



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК  
*C07D 239/94* (2006.01)  
*C07D 401/12* (2006.01)  
*C07D 413/12* (2006.01)  
*C07D 498/04* (2006.01)  
*C07D 498/08* (2006.01)  
*C07D 413/14* (2006.01)  
*C07D 417/14* (2006.01)  
*A61K 31/517* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: **2006103493/04**, **10.08.2004**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
**10.08.2004**

(30) Конвенционный приоритет:  
**14.08.2003 US 10/642,440**  
**10.03.2004 US 60/551,718**

(43) Дата публикации заявки: **20.09.2007**

(45) Опубликовано: **27.03.2009 Бюл. № 9**

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **RU 2174977 C2**, **20.10.2001**. **RU 2153495 C2**, **27.07.2000**. **WO 99/06378 A1**, **11.02.1999**. **WO 96/15118 A1**, **23.05.1996**.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: **14.03.2006**

(86) Заявка РСТ:  
**US 2004/026235 (10.08.2004)**

(87) Публикация РСТ:  
**WO 2005/016346 (24.02.2005)**

Адрес для переписки:  
**107061, Москва, Преображенская площадь, 6,**  
**Фирма патентных поверенных ООО "ИННОТЭК",**  
**пат.пов. Т.А.Вахниной, рег.№ 122**

(72) Автор(ы):  
**УОЛЛАС Элай (US),**  
**ТОПАЛОВ Джордж (US),**  
**ЛИССИКАТОС Джозеф (US),**  
**БАКМЕЛТЕР Александр (US),**  
**ЧАО Чжань (US)**

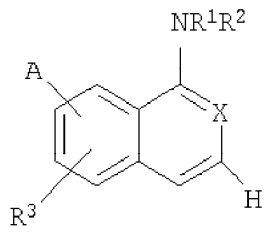
(73) Патентообладатель(и):  
**ЭРРЕЙ БАЙОФАРМА ИНК. (US)**

## (54) АНАЛОГИ ХИНАЗОЛИНА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ РЕЦЕПТОРНЫХ ТИРОЗИНКИНАЗ

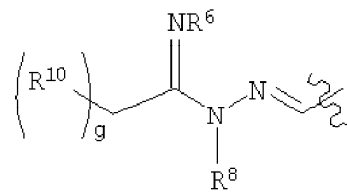
(57) Реферат:

Настоящее изобретение предлагает аналоги хиназолина формулы I, где А связан по меньшей мере с одним из атомов углерода в положении 6 или 7 бициклического кольца; Х представляет собой N. А представляет собой группу Q или Z, включая таутомерную форму группы Z, где Q и Z имеют формулы, приведенные ниже, в которых символы и радикалы имеют значения, указанные в п.1 формулы изобретения. R<sup>1</sup> представляет собой фенил, замещенный -(G)<sub>n</sub>OAr или -O(G)<sub>n</sub>Ar, и где фенил необязательно замещен галогеном или C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкилом; где G представляет

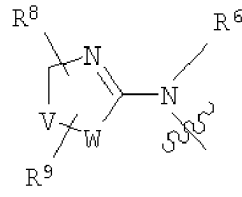
собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкилен, n равно 0 или 1, и Ar представляет собой фенил, или пиридил, или тиазолил, где Ar необязательно замещен 1-2 заместителями, выбранными из галогена или C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкила; R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> представляют собой H. Соединения формулы I являются ингибиторами рецепторных тирозинкиназ типа 1. Изобретение включает в себя также способ лечения гиперпролиферативных заболеваний, таких как рак, применение соединений формулы I в производстве лекарственных средств и фармацевтическую композицию на основе этих соединений. 5 н. и 9 з.п. ф-лы, 6 ил.



I



Q



Z

RU 2350605 C2

RU 2350605 C2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,  
PATENTS AND TRADEMARKS

- (51) Int. Cl.  
**C07D 239/94** (2006.01)  
**C07D 401/12** (2006.01)  
**C07D 413/12** (2006.01)  
**C07D 498/04** (2006.01)  
**C07D 498/08** (2006.01)  
**C07D 413/14** (2006.01)  
**C07D 417/14** (2006.01)  
**A61K 31/517** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

- (21), (22) Application: **2006103493/04, 10.08.2004**  
 (24) Effective date for property rights: **10.08.2004**  
 (30) Priority:  
**14.08.2003 US 10/642,440**  
**10.03.2004 US 60/551,718**  
 (43) Application published: **20.09.2007**  
 (45) Date of publication: **27.03.2009 Bull. 9**  
 (85) Commencement of national phase: **14.03.2006**  
 (86) PCT application:  
**US 2004/026235 (10.08.2004)**  
 (87) PCT publication:  
**WO 2005/016346 (24.02.2005)**

