алкокси, трифторметокси, -NR⁶C(O)R¹, -C(O)NR⁶R⁷, -SO₂NR⁶R⁷, -NR⁶C(O)NR⁷R¹ і -NR⁶C(O)OR⁷;

кожний з R^6 , R^{6a} і R^7 незалежно вибраний з H, C_1 - C_6 -алкілу, групи $-(CR^1R^2)_j(C_6-C_{10}\text{-арил})$ і групи $-(CR^1R^2)_j(4\text{-}10\text{-членний гетероцикл})$, де t дорівнює цілому числу від 0 до 5; 1 або 2 кільцевих вуглецевих атомів гетероциклічної групи необов'язково заміщені оксо(=O)-фрагментом, алкільні, арильні і гетероциклічні групи згаданих вище R^6 і R^7 -груп необов'язково заміщені 1-3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, ціано- і нітро-груп, $-NR^1R^2$, трифторметилу, трифторметокси, C_1 - C_6 -алкілу, C_2 - C_6 -алкенілу, C_2 - C_6 -алкінілу, гідрокси і C_1 - C_6 -алкокси;

R^6 і R^7 або R^{6a} і R^7 , коли приєднані до атома азоту (до одного і того ж атому азоту, або двох окремих атомів азоту поблизу один одного через проміжний зв'язок, наприклад, $-C(O)$ або $-SO_2-$), взяті разом, можуть утворити 4-10-членне гетероциклічне кільце, яке може включати крім азоту, до якого приєднані вказані R^6 , R^{6a} і R^7 , 1-3 додаткових гетероатомів (фрагменти), вибраних з N, $N(R^1)$, O і S, при умові, що два атоми O, два атоми S або атоми O і S не сполучені безпосередньо один з одним;

кожний R^8 незалежно вибраний з оксо(=O), галогену, ціано, нітро, трифторметокси, трифторметилу, азида, гідрокси, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_{10} -алкілу, C_2 - C_6 -алкенілу, C_2 - C_6 -алкінілу, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-OC(O)R^6$, $-NR^6C(O)R^7$, $-NR^6SO_2NR^7R^1$, $-NR^6C(O)NR^1R^7$, $-NR^6C(O)OR^7$, $-C(O)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6OR^7$, $-SO_2NR^6R^7$, групи $-S(O)_j(C_1-C_6\text{-алкіл})$, де j дорівнює цілому числу від 0 до 2, з груп $-(CR^1R^2)_j(C_6-C_{10}\text{-арил})$, $-(CR^1R^2)_j(4\text{-}10\text{-членний гетероцикл})$, $-(CR^1R^2)_qC(O)(CR^1R^2)_j(C_6-C_{10}\text{-арил})$, $-(CR^1R^2)_qC(O)(CR^1R^2)_j(4\text{-}10\text{-членний гетероцикл})$, $-(CR^1R^2)_jO(CR^1R^2)_q(C_6-C_{10}\text{-арил})$; $(CR^1R^2)_jO(CR^1R^2)_q(4\text{-}10\text{-членний гетероцикл})$, $-(CR^1R^2)_qS(O)_j(CR^1R^2)_j(C_6-C_{10}\text{-арил})$ і групи $-(CR^1R^2)_qS(O)_j(CR^1R^2)_j(4\text{-}10\text{-членний гетероцикл})$, де j дорівнює 0, 1 або 2; кожне з q і t незалежно дорівнює цілому числу від 0 до 5; 1 або 2 кільцевих атомів вуглецю гетероциклічних груп згаданих вище R^8 -груп необов'язково заміщені оксо(=O)-фрагментом і алкільні, алкенільні, алкінільні, арильні і гетероциклічні групи вищезазначених R^8 -груп необов'язково заміщені 1-3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, ціано, нітро, трифторметилу, трифторметокси, азида, $-OR^6$, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-OC(O)R^6$, $-NR^6C(O)R^7$, $-C(O)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6OR^7$, C_1 - C_6 -алкілу, C_2 - C_6 -алкенілу, C_2 - C_6 -алкінілу, груп $-(CR^1R^2)$, $(C_6-C_{10}\text{-арил})$ і $-(CR^1R^2)_j(4\text{-}10\text{-членний гетероцикл})$, де t дорівнює цілому числу від 0 до 5;

R^9 представляє неароматичне моноциклічне кільце, конденсоване або пов'язане містком біциклічне кільце, або спіроциклічне кільце, де вказане кільце містить від 3 до 12 атомів вуглецю, в яких від 0 до 3 атомів вуглецю необов'язково заміщені гетерофрагментом, незалежно вибраним з N, O, $S(O)_j$, де j дорівнює цілому числу від 0 до 2, і групою NR^1 , при умові, що два атоми O, два фрагменти $S(O)_j$, атом O і фрагмент $S(O)_j$, атом N і атом S або атом N і атом O не сполучені безпосередньо один з одним в межах вказаного кільця, і де атоми вуглецю вказаного кільця необов'язково заміщені 1 або 2 R^8 -групами;

кожний R^{11} незалежно вибраний із замісників, описаних при визначенні R^8 , за винятком того, що R^{11} не представляє оксо(=O);

R^{12} представляє R^6 , $-OR^6$, $-OC(O)R^6$, $-OC(O)NR^6R^7$, $-OCO_2R^6$, $-S(O)_jR^6$, $-S(O)_jNR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6C(O)R^7$, $-NR^6SO_2R^7$, $-NR^6C(O)NR^{6a}R^7$, $-NR^6SO_2NR^{6a}R^7$, $-NR^6CO_2R^7$, CN, $-C(O)R^6$ або галоген, де j дорівнює цілому числу від 0 до 2;

R^{13} представляє $-NR^1R^{14}$ або $-OR^{14}$;

R^{14} представляє H, R^{15} , $-C(O)R^{15}$, $-SO_2R^{15}$, $-C(O)NR^{15}R^7$, $-SO_2NR^{15}R^7$ або $-CO_2R^{15}$;

R^{15} представляє R^{18} , $-(CR^1R^2)_j(C_6-C_{10}\text{-арил})$, $-(CR^1R^2)_t(4\text{-}10\text{-членний гетероцикл})$, де t дорівнює цілому числу від 0 до 5, 1 або 2 кільцевих атомів вуглецю гетероциклічної групи необов'язково заміщені оксо(=O)-фрагментом, і арильні і гетероциклічні групи згаданих вище R^{15} -груп необов'язково заміщені 1-3 замісниками R^8 ;

кожний з R^{16} і R^{17} незалежно вибраний з H, C_1 - C_6 -алкілу і $-CH_2OH$ або R^{16} і R^{17} взяті разом у вигляді груп $-CH_2CH_2-$ або $-CH_2CH_2CH_2-$;

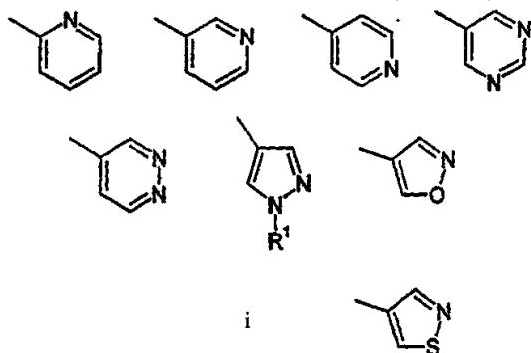
R^{18} представляє C_1 - C_6 -алкіл, де кожний з атомів вуглецю, непов'язаний з атомом N або O, або з $S(O)_j$, де j дорівнює цілому числу від 0 до 2, необов'язково заміщений R^{12} ;

і де будь-який з вищезазначених замісників, утримуючий CH_3 (метил), CH_2 (метилен) або CH (метин)-групу, який не пов'язаний з галогеном, SO або SO_2 -групою або з атомами N, O або S, необов'язково заміщений групою, вибраною з гідрокси, галогену, C_1 - C_4 -алкілу, C_1 - C_4 -алкокси і $-NR^1R^2$.

При конкретному втіленні даного винаходу R^3 представляє $-(CR^1R^2)_j(4\text{-}10\text{-членний гетероцикл})$, де t дорівнює цілому числу від 0 до 5; вказана гетероциклічна група необов'язково конденсована з бензольним кільцем або C_5 - C_8 -циклоалкільною групою, і згадані вище R^3 -групи, що включають будь-які, необов'язкові конденсовані кільця, згадані вище, необов'язково заміщені 1-3 R^6 -групами.

Інші конкретні приклади сполук формули 1 включають ті сполуки, в яких R^3 представляє $-(CR^1R^2)_j(4\text{-}10\text{-членний гетероцикл})$, де t дорівнює цілому числу від 0 до 5, і згадані вище R^3 групи необов'язково заміщені 1-3 R^8 -групами.

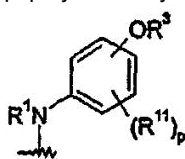
Ще один конкретний приклад сполук формули 1 включає, ті сполуки, де R^3 вибраний з



де згадані вище R^3 -групи необов'язково заміщені 1-3 R -групами.

Ще один конкретний приклад сполук формули 1 включає, ті сполуки, де R представляє піридин-3-іл, необов'язково заміщений 1-3 R-групами.

Ще один конкретний приклад сполук формули 1 включає ті сполуки, в яких наступна частина структурної формули сполуки формули 1



вибрана з групи, що складається з:

- 3-метил-4-(піридин-2-ілокси)феніламіно
- 3-хлор-4-(піридин-2-ілокси)феніламіно
- 3-метокси-4-(піридин-2-ілокси)феніламіно
- 4-(піридин-2-ілокси)феніламіно
- 2-метил-4-(піридин-2-ілокси)феніламіно
- 2-метокси-4-(піридин-2-ілокси)феніламіно
- 3-хлор-4-(6-метилпіридин-2-ілокси)феніламіно
- 3-метокси-4-(6-метилпіридин-2-ілокси)феніламіно
- 3-метил-4-(6-метилпіридин-2-ілокси)феніламіно
- 2-метокси-4-(6-метилпіридин-2-ілокси)феніламіно
- 2-метил-4-(6-метилпіридин-2-ілокси)феніламіно
- 4-(6-метилпіридин-2-ілокси)феніламіно
- 3-метокси-4-(2-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно
- 3-метил-4-(2-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно
- 3-хлор-4-(2-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно
- 2-метокси-4-(2-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно
- 2-метил-4-(2-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно
- 4-(2-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно
- 3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно
- 3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно
- 3-метокси-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно
- 2-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно
- 2-метокси-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно
- 4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно
- 3-хлор-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно
- 3-метокси-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно
- 2-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно
- 2-метокси-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно
- 4-(піридин-3-ілокси)феніламіно
- 3-метил-4-(2-метилпіримідин-5-ілокси)феніламіно
- 3-хлор-4-(2-метилпіримідин-5-ілокси)феніламіно
- 3-метокси-4-(2-метилпіримідин-5-ілокси)феніламіно
- 2-метил-4-(2-метилпіримідин-5-ілокси)феніламіно
- 2-метокси-4-(2-метилпіримідин-5-ілокси)феніламіно
- 4-(2-метилпіримідин-5-ілокси)феніламіно
- 3-метил-4-(4-метилпіримідин-5-ілокси)феніламіно
- 3-хлор-4-(4-метилпіримідин-5-ілокси)феніламіно
- 3-метокси-4-(4-метилпіримідин-5-ілокси)феніламіно
- 2-метил-4-(4-метилпіримідин-5-ілокси)феніламіно
- 2-метокси-4-(4-метилпіримідин-5-ілокси)феніламіно
- 4-(4-метилпіримідин-5-ілокси)феніламіно
- 3-метил-4-(2-метилпіридин-4-ілокси)феніламіно
- 3-хлор-4-(2-метилпіридин-4-ілокси)феніламіно
- 3-метокси-4-(2-метилпіридин-4-ілокси)феніламіно
- 2-метил-4-(2-метилпіридин-4-ілокси)феніламіно
- 2-метокси-4-(2-метилпіридин-4-ілокси)феніламіно
- 4-(2-метилпіридин-4-ілокси)феніламіно
- 3-метил-4-(піридин-4-ілокси)феніламіно
- 3-хлор-4-(піридин-4-ілокси)феніламіно
- 3-метокси-4-(піридин-4-ілокси)феніламіно
- 2-метил-4-(піридин-4-ілокси)феніламіно
- 2-метокси-4-(піридин-4-ілокси)феніламіно
- 4-(піридин-4-ілокси)феніламіно
- 3-метил-4-(2-метилпіримідин-4-ілокси)феніламіно
- 3-метокси-4-(2-метилпіримідин-4-ілокси)феніламіно
- 3-хлор-4-(2-метилпіримідин-4-ілокси)феніламіно
- 2-метил-4-(2-метилпіримідин-4-ілокси)феніламіно
- 2-метокси-4-(2-метилпіримідин-4-ілокси)феніламіно
- 4-(2-метилпіримідин-4-ілокси)феніламіно

[illegible]

піперидинілу і 4-піперидинілу, кожний з яких необов'язково заміщений 1 або 2 R⁸-групами.

Ще один конкретний приклад сполук формули 1 включає сполуки, в яких R⁴ представляє -(CR¹⁶R¹⁷)_m-C=O (CR¹⁶R¹⁷)_t-R⁹, де m дорівнює цілому числу від 0 до 3; t дорівнює цілому числу від 0 до 5.

Ще один конкретний приклад сполук формули 1 включає сполуки, в яких R⁴ представляє -(CR¹⁶R¹⁷)_m-C=C-(CR¹⁶R¹⁷)_t-R⁹, де m дорівнює цілому числу від 0 до 3; t дорівнює цілому числу від 0 до 5; i де R⁹ вибраний з 3-піперидинілу і 4-піперидинілу (необов'язково заміщених 1 або 2-ма R-групами).

Ще один конкретний приклад сполук формули 1 включає сполуки, в яких R⁴ представляє -(CR¹⁶R¹⁷)_m-OC-(CR¹⁶R¹⁷)_k-R¹³, де k дорівнює цілому числу від 1 до 3; m дорівнює цілому числу від 0 до 3.

Ще один конкретний приклад сполук формули 1 включає сполуки, в яких R⁴ представляє -(CR¹⁶R¹⁷)_m-OC-(CR¹⁶R¹⁷)_k-R¹³, де k дорівнює цілому числу від 1 до 3; m дорівнює цілому числу від 0 до 3; R¹³ представляє -NR¹R¹⁴, де R¹⁴ вибраний з -C(O)R¹⁵, -SO₂R¹⁵ і C(O)NR¹⁵R⁷.

Ще один конкретний приклад сполук формули 1 включає сполуки, в яких R⁴ представляє -(CR¹⁶R¹⁷)_m-C=C-(CR¹⁶R¹⁷)_k-R¹³, де k дорівнює цілому числу від 1 до 3; m дорівнює цілому числу від 0 до 3.

Ще один конкретний приклад сполук формули 1 включає сполуки, в яких R⁴ представляє -(CR¹⁶R¹⁷)_m-C=C-(CR¹⁶R¹⁷)_k-R¹³, де k дорівнює цілому числу від 1 до 3; m дорівнює цілому числу від 0 до 3; R¹³ представляє -NR¹R¹⁴, де R¹⁴ вибраний з -C(O)R¹⁵, -SO₂R¹⁵ і -C(O)NR¹⁵R⁷.

Ще один конкретний приклад сполук формули 1 включає сполуки, в яких R⁴ представляє -(CR¹⁶R¹⁷)_m-C-C-(CR¹⁶R¹⁷)_k-R¹³, де k дорівнює цілому числу від 1 до 3; m дорівнює цілому числу від 0 до 3; R¹³ представляє -NR¹R¹⁴ або -OR¹⁴; R¹⁴ представляє R¹⁵, R¹⁵ представляє R¹⁸, і R¹⁸ представляє C₆-алкіл, необов'язково заміщений групами -OR⁶, -S(O)R⁶, -NR⁶R⁷, -NR⁶C(O)R⁷, -NR⁶SO₂R⁷, -NR⁶CO₂R⁷, CN, -C(O)R⁶ або галогеном.