Mail address:  
**107061, Moskva, Preobrazhenskaja ploshchad',**  
**6, Firma patentnykh poverennykh OOO**  
**"INNOTEhK", pat.pov. T.A.Vakhninoj, reg.№ 122**

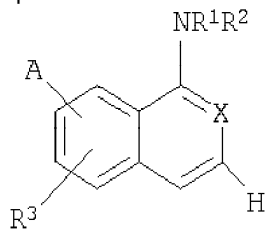
- (72) Inventor(s):  
**UOLLAS Ehlaj (US),**  
**TOPALOV Dzhordzh (US),**  
**LISSIKATOS Dzhozef (US),**  
**BAKMELTER Aleksandr (US),**  
**ChAO Chzhan' (US)**  
 (73) Proprietor(s):  
**EhrREJ BAJOFARMA INK. (US)**

RU 2 350 605 C2

RU 2 350 605 C2

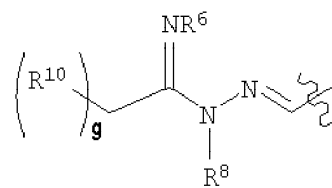
(54) **ANALOGUES OF QUINAZOLINE AS INHIBITORS OF RECEPTOR TYROSINE KINASES**

(57) Abstract:  
 FIELD: medicine.  
 SUBSTANCE: invention offers analogues of quinazoline of the formula I

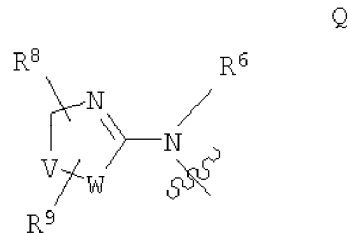


I,

where A is bound at least with one of atoms of carbon in position 6 or 7 of the dicyclic ring; X represents N. A represents the group Q



or Z



Q including tautomeric

Z,

group Z form where Q and Z, have the formulas resulted more low in which symbols and radicals, have the value specified in item 1 of the formula of the invention. R<sup>1</sup> represents phenyl, substituted -(G)<sub>n</sub>OAr or -O(G)<sub>n</sub>Ar and where phenyl is unessentially replaced by halogen or C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>alkyl;

where G represents C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylene, n is peer 0 or 1. And Ar represents phenyl either pyridyl or thiazolyl where Ar is unessentially substituted by 1-2 substituents chosen from halogen or C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>alkyl; R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> represent N. The bonds of the formula I are inhibitors of the receptor tyrosine kinases of type 1. The invention includes also a way of treatment of

hyperproliferative diseases, such as a cancer, application of bonds of the formula 1 in manufacture of medical products and pharmaceutical composition on the basis of these bonds.

EFFECT: rising of efficiency of a composition and the method of treatment.

14 cl, 6 dwg, 63 ex

R U 2 3 5 0 6 0 5 C 2

R U 2 3 5 0 6 0 5 C 2

Текст описания приведен в факсимильном виде.

Данная заявка является частичным продолжением заявки на патент США с регистрационным № 10/642440, зарегистрированной 14 августа 2003, и заявляет приоритет предварительной заявки на патент США № 60/551718, зарегистрированной 10 марта 2004, каждая из которых конкретно включена здесь в качестве ссылки во всей ее полноте.

## УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Данное изобретение относится к новым ингибиторам рецепторных тирозинкиназ типа I и родственных киназ, фармацевтическим композициям, содержащим ингибиторы, и способам получения этих ингибиторов. Ингибиторы являются применимыми для лечения гиперпролиферативных заболеваний, таких как рак и воспаление, у млекопитающих, особенно в людей.