Конкретні переважні сполуки згідно з даним винаходом включають сполуки, вибрані з групи, що містить:

- (±)-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніл]-(6-піперидин-3-ілетинілхіназолін-4-іл)амін;
- 2-метокси-N-(3-{4-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)ацетамід;
- (±)-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніл]-(6-піперидин-3-ілетинілхіназолін-4-іл)амін;
- 2-метокси-N-(3-{4-[3-метил-4-(2-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)ацетамід;
- [3-метил-4-(2-метилпіридин-3-ілокси)феніл]-(6-піперидин-4-ілетинілхіназолін-4-іл)амін;
- [3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніл]-(6-піперидин-4-ілетинілхіназолін-4-іл)амін;
- 2-метокси-N-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)ацетамід;
- 2-N-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)ацетамід;
- E-2-метокси-N-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)ацетамід;
- [3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніл]-(6-піперидин-4-ілетинілхіназолін-4-іл)амін;
- 2-метокси-N-[1-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-ілетиніл}циклопропіл)ацетамід;
- E-N-(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)-2-метоксіяцетамід;
- N-(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)ацетамід;
- N-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)ацетамід;
- E-N-(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)ацетамід;
- E-2-етокси-M-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)ацетамід;
- 1-етил-3-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)сечовина;
- (3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)амідпіперазин-1-карбонової кислоти;
- (±)-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)амід
- 2-гідроксиметилпіролідін-1-карбонової кислоти;
- 2-диметиламіно-N-(3-{4-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)ацетамід;
- E-N-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)метансульфонамід;
- (3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)амід ізоксазол-5-карбонової кислоти;
- 1-(1,1-диметил-3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)-3-етилсечовина;

і фармацевтично прийнятні солі, проліки і сольвати згаданих вище сполук.

Даний винахід також відноситься до способу лікування аномального росту клітин у ссавців, включаючи людину шляхом введення вказаному ссавцеві сполуки формули 1, описаної вище, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або проліків в кількості, яка ефективна для лікування аномального росту клітин. В одному з втілень вказаного способу аномальний ріст клітин являє собою рак, включаючи, але не обмежуючись перерахованим, рак легень, рак кістки, рак підшлункової залози, рак шкіри, пухлини голови або шиї, шкіряну або внутрішньоочну меланому, рак матки, рак яєчника, рак прямої кишки, рак анальної області, рак шлунка, рак товстої кишки, рак молочної залози, карциному фаллопієвих (маточних) труб, карциному ендометрію, карциному шийки матки, карциному піхви, карциному вульви, хворобу Ходжкіна, рак стравоходу, рак тонкої кишки, рак ендокринної системи, рак щитовидної залози, рак парашитовидної залози, рак надниркової залози, саркому м'яких тканин, рак уретри, рак статевого члена, рак простати, хронічну або гостру лейкоїдну, лімфолімфому, рак сечового міхура, рак нирки або сечоводу, карциному клітин ниркового епітелію, карциному ниркової миски, неоплазми (пухлини) центральної нервової системи (ЦНС), первинну лімфому ЦНС, пухлини хребта, гліому стовбура мозку, аденому гіпофіза або поєднання одного або більше вищеперелічених новоутворень. В іншому втіленні даного способу вказаний аномальний ріст клітин представляє доброякісне проліферативне захворювання, включаючи, але не обмежуючись перерахованим, опіоїд, доброякісну гіпертрофію простати або рестеноз.

Даний винахід також відноситься до способу лікування аномального росту клітин у ссавців, який включає введення вказаним ссавцям сполуки формули 1 або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або проліків в кількості, ефективній для лікування аномального росту клітин, в поєднанні з протипухлинним агентом,

вибраним з групи, що складається з мітотичних інгібіторів, алкілюючих агентів, антиметаболітів, інтеркалюючих антибіотиків, інгібіторів фактора росту, інгібіторів клітинного циклу, ферментів, інгібіторів топоізомерази, модифікаторів біологічної відповіді, антитіл, цитотоксинів, антигормонів і антиандрогенів.

Даний винахід також відноситься до фармацевтичної композиції для лікування аномального росту клітин у ссавців, включаючи людину, яка містить сполуку формули 1, описану вище, або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або проліки в кількості, ефективній для лікування аномального росту клітин, і фармацевтично прийнятний носій. В одному з втілень вказаної композиції, вказаний аномальний ріст клітин представляє рак, включаючи, але не обмежуючись перерахованим, рак легенів, рак кістки, рак підшлункової залози, рак шкіри, пухлини голови або шиї, шкіряну або внутрішньоочну меланому, рак матки, рак яєчника, рак прямої кишки, рак анальної області, рак шлунка, рак товстої кишки, рак молочної залози, рак матки, карциному фаллопієвих труб, карциному ендометрію, карциному шийки матки, карциному піхви, карциному вульви, хворобу Ходжкіна, рак стравоходу, рак тонкої кишки, рак ендокринної системи, рак щитовидної залози, рак паращитовидної залози, рак надниркової залози, саркому м'яких тканин, рак уретри, рак статевого члена, рак простати, хронічну або гостру лейкемію, лімфолімфоми, рак сечового міхура, рак нирки або сечоводу, карциному клітин ниркового епітелію, карциному ниркової миски, неоплазми (пухлини) центральної нервової системи (ЦНС), первинну лімфому ЦНС, пухлини хребта, гліому стовбур мозку, аденому гіпофіза або поєднання одного або більше вищеперелічених новоутворень. При іншому втіленні вказаної фармацевтичної композиції вказаний аномальний ріст клітин представляє доброякісне проліферативне захворювання, включаючи, але не обмежуючись перерахованим, псоріаз, доброякісну гіпертрофію простати або рестеноз.

Винахід також відноситься до фармацевтичної композиції для лікування аномального росту клітин у ссавців, включаючи людину, яка містить сполуку формули 1, описану вище, або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або проліки в кількості, ефективній для лікування аномального росту клітин, в поєднанні з фармацевтично прийнятним носієм і протипухлинним агентом, вибраним з групи, що складається з мітотичних інгібіторів, алкілюючих агентів, антиметаболітів, інтеркалюючих антибіотиків, інгібіторів фактора росту, інгібіторів клітинного циклу, ферментів, інгібіторів топоізомерази, модифікаторів біологічної відповіді, антигормонів і антиандрогенів.

Даний винахід також відноситься до способу лікування захворювання, пов'язаного з ангиогенезом у ссавців, включаючи людину, що включає введення вказаним ссавцям сполуки формули 1, описаної вище, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або проліків в кількості, ефективній для лікування вказаного захворювання. Такі захворювання включають злоякісні пухлини, такі як меланома; очні захворювання, такі як вікова дегенерація жовтої плями, синдром передбачуваного очного гістоплазмозу і васкуляризація сітчатки при проліферативній діабетичній ретинопатії; ревматоїдний артрит; порушення, пов'язані з втратою кісткової маси, такі як остеопороз, хвороба Педжета, гуморальна гіперкальціємія при злоякісному розвитку хвороби, гіперкальціємія при пухлинах, що метастазують в кістки, і остеопороз, індукований лікуванням глюкокортикоїдами; коронарний рестеноз; деякі мікробні інфекції, включаючи інфекції пов'язані з патогенними мікробами, вибраними з аденовірусів, hantaviruses, *Borrelia burgdorferi*, *Yersinia* spp., *Bordetella pertussis* і групи стрептококів.

Даний винахід також відноситься до способу лікування (і до фармацевтичної композиції для лікування) аномального росту клітин у ссавців, що включає деяку кількість сполуки формули 1 або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або проліків, і деяку кількість однієї або більше речовин, вибраних з антиангіогенних агентів, інгібіторів передачі сигналу і протипроліферативних засобів, загальна кількість яких ефективна для лікування вказаного аномального росту клітин.

У способах і фармацевтичних композиціях, описаних тут, разом із сполукою формули 1 можна застосовувати антиангіогенні засоби, такі як інгібітори MMP-2 (матричної металопротеїнази-2), інгібітори MMP-9 (матричної металопротеїнази-9) і інгібітори COX-II (циклооксигенази II). Приклади інгібіторів COX-II, що застосовуються включають CELEBREX™ (alecoxib), вальдекоксиб (valdecoxib) і рофекоксиб (rofecoxib). Приклади застосування інгібіторів матричної металопротеїнази описані в заявках [WO 96/33172, (опублікованій 24 жовтня 1996), WO 96/27583 (опублікованій 7 березня 1996), в заявці на європейський патент №97304971.1 (зарєєстрованій 8 липня 1997), в заявці на європейський патент №99308617.2 (зарєєстрованій 29 жовтня, 1999), в заявках WO 98/07697 (опублікованій 26 лютого 1998), WO 98/03516 (опублікованій 29 січня 1998), WO 98/34918 (опублікованій 13 серпня 1998), WO 98/34915 (опублікованій 13 серпня 1998), WO 98/33768 (опублікованій 6 серпня 1998), WO 98/30566 (опублікованій 16 липня 1998), в публікації європейського патенту 606046 (опублікованій 13 липня 1994), в публікації європейського патенту 931788 (опублікованій 28 липня 1999), в заявках WO 90/05719 (опублікованій 31 травня 1990), WO 99/52910 (опублікованій 21 жовтня 1999), WO 99/52889 (опублікованій 21 жовтня 1999), WO 99/29667 (опублікованій 17 червня 1999), в міжнародній заявці PCT №PCT/IB98/01113 (зарєєстрованій 21 липня 1998), в заявці на європейський патент №99302232.1 (зарєєстрованій 25 березня 1999), в заявці на патент Великобританії номер 9912961.1 (зарєєстрованій 3 червня 1999), в попередній заявці на патент США №60/148464 (зарєєстрованій 12 серпня 1999), в патенті США 5863949 (виданому 26 січня 1999), в патенті США 5861510 (виданому 19 січня 1999) і в публікації європейського патенту 780386 (опублікованій 25 червня 1997)], кожний з яких включає тут в повному об'ємі шляхом посилання. Переважними інгібіторами MMP-2 і MMP-9 є інгібітори, що володіють слабкою інгібуючою активністю до MMP-1 або зовсім їй не володіють. Більш переважними є інгібітори, селективно інгібуючі MMP-2 і/або MMP-9, в порівнянні з іншими матриксними металопротеїназами (тобто, MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 і MMP-13).

Деякими конкретними прикладами MMP-інгібіторів, що застосовуються в поєднанні із сполуками згідно з даним винаходом, є AG-3340, RO 32-3555, RS 13-0830 і сполуки, вказані в наступному списку:

3-[[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніл]-(1-гідроксикарбамоїлциклопентил)аміно]пропіонова кислота;
гідроксамід 3-екзо-3-[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніламіно]-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти;

гідроксамід (2R,3R)-1-[4-(2-хлор-4-фторбензілокси)бензолсульфоніл]-3-гідрокси-3-метилпіперидин-2-карбонової кислоти;
 гідроксамід 4-[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніламіно]тетрагідропіран-4-карбонової кислоти;
 3-[[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніл]-(1-гідроксикарбамоїл-циклобутил)аміно]пропіонова кислота;
 гідроксамід 4-[4-(4-хлорфенокси)бензолсульфоніламіно]тетрагідропіран-4-карбонової кислоти;
 гідроксамід 3-[4-(4-хлорфенокси)бензолсульфоніламіно]тетрагідропіран-3-карбонової кислоти;
 гідроксамід (2R,3R)-1-[4-(4-фтор-2-метилбензілокси)бензолсульфоніл]-3-гідрокси-3-метилпіперидин-2-карбонової кислоти;
 3-[[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніл]-(1-гідроксикарбамоїл-1-метилетил)аміно]пропіонова кислота;
 3-[[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніл]-(4-гідроксикарбамоїлтетра-гідропіран-4-іл)аміно]пропіонова кислота;
 гідроксамід 3-екзо-3-[4-(4-хлорфенокси)бензолсульфоніламіно]-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти;
 гідроксамід 3-ендо-3-[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніламіно]-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти; і
 гідроксамід 3-[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніламіно]тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти;
 і фармацевтично прийнятні солі, сольвати і проліки вказаних сполук.

Сполуки формули 1 і їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати і проліки також можуть застосовуватися в поєднанні з інгібіторами передачі сигналу, такими як засоби, що інгібують EGFR-відповіді (рецептора епідермального фактора росту), такими як EGFR-антитіла, EGF-антитіла і молекули, що є інгібіторами EGFR; з інгібіторами VEGF (васкулярно-ендотеліального фактора росту); і з інгібіторами erbB2-рецепторів, такими як органічні молекули або антитіла, які зв'язуються з erbB2-рецептором, наприклад, HERCEPTIN™ (Genentech, Inc. South San Francisco, Каліфорнія, США).

Інгібітори EGFR описані, наприклад в заявці [WO 95/19970 (опублікованій 27 липня 1995), WO 98/14451 (опублікованій 9 квітня 1998), WO 98/02434 (опублікованій 22 січня 1998) і в патенті США 5747498 (виданому 5 травня 1998)]. EGFR-інгібуючі агенти включають, але не обмежуються перерахованим, моноклональні антитіла C225 і анти-EGFR 22Mab (ImClone Systems Incorporated of New York, Нью-Йорк, США), сполуки ZD-1839 (AstraZeneca), BIBX-1382 (Boehringer Ingelheim), MDX-447 (Medarex Inc. Annandale, Нью-Джерсі, США) і OLX-103 (Merck & Co. of Whitehouse Station, Нью-Джерсі, США), VRCTC-310 (Ventech Research) і пов'язаний з EGF токсин (Seragen Inc. of Hopkinton, Массачусетс).

З сполукою формули 1 також можна об'єднувати інгібітори VEGF, наприклад, SU-5416 і SU-6668 (Sugen Inc. of South San Francisco, Каліфорнія, США). Інгібітори VEGF описані, наприклад, в заявці [WO 99/24440 (опублікованій 20 травня 1999), міжнародній заявці PCT/IB99/00797 (зареєстрованій 3 травня 1999), в заявці WO 95/21613 (опублікованій 17 серпня 1995), WO 99/61422 (опублікованій 2 грудня 1999), в патенті США 5834504 (виданому 10 листопада 1998), в заявці WO 98/50356 (опублікованій 12 листопада 1998), патенті США 5883113 (виданому 16 березня 1999), патенті США 5886020 (виданому 23 березня 1999), патенті США 5792783 (виданому 11 серпня 1998), в заявці WO 99/10349 (опублікованій 4 березня 1999), WO 97/32856 (опублікованій 12 вересня 1997), WO 97/22596 (опублікованій 26 червня 1997), WO 98/54093 (опублікованій 3 грудня 1998), WO 98/02438 (опублікованій 22 січня 1998), WO 99/16755 (опублікованій 8 квітня 1999) і в заявці WO 98/02437 (опублікованій 22 січня 1998)], кожна з яких включена тут в повному об'ємі шляхом посилання. Іншими прикладами деяких специфічних VEGF-інгібіторів є IM862 (Cytran Inc. of Kirkland, Вашингтон, США); анти-VEGF моноклональне антитіло Genentech Inc. of South San Francisco, Каліфорнія; і ангіозим, синтетичний рибозим від Ribozyme (Boulder, Колорадо) і Chiron (Emeryville, Каліфорнія).

У поєднанні із сполукою формули 1 можна вводити інгібітори ErbB2-рецепторів, такі як GW-282974 (Glaxo Wellcome pic), і моноклональні антитіла AR-209 (Aronex Pharmaceuticals Inc. Woodlands, Техас, США) і 2B-1 (Chiron). Такі erbB2-інгібітори включають інгібітори, описані в заявках [WO 98/02434 (опублікованій 22 січня 1998), WO 99/35146 (опублікованій 15 липня 1999), WO 99/35132 (опублікованій 15 липня 1999), WO 98/02437 (опублікованій 22 січня 1998), WO 97/13760 (опублікованій 17 квітня 1997), WO 95/19970 (опублікованій 27 липня 1995), в патенті США 5587458 (виданому 24 грудня 1996) і в патенті США 5877305 (виданому 2 березня 1999), кожний з яких включений тут в повному об'ємі шляхом посилання. Інгібітори

ErbB2-рецепторів, що застосовуються в даному винаході, також описані в попередній заявці на патент [№60/117341, зареєстрованій 27 січня 1999, і в попередній заявці на патент №60/117346, зареєстрованій 27 січня 1999], кожна з яких включена тут в повному об'ємі шляхом посилання.

Інші протипроліферативні засоби, які можна застосовувати спільно із сполуками даного винаходу, включають інгібітори ферменту фарнезилпротеїнтрансферази і інгібітори рецепторної тирозинкінази PDGFr, включаючи сполуки, описані і заявлені в наступних заявках [на патент США: 09/221946 (зареєстрованій 28 грудня 1998); 09/454058 (зареєстрованій 2 грудня 1999); 09/501163 (зареєстрованій 9 лютого 2000); 09/539930 (зареєстрованій 31 березня 2000); 09/202796 (зареєстрованій 22 травня 1997); 09/384339 (зареєстрованій 26 серпня 1999) і 09/383755 (зареєстрованій 26 серпня 1999)]; і сполуки, описані і заявлені в наступних попередніх заявках [на патент США: 60/168207 (зареєстрованій 30 листопада 1999); 60/170119 (зареєстрованій 10 грудня 1999); 60/177718 (зареєстрованій 21 січня 2000); 60/168217 (зареєстрованій 30 листопада 1999) і 60/200834 (зареєстрованій 1 травня 2000)]. Кожна із згаданих вище заявок на патент і попередніх заявок на патент включена тут в повному об'ємі шляхом посилання.