## ОПИСАНИЕ ПРЕДШЕСТВУЮЩЕГО УРОВНЯ ТЕХНИКИ

Семейство рецепторных тирозинкиназ типа I состоит из четырех близко родственных рецепторов: EGFR (ErbB1 или HER1), ErbB2 (HER2), ErbB3 (HER3) и ErbB4 (HER4) (Reviewed in Riese and Stern, Bioassays (1998) 20:41-48, Olayioye et al., EMBO Journal (2000) 19:3159-3167 and Schlessinger, Cell (2002) 110:669-672). Они являются проходящими через мембрану один раз гликопротеиновыми рецепторами, содержащими внеклеточную область связывания лиганда и внутриклеточный домен передачи сигнала. Кроме того, все рецепторы содержат внутриклеточный активный домен тирозинкиназы, за исключением ErbB3, домен киназы которого не проявляет ферментативную активность. Эти рецепторы передают внеклеточные сигналы через цитозоль к ядру при активации. Процесс активации инициируется связыванием лиганда с внеклеточным доменом рецептора одним из ряда различных гормонов. При связывании лиганда индуцируется гомо- или гетеродимеризация, которая приводит к активации доменов тирозинкиназ и фосфорилированию тирозинов на внутриклеточных доменах передачи сигналов. Так как никакой известный лиганд для ErbB2 не был описан и у ErbB3 отсутствует активный домен киназы, эти рецепторы должны гетеродимеризоваться, чтобы вызвать ответную реакцию. Фосфотирозины затем рекрутируют необходимые кофакторы для инициации нескольких

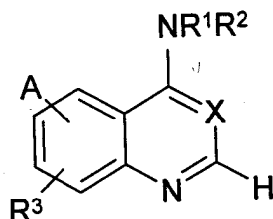
различных каскадов передачи сигналов, в том числе пути *ras/raf/MEK/MARK* и *R13K/AKT*. Индуцированный точный сигнал будет зависеть от того, какие лиганды присутствуют, поскольку внутриклеточные домены передачи сигналов различаются в зависимости от того, какие пути активируются. Эти пути передачи сигналов приводят как к пролиферации клеток, так и выживанию клеток посредством ингибирования апоптоза.

Несколько исследователей показали роль EGFR и ErbB2 в развитии рака (Reviewed in Salomon, et al., Crit. Rev. Oncol. Hematol. (1995) 19:183-232, Klapper, et al., Adv. Cancer Res. (2000) 77, 25-79 and Hynes and Stern, Biochim. Biophys. Acta (1994) 1198:165-184). Плоскоклеточные карциномы головы и шеи и легких экспрессируют высокие уровни EGFR. Кроме того, конститутивно активный EGFR обнаружен при глиомах, раке молочной железы и раке легких. Сверхэкспрессия ErbB2 имеет место приблизительно при 30% всех раковых заболеваний молочной железы. Участие его предполагают также в других раковых заболеваниях человека, включая рак толстой кишки, яичников, мочевого пузыря, желудка, пищевода, легких, матки и простаты. Сверхэкспрессия ErbB2 коррелировала также с плохим прогнозом при раковом заболевании человека, включая появление метастазов и ранний рецидив.

Семейство рецепторных тирозинкиназ типа I было активной областью противораковых исследований (Reviewed in Mendelsohn and Baselga, Oncogene (2000) 19:6550-6565 and Normanno et al., Endocrine-Related Cancer (2003) 10:1-21). Несколько ингибиторов пути передачи сигнала EGFR и ErbB2 показали клиническую эффективность при лечении рака. Герцептин, гуманизированная версия моноклонального антитела против ErbB2, был одобрен для применения при раке молочной железы в Соединенных Штатах в 1998. Иресса и тарцева являются ингибиторами (в виде небольших молекул) EGFR, которые, как предполагается, являются коммерчески доступными. Кроме того, несколько других антител и небольших молекул, которые «нацелены» на прерывание путей передачи сигналов рецепторной тирозинкиназы типа I, находятся в процессе клинической и предклинической разработки. Например, IMC-225, который является гуманизированным антителом против внеклеточного домена EGFR, продемонстрировал эффективность и, вероятно, будет одобрен.

## СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Данное изобретение предлагает соединения, способы получения этих соединений и фармацевтические композиции, содержащие соединения, которые ингибируют рецепторные тирозинкиназы типа I. Такие соединения, обычно называемые аналогами хиназолина, имеют применение в качестве терапевтических агентов для заболеваний, которые можно лечить ингибированием рецепторных тирозинкиназ типа I. Они могут также действовать в качестве ингибиторов серин-, треонинкиназ и киназ с двойной специфичностью. В общем, изобретение относится к производным хиназолина общей формулы I:



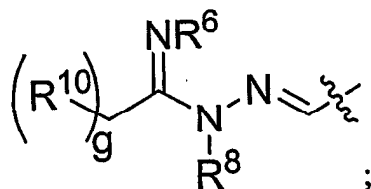
Формула (I)

где A связан по меньшей мере с одним из атомов углерода в положениях 5, 6, 7 или 8 бициклического кольца, и где бициклическое кольцо не замещено или замещено одной или двумя независимыми группами R<sup>3</sup>;