Сполуки формули 1 також можна застосовувати з іншими засобами, що застосовуються для лікування аномального росту клітин або рака, включаючи, але не обмежуючись перерахованим, агенти, здатні посилювати протипухлинні імунні відповіді, такі як CTLA4(цитотоксичний лімфоцитарний антиген-4)-антитіла, і інші засоби, здатні блокувати CTLA4; протипроліферативні засоби, такі як інші інгібітори фарнезилпротеїнтрансферази, наприклад інгібітори фарнезилпротеїнтрансферази, описані в посиланнях, що цитуються раніше в розділі «попередній рівень техніки». Специфічні CTLA4-антитіла, які можна застосовувати в даному винаході, включають антитіла, описані в попередній заявці [на патент США 60/113647

(zareєстрованій 23 грудня 1998)], яка включена тут в повному об'ємі шляхом посилання.

Термін «аномальний ріст клітин» в значенні, що застосовується тут, якщо не обумовлено інакше, відноситься до росту клітин, який не залежить від нормальних регуляторних механізмів (наприклад, втрати контактного гальмування). Він включає аномальний ріст: (1) клітин пухлини (пухлин), яких проліферують шляхом експресії мутованої тирозинкінази або експресії рецепторної тирозинкінази в підвищених кількостях; (2) доброякісних і злоякісних клітин при інших проліферативних захворюваннях, при яких відбувається активація аберантної тирозинкінази; (4) будь-яких пухлин, в проліферації яких беруть участь рецепторні тирозинкінази; (5) будь-яких пухлин, проліферація яких пов'язана з активацією аберантної серин/треонінкінази; і (6) доброякісних і злоякісних клітин при інших проліферативних захворюваннях, в яких відбувається активація аберантної серин/треонінкінази.

Термін «лікування» в значенні, що застосовується тут, якщо не обумовлюється інакше, означає реверсію, полегшення, гальмування розвитку (хвороби), або запобігання захворюванню або стану, до якого такий термін застосовується, або одного або більше симптомів такого захворювання або стану. Термін «курс лікування», в значенні, що застосовується тут, якщо не обумовлюється інакше, відноситься до проведення лікування, в тому значенні як безпосередньо «лікування» визначається вище.

Термін «галоген» в значенні, що застосовується тут, якщо не обумовлюється інакше, включає фтор, хлор, бром або йод. Переважно галогени представляють фтор і хлор.

Термін «алкіл» в значенні, що застосовується тут, якщо не обумовлюється інакше, включає насичені одновалентні вуглеводневі радикали, що містять фрагменти з прямим ланцюгом, циклічні (включаючи моно- або багатоядерні фрагменти) або фрагменти з розгалуженим ланцюгом. Мається на увазі, що вказана алкільна група для включення циклічних фрагментів повинна містити, щонайменше, три атоми вуглецю.

Термін «циклоалкіл» в значенні, що застосовується тут, якщо не обумовлюється інакше, включає насичені одновалентні вуглеводневі радикали, що містять циклічні (включаючи моно- або багатоядерні) фрагменти.

Термін «алкеніл» в значенні, що застосовується тут, якщо не обумовлюється інакше, включає алкільні групи, вказані вище, що мають, щонайменше, один подвійний зв'язок вуглець-вуглець.

Термін «алкініл» в значенні, що застосовується тут, якщо не обумовлюється інакше, включає алкільні групи, вказані вище, що мають, щонайменше, один потрійний зв'язок вуглець-вуглець.

Термін «арил» в значенні, що застосовується тут, якщо не обумовлюється інакше, включає органічний радикал, такий як феніл або нафтил, одержаний з ароматичного вуглеводню при видаленні одного атома водню.

Термін «алкокси» в значенні, що застосовується тут, якщо не обумовлюється інакше, включає групи -O- алкіл, де алкіл має таке ж значення, як вказане вище.

Термін «4-10-членний гетероцикл» в значенні, що застосовується тут, якщо не обумовлюється інакше, включає ароматичні і неароматичні гетероциклічні групи, що містять один або більше гетероатомів, кожний з яких вибраний з O, S і N, де кожна гетероциклічна група має в кільцевій системі від 4 до 10 атомів. Неароматичні гетероциклічні групи включають групи, що містять тільки 4 атоми в кільцевій системі, однак ароматичні гетероциклічні групи повинні містити, щонайменше, 5 атомів в кільцевій системі. Гетероциклічні групи включають конденсовані з бензолом кільцеві системи і кільцеві системи, заміщені одним або більше оксо-фрагментами. Прикладом 4-членної гетероциклічної групи є азетидиніл (похідне азетидину). Прикладом 5-членної гетероциклічної групи є тіазоліл, і прикладом 10-членної гетероциклічної групи є хінолініл. Прикладами неароматичних гетероциклічних груп є піролідиніл, тетрагідрофураніл, тетрагідротієніл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, піперидино, морфоліно, тіоморфоліно, тіоксаніл, піперазиніл, азетидиніл, оксетаніл, тіетаніл, гомопіперидиніл, оксепаніл, тіспаніл, оксазепініл, діазепініл, тіазепініл, 1,2,3,6-тетрагідропіридиніл, 2-піролініл, 3-піролініл, індолініл, 2Н-піраніл, 4Н-піраніл, діоксаніл, 1,3-діоксоланіл, піразолініл, дитаніл, дитоланіл, дигідропіраніл, дигідротієніл, дигідрофураніл, піразолідиніл, імідазолініл, імідазолідиніл, 3-азабіцикло[3.1.0]гексаніл, 3-азабіцикло[4.1.0]гептаніл, 3Н-індоліл і хінолізініл. Прикладами ароматичних гетероциклічних груп є піридиніл, імідазоліл, піримідиніл, піразоліл, триазоліл, піразиніл, тетразоліл, фурил, тієніл, ізоксазоліл, тіазоліл, оксазоліл, ізотіазоліл, піроліл, хінолініл, ізохінолініл, індоліл, бензімідазоліл, бензофураніл, циннолініл, індазоліл, індолизиніл, фталазиніл, піридазиніл, триазиніл, ізоіндоліл, птеридиніл, пуриніл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, фуразаніл, бензофуразаніл, бензотіофеніл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, хіназолініл, хіноксалініл, нафтиридиніл і фуropіридиніл. Згадані вище групи, похідні від перерахованих вище сполук, можуть приєднуватися до атома С або приєднуватися до атома N, де це можливе. Наприклад, група, похідна від піролу, може бути групою пірол-1-іл (приєднаною по N) або пірол-3-іл (приєднаною по С).

Термін «Me» означає метил, «Et» означає етил, і «Ac» означає ацетил.

При даному вище визначенні X^1 , фрагменти $-(CR^1R^2)_m$ і $(CR^{16}R^{17})_k$ і інші подібні фрагменти, вказані вище, можуть варіюватися при визначенні R^1 , R^2 , R^{16} і R^{17} для кожної ітерації нижнього індексу (тобто, m, k і т.д.) більш ніж на 1. Таким чином, $-(CR^1R^2)_m$, коли m дорівнює 2, може включати $-CH_2C(Me)(Et)$.

Фраза «фармацевтично прийнятна сіль(солі)» в значенні, що застосовується тут, якщо не вказане інше значення, включає кислоти або основні солі, які можуть бути присутніми в сполуках згідно з даним винаходом. Сполуки даного винаходу, що мають основний характер, здатні до утворення широкого ряду солей з різними неорганічними і органічними кислотами. Кислоти, які можна застосовувати для одержання фармацевтично прийнятних кислотно-адитивних солей таких основних сполук представляють кислоти, які утворюють нетоксичні кислотно-адитивні солі, тобто солі, що містять фармакологічно прийнятні аніони, такі як. хлористоводневі, бромистоводневі, йодистоводневі солі, нітрати, сульфати, бісульфати, фосфати, кислоти фосфати, ізонікотинати, ацетати, лактати, саліцилати, цитрати, кислоти цитрати, тартрати, пантотенати, бітартрати, аскорбати, сукцинати, малеати, гентизинати, фумарати, глюконати, глюкоуронати, сахарати, форміати, бензоати, глютамати, метансульфонати, етансульфонати, бензолсульфонати, п-толуолсульфонати і памоати [тобто 1,1'-метилєн-біс-(2-гідрокси-3-нафтоати)]. Сполуки даного винаходу, які містять основну групу, таку як аміногрупа, крім кислот, згаданих вище, можуть утворювати фармацевтично прийнятні солі з

різними амінокислотами.

Ті сполуки даного винаходу, які мають кислий характер, здатні утворювати основні солі з різними фармакологічно прийнятними катіонами. Приклади таких солей включають солі лужних металів або лужноземельних металів і зокрема, кальцієві, магнієві, натрієві і калієві солі сполук даного винаходу.

Деякі функціональні групи, що містяться в сполуках даного винаходу, можуть бути заміщені на біоізостеричні групи, тобто групи, які мають схожі просторові або електронні умови по відношенню до початкової групи, але відрізняються або поліпшеними фізико-хімічними, або іншими властивостями. Відповідні приклади добре відомі фахівцям в даній області і включають, але не обмежені фрагментами, описаними в публікації [Patini і інш., Chem. Rev., 1996, 96, 3147-3176] і в посиланнях, що цитуються там.

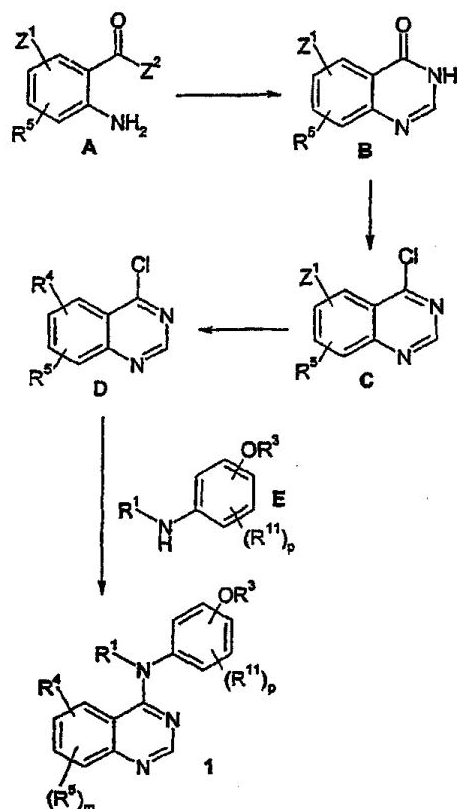
Сполуки даного винаходу мають центри асиметрії і тому існують в формі різних енантіомерів і діастереомерів. Даний винахід відноситься до застосування всіх оптичних ізомерів і стереоізомерів сполук даного винаходу і їх сумішей, і до всіх фармацевтичних композицій і способів лікування, які можуть їх застосовувати або містити. Сполуки формули 1 можуть також існувати у вигляді таутомерів. Даний винахід відноситься до застосування всіх таких таутомерів і їх сумішей.

Предмет винаходу також включає мічені ізотопами сполуки і їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати і проліки, які ідентичні сполукам, вказаним в формулі 1, однак фактично один або більше атомів в них заміщені атомом, що має атомну масу або масове число, відмінне від атомної маси або масового числа, що звичайно знаходиться в природі. Приклади ізоотопів, які можуть входити в сполуки згідно з винаходом, включають ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, фтору і хлору, такі як ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{16}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F і ^{36}Cl , відповідно. Сполуки даного винаходу, їх проліки і фармацевтично прийнятні солі вказаних сполук або вказаних проліків, які містять вищезазначені ізотопи і/або інші ізотопи інших атомів знаходяться в об'ємі даного винаходу. Деякі мічені ізотопами сполуки даного винаходу, наприклад, ті, які включають радіоактивні ізотопи, такі як ^3H і ^{14}C застосовуються в лікарському засобі і/або випробуваннях по розподілу його в тканинному субстраті.

Ізотопи тритію, тобто ^3H , і вуглецю-14, тобто ^{14}C , особливо переважні завдяки легкості їх одержання і здатності до виявлення. Крім того, заміщення більш важкими ізотопами, такими як дейтерій, тобто ^2H , може дати деякі терапевтичні переваги внаслідок більшої метаболічної стабільності, наприклад внаслідок підвищення часу напівжиття *in vivo* або внаслідок можливості знизити дозування і, отже, може бути переважним в деяких випадках. Мічені ізотопами сполуки формули 1 даного винаходу і їх проліки в загальному випадку можуть бути одержані при виконанні процедур, описаних нижче на схемах і/або в прикладах і методиках при заміні неміченого ізотопами реагенту на легко доступний мічений ізотопами реагент.

Даний винахід також відноситься до фармацевтичних композицій, що містять проліки сполук формули 1, і способи лікування бактерійних інфекцій введенням проліків сполук формули 1. Сполуки формули 1, що мають вільні аміно-, амід-, гідрокси- або карбоксильні групи, можуть бути перетворені в проліки. Проліки включають сполуки, в яких амінокислотний залишок або поліпептидний ланцюг з двох або більш (наприклад, з двох, трьох або чотирьох) амінокислотних залишків ковалентно приєднані через амідну або складноефірну зв'язку до вільної аміно-, гідрокси- або карбоксильної групи сполук формули 1. Амінокислотні залишки включають, але цим не обмежується, 20 амінокислот, що зустрічаються в природі, що звичайно позначаються символами з трьох букв, і також включають 4-гідроксипролін, гідроксилізин, демозин, ізодемозин, 3-метилгістидин, норвалін, бета-аланін, гамма-аміномасляну кислоту, цитрулінгомоцистеїн, гомосерин, орнітин і метіонінсульфон. Інші види проліків також включені. Наприклад, вільні карбоксильні групи, можуть бути дериватизовані як аміди або складні алкілові ефіри. Вільні гідроксигрупи можуть бути дериватизовані за допомогою груп, що включають, але ними не обмежується, гемісукцинати, складні фосфатні ефіри, диметиламіноацетати і фосфорилоксиметілоксикарбоніли, як намічено в загальних рисах в Advanced Drug Delivery Reviews, 1996, 19, 115. Карбаматні проліки, що забезпечують гідрокси- і аміногрупи, також включені як карбонатні проліки, сульфатні складні ефіри і сульфатні складні ефіри, що забезпечують гідроксигрупи. Також в об'ємі винаходу включені похідні сполуки I по гідрокси-групі, утворюючи прості (ацілокси)метиллові і (ацілокси)етиллові ефіри, де ацильна група може бути групою складного алкілового ефіру, необов'язково заміщеною групами, що включають, але не обмежуючись ними, групи простого ефіру, аміну і карбонової кислоти, або ацильна група представляє складний ефір амінокислоти, як описана вище. Проліки даного типу описані в публікації [J. Med. Chem., 1996, 39, 10]. Вільні аміни також можуть бути дериватизовані з одержанням амідів, сульфонамідів або фосфонамідів. Всі вказані фрагменти проліків можуть включати групи, що включають, але не обмежуючись ними, групи простого ефіру, аміну і карбонової кислоти.

Схема 1



Загальні способи синтезу, які можуть стосуватися одержання сполук даного винаходу, описані [в патенті США 5747498 (виданому 5 травня 1998), в заявці на патент США з порядковим номером 08/953078 (зареєстрований 17 жовтня 1997), в заявках WO 98/02434 (опублікований 22 січня 1998), WO 98/02438 (опублікований 22 січня 1998), WO 96/40142 (опублікований 19 грудня 1996), WO 96/09294 (опублікований 6 березня 1996), WO 97/03069 (опублікований 30 січня 1997), WO 95/19774 (опублікований 27 липня 1995) і WO 97/13771 (опублікований 17 квітня 1997)]. Додаткові методики згадуються в заявках [на патент США №09/488350 (зареєстрований 20 січня 2000) і №09/488378 (зареєстрований 20 січня 2000)]. Згадані вище патенти і заявки на патенти включені тут в повному об'ємі як посилання. Відповідно до відомих способів можна одержати деякі початкові матеріали і здійснити деякі модифікації синтезу у відповідності до способів, відомих фахівцям в даній області. Стандартна методика одержання 6-йодхіназолінону описана в публікації [Stevenson T.M., Kazmierczak F., Leonard N.J., J. Org. Chem. 1986, 51, 5, p.616. Поєднання боронової кислоти, що каталізуються паладієм, описані в публікації Miyaura N., Yanagi T., Suzuki A., Syn. Comm. 1981, 11, 1, p.513.] Поєднання по Хеку (Heck), що каталізуються паладієм, описані в публікації [Heck і інш., Organic Reactions, 1982, 27, 345 або в публікації Cabri і інш. в Асові. Chem. Res., 1995, 28, 2]. Приклади поєднань алкінів з кінцевими групами з арилгалогенідами, що каталізуються паладієм, приведені в публікаціях: [Castro і інш., J.Org.Chem. 1963, 28, 3136 або Sonogashira і інш. Synthesis, 1977, 777]. Синтез алкінів з кінцевими групами можна провести, застосовуючи відповідно заміщені/захищені альдегіди, як описано в публікаціях: [Colvin E.W.J. і інш., Chem.Soc.Perkin Trans.I, 1977, 869; Gilbert J.C. і інш., J.Org.Chem., 47, 10, 1982; Hauske J.R. і інш., Tet.Lett., 33, 26, 1992, 3715; Ohira S. і інш., J.Chem.Soc.Chem.Comm., 9, 1992, 721; Trost B.M., J.Amer.Chem.Soc, 119, 4, 1997, 698; або Marshall J.A. і інш., J.Org.Chem., 62, 13, 1997, 4313.]

Альтернативно алкіни з кінцевими групами можна одержати по двостадійній методиці. Спочатку додають TMS (триметилсиліл) ацетиленід літію до відповідно заміщеного/захищеного альдегіду, як описано в публікації: [Nakatani K. і інш., Tetrahedron, 49, 9, 1993, 1901]. Потім для виділення проміжного алкіну з кінцевою групою можна застосувати подальше зняття захисту основою, як описано в [публікації Malacria M.; Tetrahedron, 33, 1977, 2813; або в публікації White J.D. і інш., Tet. Lett., 31, 1, 1990, 59].

Початкові матеріали, синтез яких спеціально не описується вище, або є в продажу або можуть бути одержані відомими фахівцям в даній області способами.

У кожній з реакцій, що обговорюються вище або проілюстрованих на схемах, якщо не обумовлено інакше, тиск не є критичним. У загальному випадку прийнятний тиск близько 0,5-5 атмосфер, а переважним є тиск навколишнього середовища, тобто близько 1 атмосфери, як найбільш зручний.

З посиланням на приведену вище схему 1, сполуку формули 1 можна одержати взаємодією сполуки формули D, де R^4 і R^{15} мають такі ж значення, як указано вище, з аміном формули E, де R^1 , R^3 і R^{11} мають такі ж значення, як указано вище, в безводному розчиннику, зокрема, в розчиннику, вибраному з DMF (N,N-диметилформамід), DME (етилентглікольдиметилового простого ефіру), DCE (дихлоретану), трет-бутанолу і фенолу, або в суміші згаданих розчинників при температурі в межах приблизно 50-150°C протягом періоду часу 1-48 годин. Гетероариллоксіаніліни формули E можна одержати за допомогою відомих фахівцям в даній області способів, таких як відновлення відповідних проміжних нітросполук. Відновлення нітрогруп ароматичного кільця можна провести згідно з способами, описаними в загальних рисах в публікаціях: [Brown R.K., Nelson N.A., J.Org.Chem., 1954, p.5149; Yuste R., Saldana M., Walls F., Tet.Lett, 1982, 23, 2, p.147; або в

WO 96/09294], згаданий вище. Відповідні похідні гетероарилоксинітробензолу можна одержати з галогеннітробензолівних попередників при нуклеофільному заміщенні галогену відповідним спиртом, як описано в публікаціях: [Dinsmore C.J. і інш., Bioorg.Med.Chem. Lett., 7, 10, 1997, 1345; Loupy A. і інш., Synth. Commun., 20, 18, 1990, 2855; або Brunelle D.J., Tet.Lett., 25, 32, 1984, 3383]. Сполуки формули E, в яких R¹ представляє C₁-C₆-алкільну групу, можна одержати при відновному амінуванні початкового аніліну з участю R¹CH(O). Сполуку формули D можна одержати обробкою сполуки формули C, де Z¹ представляє активну групу, таку як бром, йод, -N₂, або -OTf (який представляє групу -OSO₂CF₃), або попередників активної групи, таких як NO₂, NH; або OH, агентом поєднання, таким як кінцеві алкінові або алкенові групи, вінілгалоген, вінілстанан, вінілборан, алкілборан, алкіл- або алкенілцинковий реагент. Сполуку формули C можна одержати обробкою сполуки формули B хлоруючим агентом, таким як POCl₃, SOCl₂ або C₁C(O)C(O)Cl/DMF(DMF) в галогенованому розчиннику при температурі близько 60-150°C протягом приблизно 2-24 годин. Сполуки формули B можна одержати із сполуки формули A, де Z¹ має таке ж значення, як описане вище, а Z² представляє NH₂, C₁-C₆-алкокси або OH у відповідності до однієї з методик, описаних в публікації WO 95/19774, згаданий вище.

Будь-яка сполука формули 1 може бути перетворена в іншу сполуку формули 1 за допомогою стандартних маніпуляцій з R⁴-групою. Такі способи відомі фахівцям в даній області і включають: а) видалення захисної групи за допомогою способів, описаних в загальних рисах в публікації [T.W. Greene і P.G.M. Wuts, «Protective Groups in Organic Synthesis» Second Edition, John Wiley and Sons, New York, 1991]; б) заміщення групи (галогену, мезилату, тозилату і т.д.), що видаляється первинним або вторинним аміном, тіолом або спиртом з утворенням вторинного або третинного аміну, простого тіоефіру або простого ефіру, відповідно; с) обробка фенілкарбаматів або (заміщених феніл)карбаматів первинними або вторинними амінами з утворенням відповідної сечовини, як описано в публікації [Thavonekham B. і інш., Synthesis (1997), 10, p.1189]; д) відновлення пропаргілового або гомопротаргілового спиртів, або N-BOC-захисених первинних амінів до похідних E-алілу або E-гомоалілу при обробці біс-(2-метоксіетокси) алюмогідридом натрію (червоним A1), як описано в публікаціях [Denmark S.E.; Jones T.K J.Org.Chem. (1982) 47, 4595-4597 або van Benthem R.A.T.M.; Michels J.J.; Speckamp W.N., Synlett (1994), 368-370]; е) відновлення алкінів до відповідних похідних Z-алкенів при обробці газоподібним воднем в присутності Pd-каталізатора, як описано в публікації [Tomassy B. і інш., Synth.Coicomm. (1998), 28, p.1201]; ф) обробка первинних і вторинних амінів ізоціанатом, хлоридом карбонової кислоти (або іншим активованим похідним карбонової кислоти), алкіл/арилхлорформіатом або сульфонілхлоридом до одержання відповідних сечовини, амідів, карбаматів або сульфоамідів; г) відновне амінування первинного або вторинного аміну із застосуванням R¹CH(O); і) обробка спиртів ізоціанатом, хлоридом карбонової кислоти (або іншим активованим похідним карбонової кислоти), алкіл/арилхлорформіатом або сульфонілхлоридом до одержання відповідних карбаматів, складного ефіру, карбонату або складного ефіру сульфонової кислоти.

Сполуки даного винаходу можуть містити асиметричні атоми вуглецю. Діастереомеричні суміші можна розділити на індивідуальні діастереомери на основі їх фізико-хімічних відмінностей відомими фахівцям в даній області способами, наприклад, хроматографічно або фракційною кристалізацією. Енантіомери можна розділити, перетворюючи суміші енантіомерів в діастереомеричну суміш при взаємодії з відповідною оптично активною сполукою (наприклад, спиртом), відділяючи діастереомери і перетворюючи (наприклад, гідролізом) окремі діастереомери до відповідних чистих енантіомерів. Всі такі ізомери, включаючи суміші діастереомерів і чисті енантіомери, є частиною винаходу.

Сполуки формул і, що мають основний характер, здатні до утворення широкого ряду солей з різними неорганічними і органічними кислотами. Хоч такі солі повинні бути фармацевтично прийнятними для введення тваринам, часто на практиці бажано спочатку виділити сполуки формули 1 з реакційної суміші у вигляді фармацевтично неприйнятної солі і потім останню просто перетворити зворотню до вільної основної сполуки, обробляючи лужним реагентом і потім перетворюючи одержану вільну основу до фармацевтично прийнятної кислотно-адитивної солі. Кислотно-адитивні солі основних сполук даного винаходу легко одержати, обробляючи основну сполуку по суті еквівалентною кількістю вибраної мінеральної або органічної кислоти в середовищі водного розчинника або у відповідному органічному розчиннику, такому як метанол або етанол. Після обережного випаровування розчинника легко виходить необхідна тверда сіль. Необхідну кислу сіль можна також осадити з розчину вільної основи в органічному розчиннику при доданні до розчину відповідної мінеральної або органічної кислоти.

Ті сполуки формули 1, які є кислими по характеру, здатні утворювати основні солі з різними фармакологічно прийнятними катіонами. Приклади таких солей включають солі лужних металів або лужноземельних металів і зокрема, солі натрію і калію. Всі такі солі одержують звичайними способами. Хімічні основи, що застосовуються як реагенти для одержання фармацевтично прийнятних основних солей даного винаходу, представляють основи, які утворюють нетоксичні основні солі з кислими сполуками формули 1. Такі нетоксичні основні солі включають фармакологічно прийнятні солі таких катіонів як натрій, калій, кальцій, магній і т.д. Такі солі можна легко одержати, обробляючи відповідні кислі сполуки водним розчином, що містить необхідну фармакологічно прийнятні катіони, і потім упарюючи одержаний розчин досуху, переважно при зниженому тиску. Альтернативно їх також можна одержати при спільному перемішуванні розчинів кислих сполук в нижчих спиртах і алкоксиду (алкоголята) необхідного лужного металу, і потім упарюючи одержаний розчин досуху також як раніше. У будь-якому випадку переважно використати стехіометричні кількості реагентів, щоб гарантувати повноту реакції і максимальний вихід необхідного кінцевого продукту. Оскільки окрема сполука даного винаходу може включати більш ніж один кислий або основний фрагмент(частина), сполуки даного винаходу одночасно можуть бути моно-, ди- або три-солями.

Сполуки даного винаходу є сильними інгібіторами ErbB-сімейства онкогенних і протоонкогенних тирозинпротеїнкіназ, зокрема, ErbB2, і тому всі вони підходять для терапевтичного застосування як протипроліферативні засоби (наприклад, протиракові) для ссавців, особливо для людини. Зокрема, сполуки даного винаходу застосовні для запобігання і лікування ряду гіперпроліферативних захворювань у людини,

таких як злоякісні і доброякісні пухлини печінки, нирки, сечового міхура, молочної залози, шлунка, яєчника, товстої і прямої кишки, простати, підшлункової залози, легенів, вульви, щитовидної залози, карциноми печінки, сарком, гліобластом, пухлин голови і шиї і інших гіперпластичних станів, таких як доброякісна гіперплазія шкіри (наприклад, псоріаз) і доброякісна гіперплазія простати (наприклад, BPH). Крім того, очікується, що сполука даного винаходу може володіти активністю проти ряду лейкоїдних злоякісних новоутворень.

Сполуки даного винаходу також можна застосовувати для лікування адитивних захворювань, в які залучені аберантна експресія ліганд/рецепторних взаємодій або активація, або явища передачі сигналу, пов'язані з різними тирозинпротеїнкіназами. Такі захворювання можуть включати захворювання нейронної, гліальної, астроцитарної природи, розлади гіпоталамуса і інші гландулярні розлади, захворювання макрофагальної, епітеліальної, стромальної і бластоцельної природи, в які залучені аберантна функція, експресія, активація або передача сигналу erbB-тирозинкіназ. Крім того, сполуки даного винаходу можуть мати терапевтичне застосування при запальних, ангіогенних і імунологічних розладах, в які залучені не тільки ідентифіковані, але і поки ще неідентифіковані тирозинкінази, які інгібуються сполуками даного винаходу.

Активність *in vitro* сполук формули I можна визначити по наступній методиці.

Аналіз c-ErbB2-кінази проводили у відповідності до методики, описаної раніше в публікації [Schrang і інш., Anal. Biochem, 211, 1993, p.233-239]. 96-ямкові планшети Nunc MaxiSorp заповнювалися з розрахунку 100мл на ямку розчином 0,25мг/мл Poly(Glu, Tyr) : (PGT) (Sigma Chemical Co., St.Louis, MO), в співвідношенні 4:1 в PBS (фосфатному буферному сольовому розчині) і інкубувалися протягом ночі при 37°C. Надлишок PGT видаляли шляхом аспірації і тричі промивали планшет буферним розчином (0,1% Tween-20 в PBS). Кіназну реакцію проводили в 50мл 50мМ розчині HEPES (pH 7,5), що містить 125мМ хлориду натрію, 10мМ хлориду магнію, 0,1мМ ортованадату натрію, 1мМ АТФ, 0,48мг/мл (24нг/ямка) c-ErbB2-внутрішньоклітинного домену. Внутрішньоклітинний домен ErbB2-тирозинкінази (амінокислоти 674-1255) експресується як пов'язаний з білком GST в бакуловірусі і очищається шляхом скріплення з намістниками, покритими глутатіоном, і подальшим елююванням. Додавали сполуки в ДМСО (диметилсульфоксид) до досягнення кінцевої концентрації ДМСО приблизно 2,5%. Фосфорилування ініціювали додаванням АТФ (аденозинтрифосфату) і проводили протягом 6 хвилин при кімнатній температурі з постійним перемішуванням. Кіназну реакцію переривали шляхом аспірації реакційної суміші і подальшим промиванням буферним розчином для промивки (див. вище). Фосфорильований PGT визначали після 25-хвилинної інкубації з 50мл на ямку HRP-кон'югованого з PY54 (Oncogene Science Inc. Uniondale, NY)-антифосфотирозиновим антитілом, розбавленим до 0,2мг/мл в блокуючому буфері (3% BSA і 0,05% Tween-20 в PBS). Антитіло видаляли шляхом аспірації і 4 рази промивали планшет буферним розчином для промивки. Колориметричний сигнал розвивався при доданні 50мл/на ямку TMB Microwell Peroxidase Substrate (субстрат пероксидази для мікроямок) (Kirkegaard and Perry, Gaithersburg, MD) і зупинявся при доданні 50мл/на ямку 0,09 М сірчаної кислоти. Концентрацію фосфотирозину встановлювали, вимірюючи поглинання при 450нм. Контрольний сигнал становить звичайно 0,6-1,2 одиниць поглинання в порівнянні з незначним фоном для ямок без PGT-субстрату і пропорційний часу інкубації протягом 10 хвилин. Інгібітори ідентифікують по зменшенню сигналу в порівнянні з ямкою без інгібітору і визначають значення IC₅₀, відповідні концентрації сполуки, необхідної для 50%-ного інгібування. Сполуки, що ілюструються тут і відповідні формули I, мають значення IC₅₀<10мкМ по ErbB2-кіназі.

Активність сполук формули 1 *in vivo* можна визначити по підсумках інгібування росту пухлини тестовою сполукою в порівнянні з контрольним. Інгібуючий вплив різних сполук на ріст пухлини вимірювали згідно з способом, описаним в публікаціях [Corbett T.H. і інш., «Tumor induction Relationships in Development of Transplantable Cancers of the Colon in Mice for Chemotherapy Assays, with a Note on Carcinogen Structure», Cancer Res., 35, 2434-2439 (1975) і Corbett T.H. і інш., «A Mouse Colon-tumor Model for Experimental Therapy», Cancer Chemother. Rep.(частина 2), 5, 169-186 (1975), з невеликими модифікаціями. Пухлини індукували в лівому боці підшкірною (sc) ін'єкцією 1-5 мільйонів культивованих пухлинних клітин в лог-фазі (мишачих FRE-ErbB2-клітин або клітин карциноми яєчника SK-OV3 людини), суспендованих в 0,1мл RPMI-1640-середовища. Після закінчення достатнього часу, щоб пухлини стали пальпованими (100-150мм³ при розмірі/5-6мм в діаметрі), випробуваних тварин (бестимусних самиць миші) обробляли сполукою, що тестується (приготованою в концентрації 10-15мг/мл в 5 Gelucire), при інтраперитонеальному (ip) або пероральному (po) способі введення один або два рази на день протягом підряд 7-10 днів. Щоб визначити протипухлинний ефект, пухлину вимірювали в міліметрах штангенциркулем з ноніусом по двох діаметрах навхрест і обчислювали розмір пухлини (мм³), застосовуючи формулу: Розмір пухлини (мм³)= (довжина × [ширина]²)/2, згідно з способом описаним в публікації: [Geran R.I. і інш., «Protocols for Screening Chemical Agents and Natural Products Against Animal Tumors and Other Biological Systems», третє видання, Cancer Chemother.Rep., 3, 1-104 (1972)]. Результати виражені у вигляді процента інгібування, згідно з формулою:

Інгібування (%)=

$$=(TuW_{\text{контроль}}-TuW_{\text{тест}})/TuW_{\text{контроль}} \times 100\%.$$

Місце імплантації пухлини забезпечує ефекти, що відтворюються доза/відповідь для різних хіміотерапевтичних агентів, а спосіб вимірювання (діаметра пухлини) є надійним способом для оцінки швидкостей росту пухлини.