X представляет собой N, CH, CF или C-CN;

A представляет собой Q или Z;

Q представляет собой



R<sup>1</sup> представляет собой замещенный или незамещенный, моноциклический или бициклический арильный или гетероарильный остаток;

R<sup>2</sup> представляет собой H или замещенный или незамещенный C<sub>1</sub>-алкил, аллил, замещенный бензил;

R<sup>3</sup> представляет собой водород, галоген, циано, нитро, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-алкинил, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкил, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкилалкил, арил, арилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероцикл, частично ненасыщенный гетероцикл, гетероциклалкил, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>4</sup>, -C(O)R<sup>6</sup>, -C(O)OR<sup>6</sup>, -OC(O)R<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)OR<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>6</sup>, -C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>R<sup>6</sup>,

$\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^6$ ,  $-\text{OR}^6$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^5$  или  $\text{SR}^6$ , где указанный алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, арилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероциклил, частично ненасыщенный гетероциклил и гетероциклилалкил необязательно замещен одной-пятью группами, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо, галогена,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$ -алкила,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_{10}$ -алкенила,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_{10}$ -алкинила,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_{10}$ -циклоалкила,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_{10}$ -циклоалкилалкила, циано, нитро, трифторметила, дифторметокси, трифторметокси, азидо,  $-\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^5$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^4$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$ ,  $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ ,  $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{CR}^6$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^6$ ,  $-\text{NR}^4\text{R}^6$ ,  $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^6$ ,  $-\text{NR}^4\text{C}(\text{NCN})\text{NR}^4\text{R}^6$ ,  $-\text{OR}^6$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^5$ , арила, арилалкила, гетероарила, гетероарилалкила, гетероциклила и гетероциклилалкила;

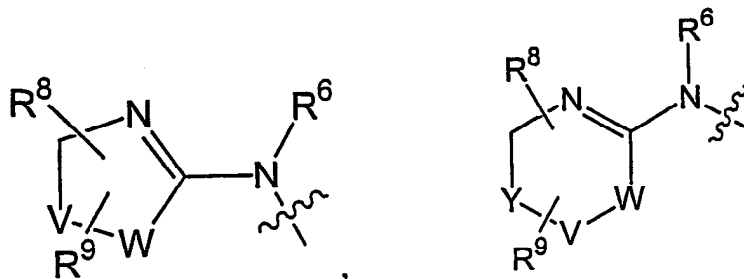
$\text{R}^{10}$  представляет собой водород, галоген, циано, нитро,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$ -алкил,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_{10}$ -алкенил,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_{10}$ -алкинил,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_{10}$ -циклоалкил,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_{10}$ -циклоалкилалкил, арил, арилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, частично ненасыщенный гетероциклил,  $-\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^5$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^4$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$ ,  $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ ,  $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^6$ ,  $-\text{NR}^4\text{R}^6$ ,  $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^6$ ,  $-\text{OR}^6$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^5$  или  $\text{SR}^6$ , где указанный алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил или частично ненасыщенный гетероциклил необязательно замещен одной-пятью группами, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо, галогена,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$ -алкила,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_{10}$ -алкенила,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_{10}$ -алкинила,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_{10}$ -циклоалкила,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_{10}$ -циклоалкилалкила, циано, нитро, трифторметила, дифторметокси, трифторметокси, азидо,  $-\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^5$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^4$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$ ,  $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ ,  $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{CR}^6$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^6$ ,  $-\text{NR}^4\text{R}^6$ ,  $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^6$ ,  $-\text{NR}^4\text{C}(\text{NCN})\text{NR}^4\text{R}^6$ ,  $-\text{OR}^6$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^5$ , арила, арилалкила, гетероарила, гетероарилалкила, гетероциклила и гетероциклилалкила; где  $g$  равно 1-3, и  $\text{R}^{10}$  могут быть одинаковыми или разными;

или одна или несколько из указанных групп  $\text{R}^{10}$  могут быть независимо соединены вместе с атомами, к которым они присоединены, с замыканием 3-10-членного циклоалкильного кольца или гетероциклоалкильного кольца, необязательно содержащего один или несколько дополнительных гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, S, SO,  $\text{SO}_2$  и  $\text{NR}^6$ , где каждый атом углерода кольца необязательно замещен одной-тремя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$ -алкила,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_{10}$ -алкенила,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_{10}$ -алкинила,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_{10}$ -циклоалкила,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_{10}$ -циклоалкилалкила, циано, нитро, трифторметила, дифторметокси,