Введення сполук даного винаходу (надалі «активної сполуки(сполук)») можна провести будь-яким способом, який дозволяє доставити сполуки до місця впливу. Дані способи включають оральний шлях введення, інтрадуоденальний шлях введення, парентеральні ін'єкції (включаючи внутрішньовенні, підшкірні, внутрішньом'язові, інтраваскулярні або інфузії), локальне і ректальне введення.

Кількість активної сполуки, що вводиться буде залежати від суб'єкта, що зазнає лікування, серйозності захворювання або стану, швидкості введення, розподілу сполуки і розпорядження по розсуду лікаря. Однак ефективно дозування знаходиться в межах приблизно 0,001-100мг на кг ваги тіла на день, переважно приблизно 1-35мг/кг/день, в окремій або розділеній загальній дозі. Для 70кг людини така кількість становила б приблизно 0,05-7г/день, переважно приблизно 0,2-2,5г/день. У деяких випадках можуть бути більш ніж відповідними рівні дозування, що знаходяться нижче нижньої межі вищезазначеного діапазону, в той час як в

інших випадках можна застосовувати ще більші дози без якого-небудь шкідливого побічного ефекту, при умові, що такі великі дози спочатку будуть розділені на декілька доз для введення протягом дня.

Активну сполуку можна застосовувати як окрему терапію або можна включати додатково одну або більше інших протипухлинних речовини, наприклад, вибраних з мітотичних інгібіторів, наприклад, вінбластину; з алкілюючих агентів, наприклад з цис-платину, карбоплатину і циклофосфаміду; з антиметаболітів, наприклад, 5-фторурацилу, цитозинарабінозиду і гідроксисечовини, або, наприклад, одного з переважних антиметаболітів, описаного в заявці на Європейський патент №239362, такого як N-(5-[N-(3,4-дигідро-2-метил-4-оксохіназолін-6-ілметил)-N-метиламін]-2-теноіл)-L-глутамінова кислота; з інгібіторів факторів росту; з інгібіторів клітинного циклу; з інтеркалюючих антибіотиків, наприклад адриаміцину і блеомицину; з ферментів, наприклад інтерферону; і з антигормонів, наприклад антиестрогенів, таких як Nolvadex™ (тамоксифен) або, наприклад, з антиандрогенів, таких як Casodex™ (4'-ціано-3-(4-фторфенілсульфоніл)-2-гідрокси-2-метил-3'-(трифторметил)пропіонанілід). Такий загальний курс лікування можна провести шляхом одночасного, послідовного або спеціального дозування індивідуальних компонентів курсу лікування.

Фармацевтична композиція може бути, наприклад, в формі, відповідній для перорального введення, у вигляді таблетки, капсули, пілюлі, порошку, композиції безперервного вивільнення, розчину, суспензії; для парентеральної ін'єкції - у вигляді стерильного розчину, суспензії або емульсії; для локального введення - у вигляді мазі або крему; або для ректального введення у вигляді супозиторіїв. Фармацевтична композиція може бути в дозованій лікарській формі, відповідній для разового введення певних доз. Фармацевтична композиція буде включати загальновідомий фармацевтичний носій або наповнювач і сполуку згідно з винаходом як активний компонент. Крім того, вона може включати інші лікарські або фармацевтичні агенти, носії, ад'юванти і т.д.

Типові форми для парентерального введення включають розчини або суспензії активних сполук в стерильних водних розчинах, наприклад, у водному розчині пропіленгліколю або в розчинах декстрази. Такі форми дозування, якщо потрібно, можуть бути відповідним чином забуферені.

Відповідні фармацевтичні носії включають інертні розріджувачі або наповнювачі, воду і різні органічні розчинники. Фармацевтичні композиції, якщо потрібно, можуть містити додаткові інгредієнти, такі як коригенти, зв'язуючі, наповнювачі і т.п. Таким чином, таблетки для перорального введення, що містять різні наповнювачі, такі як лимонна кислота, можна застосовувати разом з різними дезінтеграторами, такими як крохмаль, альгінова кислота і деякі комплексні силікати, і зі зв'язуючими агентами, такими як сахароза, желатин і акація. Додатково для виготовлення таблеток часто застосовуються змащувальні агенти, такі як стеарат магнію, лаурилсульфат натрію і тальк. Тверді композиції подібного типу можна також застосовувати для заповнення м'яких і твердих желатинових капсул. Переважні матеріали для вказаного вище включають лактозу або молочний цукор і поліетиленгліколі з високою молекулярною вагою. Коли потрібні водні суспензії або еліксири для перорального введення, активну сполуку можна об'єднати з різними підсолюдувачами або коригентами, речовинами, що забарвлюють або барвниками і, якщо потрібно, емульгаторами або суспендує ми агентами, спільно з розріджувачами, такими як вода, етанол, пропіленгліколь, гліцерин або їх комбінації.

Способи одержання різних фармацевтичних композицій з певною кількістю активної сполуки відомі, або будуть очевидні фахівцям в даній області. Для прикладу [див. публікацію «Remington's Pharmaceutical Sciences», Mack Publishing Company, Easter, Pa., 15-е видання (1975)].

Приклади і методики, описані нижче, служать ілюстрацією і прикладом сполук даного винаходу і способів одержання таких сполук. Повинно бути зрозуміло, що об'єм даного винаходу жодним чином не обмежується об'ємом наступних прикладів і методик. У наступних прикладах молекули з одним хіральним центром, якщо не відмічено інакше, існують у вигляді рацемічної суміші. Молекули з двома або більше хіральною центрами, якщо не відмічено інакше, існують у вигляді рацемічної суміші діастереомерів. Окремі енантіомери/діастереомери можна одержати відомими фахівцям в даній області способами.

Там, де в прикладах і методиках згадується ВЕРХ-хроматографія, якщо не обумовлено інакше, вона проводиться при наступних загальних умовах. Колонка, що застосовується являє собою колонку ZORBAX™ RXC18 (виробництва фірми Hewlett Packard) 150мм довжини і внутрішнього діаметра 4,6мм. Зразки прокачуються на системі Hewlett Packard-1100. Застосовується спосіб градієнта розчинника (градієнтного елювання), що полягає в прокачуванні протягом більш 10 хвилин від 100% суміші ацетат амонію/оцтовокислий буфер (0,2 М) до 100% ацетонітрилу. Потім система продовжує цикл вимивання 100%-ним ацетонітрилом протягом 1,5 хвилин і потім 100%-ним буферним розчином протягом 3 хвилин. Швидкість потоку протягом даного періоду є постійною і становить 3мл/хв.

У наступних прикладах і методиках «Et» означає етил, «AC» означає ацетил, «Me» означає метил, «ЕТОАС» або «ЕТОАс» означає етилацетат, «ТГФ» означає тетрагідрофуран і «Bu» означає бутил.

Спосіб А: Синтез [3-Метил-4-(піридин-3-ілокси)феніл]-(6-піперидин-4-ілетинілхіназолін-4-іл)аміну (1):

Складний трет-бутиловий ефір 4-(4-хлорхіназолін-6-ілетиніл)піперидин-1-карбонової кислоти:

Суміш трет-бутилового ефіру 4-етинілпіперидин-1-карбонової кислоти (1,12г, 5,35ммоль), 4-хлор-6-йодхіназоліну (1,35г, 4,65ммоль), дихлор-біс-(трифенілфосфин)паладію (II) (0,16г, 0,23ммоль), йодиду міді (I) (0,044г, 0,23ммоль) і дізопропіламіну (0,47г, 4,65ммоль) в сухому ТГФ (20мл) перемішують при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 2 годин. Після концентрування залишок розчиняють в CH₂Cl₂ (100мл), промивають водним NH₄Cl і насиченим розчином солі, сушать над сульфатом натрію і концентрують до одержання неочищеного продукту у вигляді коричневої маслянистої речовини. Очищають на колонці з силікагелем, застосовуючи 20% EtOAc в гексані, одержуючи при цьому 1,63г (94%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді липкої жовтої маслянистої речовини: ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,45 (с, 9H), 1,67-1,75 (м, 2H), 1,87-1,92 (м, 2H), 2,84 (м, 1H), 3,20-3,26 (м, 2H), 3,78 (уш. д, 2H), 7,88 (дд, 1H), 7,97 (д, 1H), 8,26 (д, 1H), 9,00 (с, 1H).

[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніл]-(6-піперидин-4-ілетинілхіназолін-4-іл)амін:

Трет-бутиловий ефір 4-(4-хлорхіназолін-6-ілетиніл)піперидин-1-карбонової кислоти (80мг, 0,21ммоль) і 3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламін (43мг, 0,21ммоль) змішують разом в трет-бутанолі (1мл) і дихлоретані (1мл) і нагрівають в герметичній колбі при 90°C протягом 20 хвилин. Реакційній суміші дають вихолоннути і

барботують через неї HCl (газ) протягом 5 хвилин. Потім додають EtOAc, після чого утвориться жовтий осадок. Осадок збирають і сушать, одержуючи при цьому необхідний продукт [3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніл]-(6-піперидин-4-ілетинілхіназолін-4-іл)амін у вигляді жовтої твердої речовини (96мг, 95%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2,01 (м, 2H), 2,22 (м, 2H), 2,35 (с, 3H), 3,20 (м, 2H), 3,45 (м, 2H), 7,28 (д, 1H, J=8,7Гц), 7,75 (дд, 3H, J1=8,7, J2=8,7Гц), 8,06 (дд, J=8,7), 8,10 (дд, J1=J2=8,7Гц), 8,17 (м, 1H), 8,60 (д, 1H, J=5,4Гц), 8,80 (с, 1H), 8,89 (с, 1H). MS: M+1, 436,6.

Спосіб В: Синтез 2-[хлор-N-(3-{4-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)ацетаміду (2):

2-хлор-N-[3-(4-хлорхіназолін-6-іл)проп-2-иніл]ацетамід:

2-Хлор-N-проп-2-инілацетамід (385мг; 2,93ммоль) і 4-хлор-6-йодхіназолін (850мг; 1екв.) розчиняють в сухому ТГФ і діізопропіламіні (296мг; 0,41мл; 1екв.). До даної суміші додають 0,04 еквівалентів йодиду міді (22мг) і Pd (PPh₃)₂Cl₂ (82мг). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом ночі (~20 годин). Потім розчинник видаляють у вакуумі і залишок розчиняють в CH₂Cl₂. Одержаний розчин вміщують в ділільну лійку і однократно промивають насиченим розчином NH₄Cl, насиченим розчином солі, сушать над Na₂SO₄ і видаляють розчинник у вакуумі. Продукт очищують хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю гексан/EtOAc 1:1 і збираючи фракції при Rf=0,25. При цьому одержують 2-хлор-N-[3-(4-хлорхіназолін-6-іл)проп-2-иніл]ацетамід у вигляді не зовсім білої твердої речовини (454мг; 53%). ¹H ЯМР (400мгц; CDCl₃) δ 4,12(2H, с), 4,40(2H, д, J=5,2Гц), 7,91-7,93 (1H, дд, J=2, 6,8Гц), 8,00(1H, д, J=8,4Гц), 8,34(1H, д, J=1,6Гц), 9,03 (1H, с). IRms (M+): 294,0, 296,0, 298,1.

2-хлор-N-(3-{4-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл) ацетамід:

Суміш 2-хлор-N-[3-(4-хлорхіназолін-6-іл)проп-2-иніл]ацетаміду (0,90г, 3,05ммоль) і 3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламіну (0,61г, 3,05ммоль) в BuOH/DCE (5,0/5,0мл) кип'яють із зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом 40 хвилин і концентрують. Залишок розчиняють в MeOH (2,0мл) і додають до EtOAc з енергійним перемішуванням, осаджуючи при цьому HCl-сіль у вигляді жовтувато-коричневої твердої речовини, яку збирають на вакуум-фільтрі, промивають EtOAc і потім сушать, одержуючи при цьому 1,24г (82%) 2-хлор-N-(3-{4-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл) ацетаміду: ¹H ЯМР (CD₃OD) δ 2,27 (с, 3H), 4,09 (с, 2H), 4,29 (с, 2H), 7,07 (д, 1H), 7,51 (м, 2H), 7,60 (д, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,78 (д, 1H), 8,05 (д, 1H), 8,32 (м, 2H), 8,67 (с, 1H), 8,75 (с, 1H); MS m/z (MH⁺) 458,0.

Спосіб С: Синтез 2-диметиламіно-N-(3-{4-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніл аміно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)ацетаміду (3):

2-диметиламіно-N-(3-{4-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)ацетамід:

До розчину 2-хлор-N-(3-{4-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно] хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)ацетаміду (99мг, 0,20ммоль) в MeOH (5мл) додають розчин диметиламіну в ТГФ (2мл, 4,0ммоль). Одержаний розчин кип'яють із зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом 1 години. Потім після концентрування залишок сушать, розчиняють в MeOH (1,0мл) і обробляють газоподібним HCl протягом 3 хвилин. Одержаний розчин додають до EtOAc при енергійному перемішуванні, осаджуючи при цьому HCl-сіль у вигляді жовтої твердої речовини, яку збирають на вакуум-фільтрі, промивають EtOAc і потім сушать, одержуючи при цьому 110мг (99%) вказану в заголовку сполуки. ¹H ЯМР (CD₃OD) δ 2,30 (с, 3H), 2,96 (с, 6H), 4,03 (с, 2H), 4,37 (с, 2H), 7,27 (д, 1H), 7,72 (дт, 1H), 7,81 (м, 1H), 7,84 (д, 1H), 8,03 (дд, 1H), 8,06 (д, 1H), 8,13 (дд, 1H), 8,59 (д, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,84 (с, 1H); MS m/z (MH⁺) 467,3.

Спосіб D: Синтез 1-(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)-3-метилсечовини (4):

1-(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)-3-метилсечовина:

Суміш фенілового ефіру (3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)карбаїнової кислоти (0,1г, 0,18ммоль), одержаного згідно з способом В, метиламіну (2,0М розчин метанолу, 1мл, 2ммоль) і ДМСО (0,5мл) перемішують при 80°C протягом ночі. Розчинники видаляють у вакуумі (Gene Vac HT8) і залишок знов розчиняють в MeOH (~1мл). Газоподібний HCl барботують через розчин і EtOAc, одержуючи при цьому в осіді необхідний продукт. Вказану в заголовку сполуку (80мг, вихід 90%) одержують при фільтруванні у вигляді жовтої твердої речовини. ¹H ЯМР (400мгц, CD₃OD) δ 2,72 (3H, с), 2,76 (3H, с), 4,19 (2H, с), 7,49 (1H, д, J=9Гц), 7,84 (1H, д, J=2Гц), 7,86 (1H, д, J=2Гц), 7,92 (1H, д, J=9Гц), 8,12 (2H, м, J=2Гц), 8,16 (1H, д, J=2,4Гц), 8,60 (1H, д, J=3,2Гц), 8,74 (1H, д, J=1,2Гц), 8,87 (1H, с). LRMS(M⁺): 473,0, 475,0, 476,0.

Спосіб E: Синтез 3-(4-[3-Метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-ен-1-ол (5):

3-(4-[3-метил-4-піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-ен-1-ол.

До розчину 0,56г (1,47ммоль) 3-(4-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-ин-1-олу (одержаного згідно з способом В) в 6мл сухого тетрагідрофурану при 0°C додають 0,73мл 65%-ного (мас.%) толуольного розчину біс-(2-метоксіетокси)алюмогідриду натрію (червоний А1, 2,35ммоль) в 1мл ТГФ. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин. Після повторного охолодження до 0°C додають додатково 0,73мл розчину червоного А1 в 1мл ТГФ. Після перемішування протягом 1 години при кімнатній температурі суміш гасять доданням краплі по краплі 10%-ного водного карбонату калію і екстрагують етилацетатом.

Органічні фракції сушать над сульфатом натрію, відфільтровують і упарюють до одержання 650мг. Хроматографія на 90г силікагелю, елювання сумішшю 96:4:0,1 хлороформ/метанол/концентрований гідроксид амонію дає 268мг вказаної в назві сполуки. ¹H ЯМР (d₆ ДМСО): δ 9,79 (с, 1), 8,57 (м, 2), 8,35 (м, 2), 8,01 (м, 1), 7,80 (м, 3), 7,41 (м, 1), 7,29 (м, 1), 7,07 (д, J=8,7Гц, 1), 6,77 (д, J=16,2Гц, 1), 6,67 (м, 1), 5,04 (т, J=5,6Гц, 1), 4,23 (м, 2), 2,23 (с, 3).

Спосіб F: Синтез [3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніл]-[6-(3-морфолін-4-іл-пропеніл)хіназолін-4-іл]аміну (6):

[3-метил-4-(піридин-3-ілокси) феніл]-[6-(3-морфолін-4-іл-пропеніл хіназолін-4-іл)амін.

До суспензії 0,035г (0,091ммоль) 3-(4-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-ен-1-олу в 0,5мл метиленхлориду і 1мл етилендихлориду додають 1мл тіонілхлориду. Реакційну суміш нагрівають

при 100°C протягом 1 години і випаровують розчинники, одержуючи при цьому [6-(3-хлорпропеніл)хіназолін-4-іл]-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніл]амін [МС: M^+ 403,1], який розчиняють в ТГФ і застосовують безпосередньо в наступній реакції. До розчину [6-(3-хлорпропеніл)хіназолін-4-іл]-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніл]аміну додають 0,10мл морфоліну і 0,044мл триетиламіну. Суміш нагрівають при 85°C протягом 16 годин, охолоджують до кімнатної температури і розподіляють між 10%-ним водним розчином карбонату калію і етилацетатом. Потім водний шар екстрагують етилацетатом, а об'єднану органіку сушать і упарюють, одержуючи при цьому 57мг речовини. Продукт очищають на силікагелі елююванням сумішшю 96:4:0,1 хлороформ/метанол/концентрований гідроксид амонію, одержуючи при цьому 26мг вказаної в заголовку сполуки; ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,71 (с, 1), 8,33 (м, 2), 7,94 (с, 1), 7,80 (м, 2), 7,69 (с, 1), 7,58 (м, 1), 7,20 (м, 1), 6,94 (д, $J=8,7\text{Гц}$, 1), 6,68 (д, $J=15,8\text{Гц}$, 1), 6,46 (м, 1), 3,79 (м, 4), 3,26 (м, 2), 2,63 (м, 4), 2,25 (0,3).

Спосіб G: Синтез E-N- (3-14- [3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл)аліл)ацетаміду (7):

Складний трет-бутиловий ефір E-(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)карбамінової кислоти:

До розчину 7,53мл 65%-ного (мас.%) толуольного розчину біс-(2-метоксіетокси)алюмогідриду натрію (червоний А1, 24,2ммоль) в 90мл тетрагідрофурану при 0°C додають 5,0г складного трет-бутилового ефіру (3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл) карбамінової кислоти у вигляді твердої речовини. Реакційну суміш перемішують при 0°C протягом 2 годин, гасять 10%-ним водним розчином карбонату калію і екстрагують етилацетатом. Об'єднану органіку сушать і упарюють. Неочищений матеріал очищають на 115г силікагелю, елюють сумішшю 80% етилацетат/гексан, одержуючи при цьому 4,42г складного трет-бутилового ефіру E-(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл) карбамінової кислоти. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,66 (с, 1), 8,24 (м, 1), 8,03 (м, 2), 7,77-7,65 (м, 3), 7,13 (м, 2), 6,97 (д, $J=8,7\text{Гц}$, 1), 6,54 (д, 1), 6,35 (м, 1), 4,9 (м, 1), 3,90 (м, 2), 2,52 (с, 3), 1,46 (с, 9).

E-[6-(3-амінопропеніл)хіназолін-4-іл]-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніл]амін.

До розчину 4,42г складного трет-бутилового ефіру E-(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл) карбамінової кислоти в 21мл тетрагідрофурану додають 21мл 2N хлористоводневої кислоти. Суміш нагрівають при 60°C протягом 3 годин, охолоджують до кімнатної температури і підлучують 10%-ним водним розчином карбонату калію. До водної суміші додають метиленхлорид, осаджуючи при цьому тверду речовину. Тверду речовину відфільтровують і сушать, одержуючи при цьому 2,98г E-[6-(3-амінопропеніл)хіназолін-4-іл]-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніл]аміну. ^1H ЯМР (d_6 ДМСО): δ 8,62 (с, 1), 8,53 (м, 1), 8,2 би (м, 2), 7,99 (м, 1), 7,89 (м, 1), 7,77 (м, 1), 7,30 (м, 3), 6,67 (м, 2), 3,44 (м, 2), 2,47 (с, 3).

E-N-(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)ацетамід.

Суміш 14,4мкл (0,25ммоль) оцтової кислоти і 40,3мг (0,33ммоль) дициклогексилкарбодіміду в 2мл метиленхлориду перемішують протягом 10 хвилин і обробляють 100,3мг E-[6-(3-амінопропеніл)хіназолін-4-іл]-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніл]аміну. Реакційну суміш залишають при перемішуванні при кімнатній температурі протягом ночі. Осадок, що утворився відфільтровують і очищають хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю 6-10% метанол/хлороформ, одержуючи при цьому 106мг вказаної в заголовку сполуки; т.пл. 254-256°C; ^1H ЯМР (d_6 ДМСО): δ 9,88 (с, 1), 8,58 (с, 1), 8,48 (м, 1), 8,20 (м, 3), 7,95 (м, 1), 7,83 (м, 1), 7,71 (д, $J=8,7\text{Гц}$, 1), 7,24 (м, 2), 7,19 (д, $J=8,7\text{Гц}$, 1), 6,61 (д, $J=16,2\text{Гц}$, 1), 6,48 (м, 1), 3,90 (м, 2).

Спосіб H: (3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)амід E-2S-метоксиметилпіролідін-1-карбонової кислоти (8):

До розчину 0,125г (0,31ммоль) E-[6-(3-амінопропеніл)хіназолін-4-іл]-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніл]аміну (одержаного згідно з способом G) в 1мл дихлорметану при 0°C при перемішуванні додають 60,3мкл (0,34ммоль) основи Хюніга, супроводжуючи доданням краплі розчину 48,2мкл (0,34ммоль) 4-хлорфенілхлорформіату в 1мл дихлорметану. Реакційну суміш перемішують 30 хвилин і упарюють при зниженому тиску. Залишок розчиняють в 2мл диметилсульфоксиду і додають 123мкл (0,94ммоль) нерозбавленого (S)-(+)-2-(метоксиметил)піролідину. Реакційну суміш перемішують протягом 3 годин при кімнатній температурі. Реакцію гасять 10%-ним розчином карбонату калію і екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають декілька разів водою і двічі насиченим розчином солі. Органічний шар сушать над сульфатом натрію і концентрують, одержуючи при цьому неочищену речовину. Одержану речовину очищають на більш, ніж 90 г силікагелю, застосовуючи суміш 96:4:0,1 хлороформ:метанол:гідроксид амонію як елюент, одержуючи при цьому 75мг (0,14ммоль) вказаної в заголовку сполуки. ^1H ЯМР (d_6 ДМСО): δ 9,83 (с, 1), 8,56 (с, 2), 8,21 (д, 1), 7,95 (д, 1), 7,80 (д, 1), 7,50 (д, 1), 7,25 (м, 2), 7,01 (д, 1), 6,63 (д, 1), 6,53(м, 1), 3,95 (м, 2), 3,40 (дд, 1), 3,28 (с, 3), 2,49 (с, 3), 2,24 (с, 3), 1,85 (м, 4).

Спосіб I: E-2-гідрокси-N-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилгіофидии-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)ізобутирамід (9):

До розчину 0,170г (0,42ммоль) E-[6-(3-амінопропеніл)хіназолін-4-іл]-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніл]аміну (одержаного згідно з способом G) в 1мл дихлорметану при 0°C додають 65мкл (0,47ммоль) триетиламіну, після чого додають розчин 65мкл (0,45ммоль) 2-ацетоксизобутирилхлориду в 1мл дихлорметану. Реакційну суміш перемішують при 0°C протягом 1 години. Суміш гасять доданням краплі по краплі 10%-ного розчину карбонату калію. Водний шар екстрагують дихлорметаном, а об'єднану органіку промивають насиченим розчином солі, сушать над сульфатом натрію і упарюють. Неочищену речовину очищають на 90г силікагелю, елюючи сумішшю 96:4:0,1 хлороформ/метанол/гідроксид амонію, одержуючи при цьому 2-ацетокси-N-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)ізобутирамід. Розчин одержаної речовини в 2мл метанолу обробляють краплі по краплі розчином 41мг (3,02ммоль) карбонату калію в 0,5мл води. Розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш упарюють і залишок розподіляють між водою і хлороформом. Водний шар двічі екстрагують хлороформом, а об'єднану органіку промивають насиченим розчином солі, сушать над сульфатом натрію і упарюють, одержуючи при цьому 100мг вказаної в заголовку сполуки (47%). ^1H ЯМР (d_6 ДМСО): δ 9,78 (с, 1),

8,50 (с, 1), 8,48 (с, 1), 8,15 (д, 1), 7,95 (м, 2), 7,65 (м, 3), 7,21 (м, 2), 6,96 (д, 1), 6,56 (дт, 1), 3,92 (т, 2), 2,46 (с, 3), 2,1.

Спосіб J: Синтез (3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)аміду Z-циклопропанкарбонової кислоти Z-[6-(3-амінопропеніл)хіназолін-4-іл]-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніл]амін:

Беруть розчин складного трет-бутилового ефіру (3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)карбамінової кислоти (1г, 2,01ммоль) в метанолі (20мл), додають паладій на вуглеці (Pd/C) (50мг) і одержану суспензію піддають гідрогенізації при тиску 40фунт/кв.дюйм протягом восьми годин. Після чого суспензію відфільтровують через рихлий шар целіту, а фільтрат концентрують у вакуумі, одержуючи при цьому сполуку Z-алкена. Вносять її в метанол і додають HCl (г). Потім при випаровуванні розчинника одержують Z-[6-(3-амінопропеніл)хіназолін-4-іл]-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніл]амін у вигляді його хлористоводневої солі. Вносять сіль в CH₂Cl₂ і перемішують з Na₂CO₃, відфільтровують і випаровують розчинник, одержуючи при цьому 700мг вільного аміну. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 8,49 (с, 1), 8,31 (с, 1), 8,07 (м, 1), 7,78 (с, 2H), 7,72 (м, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,58 (д, J=10,5Гц, 1H), 7,25 (м, 2H), 6,99 (м, 2H), 5,88 (м, 1H), 3,95(д, J=8Гц, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,23 (с, 3H). MS: M+1, 399,3.

(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)амід Z-циклопропанкарбонової кислоти

Вносять Z-[6-(3-амінопропеніл)хіназолін-4-іл]-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніл]амін (100мг, 0,25ммоль) в DMF (3мл), додають EATU (143мг, 0,38ммоль) і циклопропанкарбонову кислоту (36мг, 0,42ммоль) і дають можливість одержаному розчину перемішуватися протягом 18 годин. Потім додають воду, реакційну суміш екстрагують метиленхлоридом, органічний екстракт промивають насиченим розчином солі і сушать над Na₂SO₄. Після концентрування у вакуумі неочищену речовину очищують препаративною ВЕРХ (хроматографією із зверненою фазою, 5-40% CH₃CN-H₂O), одержуючи при цьому 46мг вказаної в заголовку сполуки. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 8, 77 (с, 1H), 8, 72 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,00 (м, 1H), 7,77 (м, 3H), 7,55 (с, 2H), 7,07 (д, 1=10Гц, 1H), 6,76 (д, J=13Гц, 1H), 5,95 (м, 1H), 4,2 (уш. нерозрізнений м, 2H), 2,59(с, 3H), 2,3(с, 3H), 1,59 (уш. нерозрізнений м, 1H), 1,16 (уш. нерозрізнений м, 1H), 0,79(м, 3H). MS: M+1 466,3.

Наступні сполуки одержані із застосуванням способів, описаних вище.

Таблиця I

Приклад №	Назва	Спосіб	LRMS	ВЕРХ RT
10	(±)-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніл]-[6-піперидин-3-ілетинілхіназолін-4-іл]амін	A	436,0	4,48
11	1-(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)-3-циклопропілсечовина	D	499,0	5,74
12	N-(3-{7-хлор-4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)ацетамід	B	492,0	6,07
13	N-(3-{7-хлор-4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)ацетамід	B	472,2	5,79
14	(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-ил}проп-2-иніл)амідекзо-6-гідроксиметил-3-аза-бицикло[3.1.0]гексан-3-карбонової кислоти	D	555,0	5,19
15	1-(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)-3-(2-фторетил)сечовина	D	505,0	5,65
16	1-(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)-3-2-гідроксетил)сечовина	D	503,0	4,98
17	3-{4-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}піперидин-3-ол	A	452,0	4,01
18	2-(2-гідроксетилсульфаніл)-N-(3-{4-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)ацетамід	C	500,0	4,87
19	N-(3-{4-[3-хлор-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)-2-(2-гідроксетилсульфаніл)ацетамід	C	520,0	5,15
20	(±)-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніл]-[6-морфолін-2-ілетинілхіназолін-4-іл]амін	A	438,0	4,29
21	2-ціано-N-(3-{4-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)ацетамід	B	448,9	5,18
22	N-(3-{4-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)бутірамід	B	452,0	5,61
23	(3-{4-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)амідпентаанової кислоти	B	466,0	6,02
24	2-метокси-N-(3-{4-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)ацетамід	B	454,0	5,24
25	N-(4-{4-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}бут-3-иніл)ацетамід	B	438,1	5,11
26	[6-(4-аміно-бут-1-иніл)хіназолін-4-іл]-3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніл]амін	A	396,1	4,04
27	N-(3-{4-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)-2-метилсульфанілацетамід	B	470,2	5,50
28	3-{4-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-ин-1-ол	B	383,0	4,97
29	[6-(3-метоксипроп-1-иніл)хіназолін-4-іл]-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніл]амін	B	397,3	6,23
30	4-{4-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}бут-3-ин-1-ол	B	397,1	5,17
31	2-метил-4-[4-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл]бут-3-ин-2-ол	B	411,0	5,62
32	метиловий ефір (3-{4-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)карбамінової кислоти	B	440,3	5,61
33	N-(3-{4-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-	B	460,0	5,38

	иніл)метансульфонамід			
34	N-(3-{4-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)ацетамід	B	424,1	4,94
35	[3-метокси-4-(піридин-3-ілокси)феніл]-(6-піперидин-3-ілетинілхіназолін-4-іл)амін	A	452,0	4,10
36	2-хлор-N-(3-{4-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)ацетамід	B	458,0	5,52
37	2-метиламіно-N-(3-{4-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)ацетамід	C	453,1	4,08
38	2-диметиламіно-N-(3-{4-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)ацетамід	C	467,3	4,15
39	(+)-(6-піперидин-3-ілетинілхіназолін-4-іл)-[4-(піридин-3-ілокси)феніл]амін	A	422,1	4,13
40	[3-метокси-4-(піридин-3-ілокси)феніл]-(6-піперидин-4-хіназолін-4-іл)амін	A	452,1	4,11
41	[3-хлор-4-(піридин-3-ілокси)феніл]-(6-піперидин-4-ілетинілхіназолін-4-іл)амін	A	456,1	4,57
42	[3-фтор-4-(піридин-3-ілокси)феніл]-(6-піперидин-4-ілетинілхіназолін-4-іл)амін	A	440,1	4,38
43	(6-піперидин-4-ілетинілхіназолін-4-іл)-[4-(піридин-3-ілокси)феніл]амін	A	422,1	4,11
44	2-метокси-N-(3-{4-[3-метокси-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)ацетамід	B	470,3	4,87
45	N-(3-{4-[3-хлор-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)-2-метоксиацетамід	B	474,2	5,48
46	N-(3-{4-[3-фтор-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)-2-метоксиацетамід	B	458,3	5,23
47	[3-метил-4-(піридин-2-ілокси)феніл]-(6-піперидин-4-ілетинілхіназолін-4-іл)амін	A	436,0	4,52
48	2,2-диметил-N-(3-{4-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)пропіонамід	A	452,3	5,60
49	N-(3-{4-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)ізобутирамід	B	466,3	6,01
50	{6-[3-(2-метоксіетокси)проп-1-иніл]хіназолін-4-іл}-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніл]амін	B	441,1	6,11
51	2-диетиламіно-N-(3-{4-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)ацетамід	C	495,1	4,45
52	(±)-[3-метил-4-(2-метилпіридин-3-ілокси)феніл]-(6-піперидин-3-ілетинілхіназолін-4-іл)амін	A	450,0	4,47
53	[3-метил-4-(2-метилпіридин-3-ілокси)феніл]-(6-піперидин-4-ілетинілхіназолін-4-іл)амін	A	450,0	4,39
54	2-метокси-N-(3-{4-[3-метил-4-(2-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)ацетамід	B	468,0	5,33
55	2-(2-метоксіетокси)-N-(3-{4-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)ацетамід	B	498,3	5,34
56	(3-{4-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)амід(±)-тетрагідрофуран-2-карбонові кислоти	B	480,0	5,45
57	(±)-4,4-диметил-5-{4-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-ілетиніл}оксазолідин-2-он	B	466,0	5,70
58	{6-[4-(2-метоксіетокси)бут-1-иніл]хіназолін-4-іл}-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніл]амін	B	455,3	6,23
59	4-{4-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-ілетиніл}піперидин-4-ол	A	452,0	3,82
60	1-метил-4-{4-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-ілетиніл}піперидин-4-ол	B	466,1	4,03
61	(±)-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніл]-(6-піперидин-3-метинілхіназолін-4-іл)амін	A	450,0	4,52
62	[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніл]-(6-піперидин-4-ілетинілхіназолін-4-іл)амін	A	450,0	4,49
63	2-метокси-N-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)ацетамід	B	468,8	5,38
64	[6-(4-метоксибут-1-иніл)хіназолін-4-іл]-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламін	B	411,2	6,30
65	(±)-[4-(2-хлорпіридин-3-ілокси)-3-метилфеніл]-(6-піперидин-3-ілетинілхіназолін-4-іл)амін	A	470,0	4,89
66	(4-{4-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}бут-3-иніл)амідциклопропанкарбонові кислоти	B	464,3	5,63
67	[4-(2-хлорпіридин-3-ілокси)-3-метилфеніл]-(6-піперидин-4-ілетинілхіназолін-4-іл)амін	A	470,0	4,86
68	N-(3-{4-[4-(2-хлорпіридин-3-ілокси)-3-метилфеніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)-2-метоксиацетамід	B	488,0	5,84
69	N-(4-{4-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}бут-3-иніл)-2-метилсульфанілацетамід	B	484,2	5,64
70	[3-хлор-4-(піридин-3-ілокси)феніл]-(6-(4-метоксибут-1-иніл)хіназолін-4-іл)амін	B	431,1	6,67
71	(±)-4-{4-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}бут-3-ин-1,2-діол	A	413,1	4,31
72	(±)-[3-метил-4-(піридин-4-ілокси)феніл]-(6-піперидин-3-ілетинілхіназолін-4-іл)амін	A	434,1	3,88
73	[3-метил-4-(піридин-4-ілокси)феніл]-(6-піперидин-4-ілетинілхіназолін-4-іл)амін	A	436,1	3,91
74	2-метокси-N-(3-{4-[3-метил-4-(піридин-4-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)ацетамід	B	452,0	4,71
75	2,2-дифтор-N-(3-{4-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)ацетамід	B	460,2	5,63
76	N-(3-{4-[3-хлор-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)-2,2-дифторацетамід	B	482,2 480,1	5,92