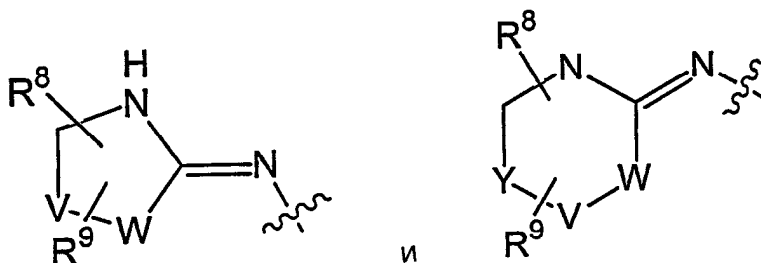


трифторметокси, азидо, арила,  $OR^8$ ,  $NR^6R^8$ ,  $SR^6$ , гетероарила, арилалкила, гетероарилалкила, гетероциклила и гетероциклилалкила, при условии, что указанное кольцо не содержит два соседних атома O или два соседних атома S;

Z представляет собой



где, когда  $R^6$  представляет собой H, то Z дополнительно включает в себя



и где Z включает в себя одну или несколько групп  $R^8$  или  $R^9$ , где указанные группы  $R^8$  и  $R^9$  могут быть связаны с одним и тем же или разными атомами;

W и V независимо выбраны из группы, состоящей из  $CR^7R^8$ ,  $CR^8R^9$ , O,  $NR^6$ , S, SO и  $SO_2$ ;

Y выбран из группы, состоящей из S, SO,  $SO_2$ ,  $CR^7CR^8$  и  $CR^8R^9$ , при условии, что

если W представляет собой O,  $NR^6$ , S, SO или  $SO_2$ , то V представляет собой  $CR^8R^9$ , и

если V представляет собой O,  $NR^6$ , S, SO или  $SO_2$ , то каждый из W и Y представляет собой  $CR^8R^9$ ,

$R^4$  представляет собой H или  $C_{1-6}$ -алкил;

$R^5$  представляет собой трифторметил,  $C_1$ - $C_{10}$ -алкил,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкил, арил, арилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил или частично ненасыщенный гетероцикл, где указанный алкил, циклоалкил, арил, арилалкил, гетероарил, гетероарилалкил,

гетероциклил, частично ненасыщенный гетероциклил и гетероциклилалкил  
 необязательно замещен одной-пятью группами, независимо выбранными из  
 группы, состоящей из оксо, галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-  
 алкинила, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкила, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкилалкила, циано, нитро, OR<sup>6</sup>,  
 NR<sup>4</sup>R<sup>6</sup>, SR<sup>6</sup>, трифторметила, дифторметокси, трифторметокси, азидо, арила,  
 гетероарила, арилалкила, гетероарилалкила, гетероциклила и  
 гетероциклилалкила;

R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> независимо выбраны из группы, состоящей из водорода,  
 трифторметила, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкила, (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкила, арила,  
 арилалкила, гетероарила, гетероарилалкила, гетероциклила, частично  
 ненасыщенного гетероциклила и гетероциклилалкила, где указанный алкил,  
 циклоалкил, арил, арилалкил, гетероарил, гетероциклил, частично  
 ненасыщенный гетероциклил и гетероциклилалкил необязательно замещен  
 одной-пятью группами, независимо выбранными из группы, состоящей из  
 оксо, галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-алкинила, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-  
 циклоалкила, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкилалкила, циано, нитро, OR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>8</sup>, SR<sup>6</sup>,  
 трифторметила, дифторметокси, трифторметокси, азидо, арила,  
 гетероарила, арилалкила, гетероарилалкила, гетероциклила, частично  
 ненасыщенного гетероциклила и гетероциклилалкила;