77	(3-{4-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)амід-R-піролідін-2-карбонов ої кислот и	A	479,1	4,22
78	(±)-(3-{4-[3-хлор-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)амідтетрагідрофуран-3-карбонов ої кислот и	B	500,0	5,39
79	(4-{4-[3-хлор-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}бут-3-иніл)амідциклопропанкарбонов ої кислот и	B	484,0	5,92
80	N-(4-{4-[3-хлор-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}бут-3-иніл)-2-метилсульфанілацетамід	B	505,4	5,91
81	1-(3-{4-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)-3-фенілсечовина	D	501,1	6,17
82	1-циклогексил-3-(3-{4-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)сечовина	D	507,2	6,24
83	1-(3-{4-[3-хлор-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)-3-циклогексилсечовина	D	528,1.	6,49
84	2-гідрокси-N-(4-{4-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}бут-3-иніл)ацетамід	A	454,2	4,78
85	E-3-{4-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-ен-1-ол	E	385,1	4,71
86	E-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніл]-[6-(3-морфолін-4-іл-пропеніл)хіназолін-4-іл]амін	F	454,1	4,14
87	2-метансульфоніл-N-(3-{4-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)ацетамід	B	502,0	5,00
88	N-(3-{4-[3-хлор-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)-2-метансульфонілацетамід	B	522,0	5,28
89	складний S-метиловий ефір (3-{4-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)тіокарбамінов ої кислот и	B	456,2	6,02
90	складний S-метиловий ефір (3-{4-[3-хлор-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)тіокарбамінов ої кислот и	B	476,1	6,29
91	[4-(2-метилпіридин-3-ілокси)феніл]-(6-піперидин-4-ілетинілхіназолін-4-іл)амін	A	436,1	4,24
92	(±)-[4-(2-метилпіридин-3-ілокси)феніл]-(6-піперидин-3-ілетинілхіназолін-4-іл)амін	A	436,0	4,85
93	N-(3-{4-[4-(2-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)ацетамід	B	424,1	4,85
94	N-(3-{4-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)-2-оксопропіонамід	B	452,1	5,64
95	N-(3-{4-[3-хлор-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)-2-оксопропіонамід	B	474,3 472,3	5,93
96	складний етиловий ефір N-(3-{4-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)малонамової кислот и	B	496,2	5,56
97	складний етиловий ефір-N-(3-{4-[3-хлор-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)малонамової кислот и	B	516,0	5,84
98	N-(1,1-диметил-3-{4-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)-2,2,2-трифторацетамід	B	506,0	6,76
99	(±)-N-(1-гідроксиметил-3-{4-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)ацетамід	B	454,1	4,47
100	(±)-[3-етиніл-4-(піридин-3-ілокси)-феніл]-(6-піперидин-3-ілетинілхіназолін-4-іл)амін	A	446,1	4,33
101	[3-етиніл-4-(піридин-3-ілокси)феніл]-(6-піперидин-4-ілетинілхіназолін-4-іл)амін	A	446,1	4,37
102	3-{4-[3-хлор-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-ин-1-ол	B	403,1	5,43
103	(±)-N-(1-гідроксиметил-3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)ацетамід	B	468,1	4,66
104	(±)-N-(3-{4-[3-хлор-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}-1-гідроксиметилпроп-2-иніл)ацетамід	B	474,0	4,78
105	2,2-дифтор-N-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)ацетамід	B	474,2	5,83
106	2-метансульфоніл-N-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)ацетамід	B	516,0	5,20
107	2-фтор-N-(3-{4-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)ацетамід	B	441,8	5,27
108	N-(3-{4-[3-хлор-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)-2-фторацетамід	B	461,9	5,55
109	2-фтор-N-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)ацетамід	B	456,2	5,47
110	N-(3-{4-[3-етиніл-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)-2-метоксіяцетамід	B	464,1	5,16
111	2-метокси-N-(3-{4-[4-(2-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)ацетамід	B	454,2	5,15
112	[4-(2-хлорпіридин-3-ілокси)феніл]-(6-піперидин-4-ілетинілхіназолін-4-іл)амін	A	456,1	4,64
113	(±)-[4-(2-хлорпіридин-3-ілокси)феніл]-(6-піперидин-3-ілетинілхіназолін-4-іл)амін	A	456,0	4,67
114	N-(3-{4-[4-(2-хлорпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)-2-метоксіяцетамід	B	474,0	5,54
115	N-(3-{4-[4-(2-хлорпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)ацетамід	B	444,0	5,25
116	N-(3-{4-[3-етиніл-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)ацетамід	B	434,1	4,88
117	1-(2-хлоретил)-3-(3-{4-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)сечовина	D	487,2	5,46
118	(±)-[3-фтор-4-(2-метилпіридин-3-ілокси)феніл]-(6-піперидин-3-ілетинілхіназолін-4-іл)амін	A	454,1	4,57

	4-іл)амін			
119	[3-фтор-4-(2-метилпіридин-3-ілокси)феніл]-(6-піперидин-4-ілетинілхіназолін-4-іл)амін	A	454,1	4,56
120	N-(3-{4-[3-фтор-4-(2-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)ацетамід	B	442,1	5,19
121	N-(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)ацетамід	B	458,0	5,48
122	[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніл]-(6-піперидин-4-ілетинілхіназолін-4-іл)амін	A	470,0	4,78
123	(±)-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніл]-(6-піперидин-3-ілетинілхіназолін-4-іл)амін	A	470,0	4,80
124	3-{4-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніловий складний ефір оцтової кислоти	B	425,1	6,34
125	3-4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-ин-1-ол	B	397,2	5,31
126	3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніловий складний ефір оцтової кислоти	B	439,1	6,57
127	3-{4-[3-хлор-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніловий складний ефір оцтової кислоти	B	445,1	66,6
128	2-гідрокси-N-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)ацетамід	A	454,2	4,81
129	N-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)ацетамід	B	438,0	5,20
130	(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)амід R-піролідин-2-карбонової кислоти	A	493,0	4,42
131	2-(2-гідроксietилсульфаніл)-N-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)ацетамід	C	513,9	5,07
132	(±)-2-метансульфініл-N-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)ацетамід	B	499,9	4,71
133	Складний S-метіловий ефір{3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл}тіокарбамінової кислоти	B	469,9	6,25
134	(±)-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)амідтетрагідрофуран-3-карбонової кислоти	B	494,0	5,31
135	N-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)-2-оксопропіонамід	B	465,9	5,87
136	Складний етиловий ефір N-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)малонаманої кислоти	B	510,0	5,77
137	(6-піперидин-4-ілетинілхіназолін-4-іл)-[4-(піридин-2-ілокси)феніл]амін	A	422,2	3,48
138	(±)-(6-піперидин-3-ілетинілхіназолін-4-іл)-[4-(піридин-2-ілокси)феніл]амін	A	422,2	3,51
139	N-(3-{4-[4-(піридин-2-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)ацетамід	B	410,1	3,81
140	2-метиламіно-N-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)ацетамід	C	467,0	4,26
141	2-диметиламіно-N-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)ацетамід	C	481,0	4,26
142	(±)-N-(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}-1-гідроксиметилпроп-2-иніл)ацетамід	B	488,0	4,99
143	N-(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)-2-диметиламіноацетамід	C	501,0	4,83
144	N-(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)-2-метоксіяцетамід	B	488,0	5,79
145	N-(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)-2-фторацетамід	B	476,0	5,79
146	N-(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)-2,2-дифторацетамід	B	494,0	6,14
147	E-3-{4-[3-хлор-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-ен-1-ол	E	405,1	5,04
148	2-метокси-1-(3-{4-[4-(піридин-2-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)ацетамід	B	440,8	4,05
149	1-етил-3-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)сечовина	D	467,2	5,36
150	1-(3-{4-[3-хлор-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)-3-етилсечовина	D	473,2	5,45
151	1-етил-3-(3-{4-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)сечовина	D	453,1	5,16
152	1-(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)-3-етилсечовина	D	487,1	5,60
153	(±)-2-гідрокси-N-(3-{4-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)пропіонамід	A	454,1	4,79
154	N-(3-{4-[3-метил-4-(2-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)-2-оксопропіонамід	B	466,1	5,85
155	N-(3-{4-[3-метил-4-(2-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)ацетамід	B	438,1	5,18
156	(±)-2-гідрокси-N-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)пропіонамід	A	468,0	4,98
157	(±)-N-(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)-2-гідроксипропіонамід	A	488,0	5,32
158	N-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-	C	536,2	4,46

	иніл)-2-(4-метилпіперазин-1-іл)ацетамід			
159	2-[бис-(2-метоксietил)аміно]-N-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)ацетамід	C	569,1	5,93
160	2-(2-гідроксietиламіно)-N-(3-{4-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)ацетамід	C	483,0	4,11
161	N-(3-{4-[3-хлор-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)-2-диметиламіноацетамід	C	487,0	4,65
162	N-(3-{4-[3-хлор-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)-2-метиламіноацетамід	C	473,0	4,42
163	N-(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)-2-метиламіноацетамід	C	487,1	4,60
164	N-(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)-2-гідроксiацетамід	A	474,0	5,13
165	1-(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)-3-ізопропілсечовина	D	501,8	5,98
166	1-ізопропіл-3-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)сечовина	D	481,0	5,69
167	(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)амідморфолін-4-карбонової кислоти	D	509,1	5,27
168	N-(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)-2-морфолін-4-іацетамід	C	543,3	5,64
169	N-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)-2-морфолін-4-іацетамід	C	522,8	5,37
170	[6-(3-амінопроп-1-иніл)хіназолін-4-іл]-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніл]амін	A	396,3	4,05
171	E-[6-(3-амінопропеніл)хіназолін-4-іл]-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніл]амін	G	398,2	3,87
172	E-[6-(3-амінопропеніл)хіназолін-4-іл]-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніл]амін	G	418,0	4,26
173	2-гідрокси-K-(3-{4-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)ізобутирамід	A	468,1	5,04
174	2-гідрокси-N-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)ізобутирамід	A	482,1	5,24
175	N-(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)-2-гідроксiізобутирамід	A	502,0 504,0	5,55
176	[6-(3-амінопроп-1-иніл)хіназолін-4-іл]-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніл]амін	A	416,2	4,25
177	N-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)-2-(2,2,2-трифторетиламіно)ацетамід	C	535,3	5,99
178	1,1-диметил-3-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)сечовина	D	467,3	5,36
179	3-(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)-1,1-диетилсечовина	D	515,0	6,32
180	3-(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)-1,1-диметилсечовина	D	487,1	5,70
181	E-N-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)ацетамід	G	440,3	4,74
182	E-2-метокси-N-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)ацетамід	G	470,1	5,05
183	(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)амідморфолін-4-карбонової кислоти	D	529,0	5,58
184	(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)амідпіролідін-1-карбонової кислоти	D	513,0	6,00
185	1-(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)-3-метилсечовина	D	473,0	5,37
186	1-(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)-3-пропілсечовина	D	501,0	6,03
187	1-трет-бутил-3-(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)сечовина	D	515,0	6,56
188	2S-гідрокси-N-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)пропіонамід	B	468,0	4,95
189	1-(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)-3-(2,2,2-трифторетил)сечовина	D	540,7	6,19
190	(±)-(3-{4-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)амідазетидин-2-карбонової кислоти	A	465,2	4,21
191	(±)-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)амідазетидин-2-карбонової кислоти	A	479,3	4,41
192	(±)-(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)амідазетидин-2-карбонової кислоти	A	499,3	4,70
193	(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)амід1-гідроксицикло-пропанкарбонової кислоти	B	480,0	5,20
194	N-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)пропіонамід	B	452,1	5,55
195	N-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)бутирамід	B	466,1	5,88
196	N-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-	B	466,1	5,88

	инілізобутирамід			
197	2-етокси-N-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)ацетамід	B	482,1	5,89
198	N-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)-2-метилсульфанілацетамід	B	484,0	5,76
199	(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)амідциклопропанкарбонової кислоти	B	464,1	5,76
200	(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)амідциклобутанкарбонової кислоти	B	478,1	6,07
201	[6-(3-амінопроп-1-иніл)хіназолін-4-іл]-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніл]амін	A	382,1	4,02
202	(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)амідзоксазол-5-карбонової кислоти	B	491,0	5,78
203	N-метил-N-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)ацетамід	B	452,5	5,79
204	2-метокси-N-(1-метил-3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)ацетамід	B	481,9	5,86
205	N-(1,1-диметил-3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)ацетамід	B	466,2	5,82
206	2R-гідрокси-N-[(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)пропіонамід	B	468,0	4,95
207	(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)амід Е-циклопропанкарбонової кислоти	G	466,1	5,41
208	E-N-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)пропіонамід	G	454,1	5,07
209	E-2-етокси-N-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)ацетамід	G	484,0	5,54
210	E-(±)-2-метокси-N-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)пропіонамід	G	484,1	5,45
211	E-2-фтор-N-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)ацетамід	G	458,1	5,48
212	2-метокси-N-(1-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-ілетиніл}циклобутил)ацетамід	B	508,0	6,17
213	N-(1-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-ілетиніл}циклобутил)ацетамід	B	478,0	5,90
214	E-N-(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)-2-фторацетамід	G	478,0	5,55
215	(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}-аліл)-амід Е-циклопропанкарбонової кислоти	G	485,7	5,77
216	[6-(1-аміноциклобутілетиніл)-хіназолін-4-іл]-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніл]амін	A	436,0	4,87
217	(±)-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)амід2-метоксиметилпіролідін-1-карбонової кислоти	D	537,1	6,13
218	(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)амідпіперазин-1-карбонової кислоти	D	508,1	4,28
219	3-(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)-1-етил-1-(2-гідроксіетил)сечовина	D	531,0	5,41
220	[6-(1-аміноциклопропілетиніл)-хіназолін-4-іл]-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніл]амін	A	422,1	5,11
221	E-3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-ен-1-ол	E	399,2	4,93
222	N-(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)-2-(2-метоксіетокси)ацетамід	B	532,0	5,86
223	N-(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)-2-оксопропіонамід	B	486,0	6,17
224	N-(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)-2-(2-гідроксіетилсульфаніл)ацетамід	C	534,0	5,57
225	N-(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)-2-метилсульфанілацетамід	B	504,0	6,04
226	(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)амідпіролідін-2R-карбонової кислоти	A	513,4	4,86
227	(3-{4-[3-хлор-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)амідпіролідін-2K-карбонової кислоти	A	499,0	4,45
228	(±)-2-метансульфініл-N-(3-{4-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)ацетамід	B	486,1	4,52
229	(±)-2-метансульфініл-N-(3-{4-[3-хлор-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)ацетамід	B	506,0	4,81
230	(±)-(3-{4-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)амідтетрагідрофуран-3-карбонової кислоти	B	480,1	5,11
231	2-гідрокси-N-(3-{4-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)ацетамід	A	440,3	4,60
232	2-етокси-N-(3-{4-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)ацетамід	B	467,9	5,62
233	[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніл]-[6-піперидин-4-ілетенілхіназолін-4-іл]амін	A	436,6	4,35
234	(3-{4-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)амідциклобутанкарбонової кислоти	B	464,0	5,78
235	(3-{4-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-	B	450,0	5,44