R<sup>7</sup> представляет собой водород, галоген, циано, нитро, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкил,  
 C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-алкинил, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкил, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкилалкил,  
 арил, арилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероциклил,  
 гетероциклилалкил, частично ненасыщенный гетероциклил, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -  
 SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>4</sup>, C(O)R<sup>6</sup>, -C(O)OR<sup>6</sup>, -OC(O)R<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)OR<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>6</sup>, -  
 C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>6</sup>, -OR<sup>6</sup>, -S(O)R<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup> или SR<sup>6</sup>, где  
 указанный алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил,  
 гетероциклил и частично ненасыщенный гетероциклил необязательно  
 замещен одной-пятью группами, независимо выбранными из группы,  
 состоящей из оксо, галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-  
 алкинила, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкила, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкилалкила, циано, нитро,  
 трифторметила, дифторметокси, трифторметокси, азидо, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -  
 SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>4</sup>, -C(O)R<sup>6</sup>, -C(O)OR<sup>6</sup>, -OC(O)R<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)OR<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)CR<sup>6</sup>, -  
 C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>C(NCN)NR<sup>4</sup>R<sup>6</sup>, -OR<sup>6</sup>, -S(O)R<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>,  
 арила, арилалкила, гетероарила, гетероарилалкила, гетероциклила,  
 частично ненасыщенного гетероциклила и гетероциклилалкила;

или R<sup>4</sup> и R<sup>6</sup> вместе с атомами, к которым они присоединены, могут  
 быть независимо соединены с замыканием 3-10-членного циклоалкильного

кольца или гетероциклоалкильного кольца, необязательно содержащего один или несколько дополнительных гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, S, SO, SO<sub>2</sub> и NR<sup>6</sup>, где каждый атом углерода кольца  
5 необязательно замещен одной-тремя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-алкинила, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкила, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкилалкила, циано, нитро,  
10 трифторметила, дифторметокси, трифторметокси, азидо, арила, OR<sup>8</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>8</sup>, SR<sup>6</sup>, гетероарила, арилалкила, гетероарилалкила, гетероциклила, частично ненасыщенного гетероциклила и гетероциклилалкила; при условии, что указанное кольцо не содержит два соседних атома O или два соседних атома  
15 S;

или R<sup>6</sup> и R<sup>8</sup> вместе с атомами, к которым они присоединены, могут быть независимо соединены с замыканием 3-10-членного циклоалкильного кольца или гетероциклоалкильного кольца, необязательно содержащего один  
20 или несколько дополнительных гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, S, SO, SO<sub>2</sub> и NR<sup>6</sup>, где каждый атом углерода кольца необязательно замещен одной-тремя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-алкинила, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкила, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкилалкила, циано, нитро,  
25 трифторметила, дифторметокси, трифторметокси, азидо, арила, OR<sup>8</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>8</sup>, SR<sup>6</sup>, гетероарила, арилалкила, гетероарилалкила, гетероциклила, частично ненасыщенного гетероциклила и гетероциклилалкила; при условии, что указанное кольцо не содержит два соседних атома O или два соседних атома  
30 S;

или R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> вместе с атомами, к которым они присоединены, могут быть независимо соединены с замыканием 3-10-членного циклоалкильного кольца или гетероциклоалкильного кольца, необязательно содержащего один  
35 или несколько дополнительных гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, S, SO, SO<sub>2</sub> и NR<sup>6</sup>, где каждый атом углерода кольца необязательно замещен одной-тремя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-алкинила, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкила, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкилалкила, циано, нитро,  
40 трифторметила, дифторметокси, трифторметокси, азидо, арила, OR<sup>8</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>8</sup>, SR<sup>6</sup>, гетероарила, арилалкила, гетероарилалкила, гетероциклила, частично ненасыщенного гетероциклила и гетероциклилалкила; при условии, что указанное кольцо не содержит два соседних атома O или два соседних атома  
45 S;  
50 S;

или  $R^8$  и  $R^9$  вместе с атомами, к которым они присоединены, могут быть независимо соединены с замыканием 3-10-членного циклоалкильного кольца или гетероциклоалкильного кольца, необязательно содержащего один или несколько дополнительных гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, S, SO, SO<sub>2</sub> и NR<sup>6</sup>, где каждый атом углерода кольца может быть необязательно замещен одной-тремя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-алкинила, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкила, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкилалкила, циано, нитро, трифторметила, дифторметокси, трифторметокси, азидо, арила, OR<sup>8</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>8</sup>, SR<sup>6</sup>, гетероарила, арилалкила, гетероарилалкила, гетероциклила, частично ненасыщенного гетероциклила и гетероциклилалкила; при условии, что указанное кольцо не содержит два соседних атома O или два соседних атома S;

или  $R^6$  и  $R^{10}$  вместе с атомами, к которым они присоединены, могут быть независимо соединены с замыканием 3-10-членного циклоалкильного кольца или гетероциклоалкильного кольца, необязательно содержащего один или несколько дополнительных гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, S, SO, SO<sub>2</sub> и NR<sup>6</sup>, где каждый атом углерода кольца необязательно может быть замещен одной-тремя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-алкинила, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкила, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкилалкила, циано, нитро, трифторметила, дифторметокси, трифторметокси, азидо, арила, OR<sup>8</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>8</sup>, SR<sup>6</sup>, гетероарила, арилалкила, гетероарилалкила, гетероциклила, частично ненасыщенного гетероциклила и гетероциклилалкила; при условии, что указанное кольцо не содержит два соседних атома O или два соседних атома S;

или  $R^8$  и  $R^{10}$  вместе с атомами, к которым они присоединены, могут быть независимо соединены с замыканием 3-10-членного циклоалкильного кольца или гетероциклоалкильного кольца, необязательно содержащего один или несколько дополнительных гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, S, SO, SO<sub>2</sub> и NR<sup>6</sup>, где каждый атом углерода кольца необязательно замещен одной-тремя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-алкинила, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкила, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкилалкила, циано, нитро, трифторметила, дифторметокси, трифторметокси, азидо, арила, OR<sup>8</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>8</sup>, SR<sup>6</sup>, гетероарила, арилалкила, гетероарилалкила, гетероциклила, частично ненасыщенного гетероциклила и гетероциклилалкила; при условии, что

указанное кольцо не содержит два соседних атома O или два соседних атома S.

Изобретение может также относиться к фармацевтически приемлемым пролекарствам, фармацевтически активным метаболитам и фармацевтически приемлемым солям соединения общей формулы I. Описаны также способы получения соединений формулы I.

В следующем аспекте настоящее изобретение предлагает соединения, которые ингибируют активность рецепторных тирозинкиназ типа I, таких как EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, VEGFR2, Flt3 и FGFR, включающие в себя соединения формулы I.

В следующем аспекте настоящее изобретение предлагает способ лечения заболеваний или медицинских состояний, опосредуемых рецепторными тирозинкиназами типа I, который включает введение теплокровному животному эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или расщепляемого *in vivo* пролекарства.

В следующем аспекте настоящее изобретение предлагает способ ингибирования продуцирования рецепторных киназ типа I, который включает введение теплокровному животному эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или расщепляемого *in vivo* пролекарства.

В следующем аспекте настоящее изобретение предлагает способ обеспечения ингибирующего действия для рецепторных киназ типа I, включающий введение теплокровному животному эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или расщепляемого *in vivo* пролекарства.

В следующем аспекте настоящее изобретение предлагает лечение или профилактику состояния, опосредуемого рецепторной киназой типа I, включающее введение количества соединения, эффективного для лечения или профилактики состояния, опосредуемого рецепторной киназой типа I, или фармацевтической композиции, включающей в себя указанное соединение, человеку или животному, нуждающемуся в этом, где указанное соединение является соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или расщепляемого *in vivo* пролекарства. Состояние, опосредуемое рецепторной киназой типа I, которое можно лечить в соответствии со способами данного изобретения, включает гиперпролиферативные нарушения, такие как рак головы и шеи, легких,

молочной железы, толстой кишки, яичников, мочевого пузыря, желудка, почек, кожи, поджелудочной железы, лейкозов, лимфом, рака пищевода, матки или простаты, среди других типов гиперпролиферативных нарушений.

5 Соединения формулы I можно применять подходящим образом в комбинации с другими известными терапевтическими агентами.

10 Изобретение относится также к фармацевтическим композициям, включающим в себя эффективное количество агента, выбранного из соединений формулы I или их фармацевтически приемлемых пролекарств, фармацевтически приемлемых метаболитов или фармацевтически приемлемых солей.

15 Дополнительные преимущества и новые признаки данного изобретения будут изложены частично в приведенном ниже описании и частично станут очевидны специалистам в данной области при рассмотрении следующего описания или могут быть познаны при практическом применении изобретения. Преимущества настоящего изобретения можно осознать и постичь при помощи средств, комбинаций, композиций и способов, конкретно указанных в прилагаемой формуле изобретения.

#### 25 КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

Прилагаемый графический материал, который включен здесь и образует часть описания, иллюстрирует неограничивающие варианты осуществления настоящего изобретения и вместе с описанием служит для объяснения принципов изобретения.

30 На фиг. 1 показана схема реакций для получения иминоамидинов.

На фиг. 2 показана другая схема реакций для получения иминоамидинов.

35 На фиг. 3 показана другая схема реакций для получения иминоамидинов.

40 На фиг. 4 показана другая схема реакций для получения иминоамидинов.

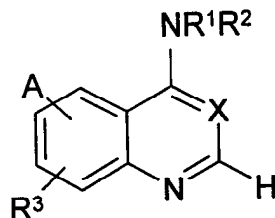
На фиг. 5 показана схема реакций для получения оксазолинов.