	иніл)амідциклопропанкарбонов ої кислоти			
236	[3-метил-4-(піридин-2-ілокси)феніл]-(6-піперидин-3-ілетинілхіназолін-4-іл)амін	A	436,0	4,64
237	(6-азетидин-3-ілетинілхіназолін-4-іл)-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніл]амін	A	407,9	4,10
238	N-(1,1-диметил-3-{4-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)-2-метоксиацетамід	B	481,9	5,96
239	2-[4-(3-{4-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)піперазин-1-іл]етанол	A	495,4	4,10
240	(±)-2-метокси-N-(1-метил-3-{4-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)ацетамід	B	467,9	5,57
241	[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніл]-(6-піперидин-3R-ілетинілхіназолін-4-іл)амін	A	436,0	4,48
242	[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніл]-(6-піперидин-3S-ілетинілхіназолін-4-іл)амін	A	436,0	4,48
243	(±)-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніл]-(6-піролідин-3-ілетинілхіназолін-4-іл)амін	A	422,0	4,30

Таблиця II

Приклад №	Назва	Спосіб	LRMS	ВЕРХ RT
244	1-(2-метоксиетил)-1-метил-3-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)сечовина	D	511,1	5,61
245	(±)-3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)амід 2-гідроксиметилпіролідин-1-карбонової кислоти	D	523,1	5,19
246	(±)-3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)амід 3-гідроксипіролідин-1-карбонової кислоти	D	509,1	4,75
247	(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)амід дис-ітранс-2,5-диметилпіролідин-1-карбонової кислоти	D	521,1	6,38, 6,28
248	1-ізобутил-1-метил-3-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)сечовина	D	509,1	6,45
249	N-(1-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-ілетиніл}циклопропіл)ацетамід	B	464,0	5,46
250	2-метокси-N-(1-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-ілетиніл}циклопропіл)ацетамід	B	5,76	493,7
251	E-N-(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)пропіонамід	G	474,0	5,53
252	E-N-(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)-2-метоксипропіонамід	G	504,0	5,67
253	E-N-(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)-2-метоксиацетамід	G	489,7	5,52
254	E-N-(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)-2-етоксиацетамід	G	504,0	5,89
255	складний трет-бутиловий ефір (3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)карбамінов ої кислоти	B	496,3	7Д1
256	2-(R)-гідрокси-N-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)пропіонамід	B	468,0	5,04
257	(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)амід циклобутанкарбонов ої кислоти	B	498,0 500,0	6,36
258	N-(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)пропіонамід	B	472,0 474,0	5,86
259	(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)амід циклопропанкарбонов ої кислоти	B	484,0 486,0	6,06
260	N-(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)ізобутирамід	B	486,1 488,1	6,17
261	(±)-N-(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)-2-метоксипропіонамід	B	502,0 504,0	6,00
262	(±)-2-метокси-N-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)пропіонамід	B	482,1	5,73
263	(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)амід 5-оксипіролідин-2R-карбонов ої кислоти	B	507,1	4,73
264	(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)амід E-1-гідроксициклопропанкарбонов ої кислоти	I	482,0	4,65
265	E-2S-гідрокси-N-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)пропіонамід	I	470,1	4,56
266	E-2R-гідрокси-N-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)пропіонамід	I	470,1	4,60
267	E-2-гідрокси-N-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)ацетамід	I	456,1	4,51
268	1-ціанометил-3-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)сечовина	D	478,1	5,26
269	1-дихлобутил-3-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)сечовина	D	492,8	5,90
270	1,1,3-триметил-3-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)сечовина	D	481,1	6,30
271	1-(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}-проп-2-иніл)-1,3,3-триметилсечовина	D	501,1	6,52
272	1-етил-1-(2-гідроксиетил)-3-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)сечовина	D	511,1	5,20
273	(±)-3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)амід 3-диметиламінопіролідин-1-карбонової кислоти	D	536,1	4,40

274	(1-метил-3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)амідморфолін-4-карбонов ої кислоти	D	523,4	5,58
275	(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)амідекзо-6-аміно-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонов ої кислоти	D	520,9	4,28
276	(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)амідекзо-6-гідроксиметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонов ої кислоти	D	535,1	4,98
277	(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)сечовина	D	439,8	4,81
278	E-N-(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)-2-гідроксіацетамід	I	476,0	4,86
279	(1,1-диметил-3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)амідпіперазин-1-карбонов ої кислоти	D	536,1	4,74
280	1-(1,1-диметил-3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)-3-етилсечовина	D	495,3	6,11
281	(1,1-диметил-3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)амідморфолін-4-карбонов ої кислоти	D	537,3	6,02
282	1,3-диметил-1-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)сечовина	D	467,1	5,51
283	N-(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}-1,1-диметилпроп-2-иніл)-2-гідроксіацетамід	B	5,02 5,04	5,74
284	N-(1,1-диметил-3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)-2-гідроксіацетамід	B	482,2	5,46
285	E-1,1-диетил-3-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)сечовина	H	497,1	5,72
286	(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)амідЕ-піролідін-1-карбонов ої кислоти	H	495,1	5,40
287	E-1-етил-3-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)сечовина	H	469,1	4,80
288	(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)амідЕ-морфолін-4-карбонов ої кислоти	H	511,1	4,75
289	(±)-1-етил-1-(2-гідроксіетил)-3-(1-метил-3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)сечовина	D	525,1	5,51
290	(±)-1-етил-3-(1-метил-3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)сечовина	D	481,1	5,68
291	(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)амід4-метилпіперазин-1-карбонов ої кислоти	D	522,3	4,44
292	N-(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)-2-ціаноацетамід	B	483,1	5,73
293	2-ціано-N-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)ацетамід	B	463,1	5,44
294	E-N-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)-2-метилсульфаніацетамід	G	486,3	5,33
295	(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)амідЕ-5-оксотетрагідрофуран-2R-карбонов ої кислоти	G	510,2	5,58
296	E-N-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)метансульфонамід	G	476,0	5,36
297	(±)-5-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-ілетиніл}морфолін-3-он	B	466,1	5,22
298	E-N-(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)-2,3-гідроксипропіонамід	I	490,1	5,06
299	(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)амідЕ-1-гідроксициклопропанкарбонов ої кислоти	I	502,2	5,24
300	E-N-(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)-2-гідроксіізобутирамід	I	504,2	5,24
301	(±)-E-N-(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)-2-гідроксипропіонамід	I	490,0	5,07
302	2R-аміно-N-(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)пропіонамід	A	487,1	4,54
303	2R-аміно-N-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)пропіонамід	A	467,2	4,35
304	(±)-4-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-ілетиніл}оксазолін-2-он		452,2	5,40
305	(±)-E-3,3,3-трифтор-2-гідрокси-N-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)пропіонамід	I	524,1	5,52
306	(±)-E-2-гідрокси-3-метил-N-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)бутирамід	D	498,2	5,49
307	(±)-3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)амід2-метоксиметилпіролідін-1-карбонов ої кислоти	D	557,1	6,42
308	(±)-3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)амід2-гідроксиметилпіролідін-1-карбонов ої кислоти	D	543,2	5,61
309	(±)-1-(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)-3-(1,2-диметилпропіл)сечовина	D	529,2	6,87
310	(±)-1-(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)-3-(1,1-диметилпропіл)сечовина	D	529,2	6,89

311	(±)-1-(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)-3-(1-гідроксиметилпропіл)сечовина	D	531,1	5,41
312	1-(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)-3-(1-етилпропіл)сечовина	D	529,1	6,63
313	(±)-1-втор-бутил-3-(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)сечовина	D	515,1	6,32
314	(±)-1-(1,1-диметилпропіл)-3-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)сечовина	D	509,2	6,60
315	(±)-1-(1-ідроксиметилпропіл)-3-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)сечовина	D	511,2	5,13
316	1-(1-етилпропіл)-3-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)сечовина	D	509,3	6,35
317	(±)-1-втор-бутил-3-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)сечовина	D	495,3	6,07
318	(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)амідазетидин-1-карбонові кислоти	D	479,2	5,46
319	1-(1,2-диметилпропіл)-3-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)сечовина	D	509,2	би, 36
320	(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)амідпіридин-1-карбонові кислоти	D	507,3	6,21
321	(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)амід Е-піридин-2-карбонові кислоти	G	503,3	6,11
322	Е-2-ізопропокси-N-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)ацетамід	G	498,3	5,94
323	Е-N-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)бензолсульфонамід	G	538,1	6,51
324	(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)амід Е-етансульфонові кислоти	G	490,3	5,62
325	(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)амід Е-1 Н-імідазол-4-карбонові кислоти	G	492,3	5,53
326	(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)амід Е-ізоксазол-5-карбонові кислоти	G	493,2	5,41
327	(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)амід Е-піролідін-1-карбонові кислоти	H	515,2	5,77
328	(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)амід Е-морфолін-4-карбонові кислоти	H	531,1	5,20
329	Е-N-(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)-2-метилсульфаніацетамід	G	506,1	5,81
330	(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)амід Е-5-оксотетрагідрофуран-2R-карбонові кислоти	G	530,2	5,44
331	Е-N-(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)-2-циклопропілметоксиацетамід	G	530,2	6,34
332	(±)-Е-N-(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)-2-гідрокси-3-метилбутирамід	I	518,2	5,73
333	Е-N-(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)метансульфонамід	G	496,1	5,72
334	(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)амід Е-2R-гідроксиметилпіролідін-1-карбонові кислоти	H	525,2	4,91
335	(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)амід Е-2S-гідроксиметилпіролідін-1-карбонові кислоти	H	525,2	4,92
336	Е-2-циклопропілметокси-N-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)ацетамід	G	510,3	6,00
337	Е-1-ізопропіл-3-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)сечовина	H	483,2	5,33
338	(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)амідазетидин-1-карбонові кислоти	D	499,2	5,73
339	(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)амідпіперазин-1-карбонові кислоти	D	528,2	4,65
340	2-метокси-N-(3-{7-метокси-4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)ацетамід	B	498,2	5,47
341	N-(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]-7-метоксихіназолін-6-іл}проп-2-иніл)-2-метоксиацетамід	B	518,2	5,76
342	3-(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]-хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)-1-(2-метоксietил)-1-метилсечовина	D	531,2	5,92
343	N-(3-{7-метокси-4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)ацетамід	B	468,2	5,21
344	N-(3-{4-3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]-7-метоксихіназолін-6-іл}проп-2-иніл)ацетамід	B	488,2	5,50
345	1,1-диізопропіл-3-(3-{7-метокси-4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)сечовина	D	553,3	6,79
346	(±)-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)амід2-метилпіридин-1-карбонові кислоти	D	521,3	6,53
347	(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)амід Е-азетидін-23-карбонові кислоти	G	481,3	4,10
348	(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)амід Е-1-аміноциклопропанкарбонові кислоти	G	481,3	4,40

349	Е-2-аміно-N-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)ізобутирамід	G	483,3	4,12
350	(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)амід Е-5-оксопіролідін-2R-карбонов ої кислоти	G	509,2	4,45
351	Е-2R-аміно-N-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)пропіонамід	G	469,3	4,09
352	Е-2S-аміно-N-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)пропіонамід	G	469,3	4,09
353	(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)амід Е-5-оксопіролідін-2R-карбонов ої кислоти	G	509,2	4,42
354	(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)амід Е-ізоксазол-5-карбонов ої кислоти	G	513,0	5,86
355	Е-3-(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)-1,1-диетилсечовина	H	517,2	6,11
356	(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)амід Е-піридин-2-карбонов ої кислоти	G	523,1	6,47
357	N-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)метансульфонамід	B	474,2	5,66
358	N-(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)метансульфонамід	B	494,1	5,93

Таблиця II

Приклад №	Назва	Спосіб	Мас-спектр	RT
359	(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)амід Z-циклопропанкарбонов ої кислоти	J	466,3	4,65
360	Z-N-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)ацетамід	J	440,3	5,56
361	Z-N-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)ізобутирамід	J	468,3	6,75
362	складний метиловий ефір 3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)карбаїнов ої кислоти	B	454,3	5,93
363	складний метиловий ефір (3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)карбаїнов ої кислоти	B	474,2 476,2	6,20
364	складний трет-бутиловий ефір 3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)карбаїнов ої кислоти	B	517,3	7,34
365	складний трет-бутиловий ефір Е-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)карбаїнов ої кислоти	G	498,2	7,01
366	(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)амід 3-метилпіридин-2-карбонов ої кислоти	G	517,2	6,39
367	Е-N-(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)бензолсульфонамід	G	558,2	6,83
368	2-фтор-N-(3-{4-[3-метил-4-(2-метилпіримідин-5-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)ацетамід	B	457,2	4,92
369	[3-метил-4-(2-метилпіримідин-5-ілокси)феніл]-(6-піперидин-4-ілетиніл)хіназолін-4-іл)амін	A	451,5	4,09
370	2-метокси-N-(3-{4-[3-метил-4-(2-метилпіримідин-5-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)ацетамід	B	469,3	4,86
371	Е-2-метокси-N-(3-{4-[3-метил-4-(2-метилпіримідин-5-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)ацетамід	G	471,3	4,71
372	2-метокси-N-(3-{4-[3-метил-4-(піримідин-5-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)ацетамід	B	455,4	4,79
373	N-(3-{4-[3-метил-4-(піримідин-5-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)ізобутирамід	B	453,1	5,16
374	(3-{4-[3-метил-4-(піримідин-5-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)амід 3-метилізоксазол-5-карбонов ої кислоти	B	492,1	5,27
375	N-(3-{4-[3-метил-4-(піримідин-5-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)метансульфонамід	B	461,1	4,92
376	(±)-[3-метил-4-(піримідин-5-ілокси)феніл]-(6-піперидин-3-ілетиніл)хіназолін-4-іл)амін	A	437,2	4,016
377	2-метокси-N-метил-N-(3-{4-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)ацетамід	B	468,3	5,52
378	Е-N-(3-{4-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)ацетамід	G	426,2	5,02
379	Е-2-метокси-N-(3-{4-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)ацетамід	G	456,2	5,27
380	складний метиловий ефір Е-(3-{4-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)карбаїнов ої кислоти	G	442,3	5,60
381	Е-N-(3-{4-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)метансульфонамід	G	462,0	5,29
382	(3-{4-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)амід Е-циклопропанкарбонов ої кислоти	G	452,2	5,48
383	(3-{4-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)амід Е-піридин-2-карбонов ої кислоти	G	489,1	6,15
384	Е-1-етил-3-(3-{4-[3-метил-4-(піридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-	H	455,3	5,16

	іл}аліл}сечовина			
--	------------------	--	--	--

Застосовуючи способи від А до J включно і відповідні початкові матеріали (одержані по відомих методиках), можна одержати наступні сполуки, які є частиною даного винаходу:

Z-2-метокси-N-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)ацетамід;
E-2-(2-фторетокси)-N-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)ацетамід;
Z-N-(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)-2-фторацетамід;
2-гідрокси-N-(1-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-ілетиніл}циклопропіл)ацетамід;
E-2-метокси-N-(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)ізобутирамід;
1-етил-3-(1-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-ілетиніл}циклопропіл)сечовина;
1-етил-3-(1-(2-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}етил)циклопропіл)сечовина;
(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)амід 3-метоксиазетидин-1-карбонової кислоти;
N-(3-{7-(2-метоксиетокси)-4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)ацетамід;
(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)амід E-1-метоксициклопропанкарбонової кислоти;
N-(3-{4-[3-метил-4-(2-метилпіримідин-5-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)ацетамід;
(±)-E-1-(2-фторетил)-3-(1-метил-3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)сечовина;
E-N-[1-(2-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}вініл)циклопропіл]метансульфонамід;
(±)-(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)амід E-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти;
(3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)амід E-морфолін-4-карбонової кислоти;
N-[1-(2-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}етил)циклопропіл]метансульфонамід;
(±)-(3-{4-[3-хлор-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}аліл)амід E-тетрагідрофуран-2-карбонової кислоти;
(±)-(1-метил-3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)амід етансульфонової кислоти;
(±)-(1-метил-3-{4-[3-метил-4-(6-метилпіридин-3-ілокси)феніламіно]хіназолін-6-іл}проп-2-иніл)амід піридин-2-карбонової кислоти;
і фармацевтично прийнятні солі, сольвати і проліки згаданих вище сполук.