На фиг. 6 показана другая схема реакций для получения оксазолинов.

#### 45 ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Соединения формулы I настоящего изобретения являются применимыми для ингибирования рецепторных тирозинкиназ типа I, таких как EGFR (HER1), ErbB2 (HER2), ErbB3 (HER3), ErbB4 (HER4), VEGFR2, Flt3 и FGFR. Такие соединения формулы I могут быть также применимыми в

качестве ингибиторов серин-, треонинкиназ и киназ с двойной специфичностью, таких как Raf, MEK и p38. Такие соединения имеют применение в качестве терапевтических агентов для заболеваний, которые можно лечить ингибированием пути передачи сигналов с участием рецепторных тирозинкиназ типа I и путей передачи сигналов с участием серин-, треонинкиназ и киназ с двойной специфичностью. В общем, изобретение относится к соединениям общей формулы I:

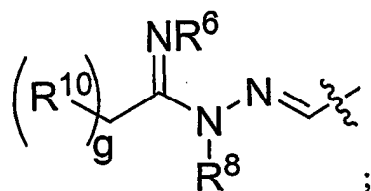


где А связан по меньшей мере с одним из атомов углерода в положениях 5, 6, 7 или 8 бициклического кольца, и где бициклическое кольцо не замещено или замещено одной или двумя независимыми группами R<sup>3</sup>;

X представляет собой N, CH, CF или C-CN;

A представляет собой Q или Z;

Q представляет собой



R<sup>1</sup> представляет собой замещенный или незамещенный, моноциклический или бициклический арильный или гетероарильный остаток;

R<sup>2</sup> представляет собой H или замещенный или незамещенный C<sub>1</sub>-алкил;

R<sup>3</sup> представляет собой водород, галоген, циано, нитро, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-алкинил, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкил, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкилалкил, арил, арилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероцикллил, частично ненасыщенный гетероцикллил, гетероциклилалкил, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>4</sup>, -C(O)R<sup>6</sup>, -C(O)OR<sup>6</sup>, -OC(O)R<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)OR<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>6</sup>, -C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>6</sup>, -OR<sup>6</sup>, -S(O)R<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup> или SR<sup>6</sup>, где указанный алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, арилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероцикллил, частично ненасыщенный гетероцикллил и гетероциклилалкил необязательно замещен одной-пятью группами,

независимо выбранными из группы, состоящей из оксо, галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-алкинила, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкила, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкилалкила, циано, нитро, трифторметила, дифторметокси, трифторметокси, азидо, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>4</sup>, -C(O)R<sup>6</sup>, -C(O)OR<sup>6</sup>, -OC(O)R<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)OR<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)CR<sup>6</sup>, -C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>C(NCN)NR<sup>4</sup>R<sup>6</sup>, -OR<sup>6</sup>, -S(O)R<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, арила, арилалкила, гетероарила, гетероарилалкила, гетероциклила и гетероциклилалкила;

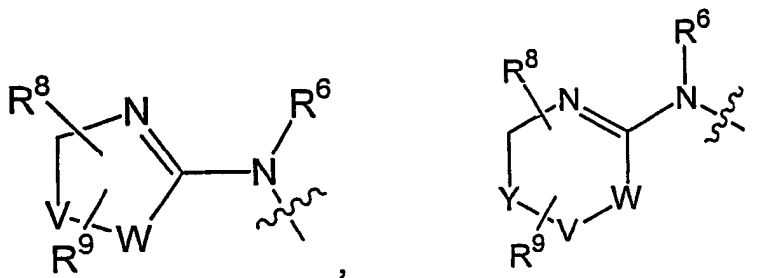
R<sup>10</sup> представляет собой водород, галоген, циано, нитро, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-алкинил, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкил, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкилалкил, арил, арилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, частично ненасыщенный гетероциклил, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>4</sup>, -C(O)R<sup>6</sup>, -C(O)OR<sup>6</sup>, -OC(O)R<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)OR<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>6</sup>, -C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>6</sup>, -OR<sup>6</sup>, -S(O)R<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup> или SR<sup>6</sup>, где указанный алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил или частично ненасыщенный гетероциклил необязательно замещен одной-пятью группами, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо, галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-алкинила, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкила, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкилалкила, циано, нитро, трифторметила, дифторметокси, трифторметокси, азидо, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>4</sup>, -C(O)R<sup>6</sup>, -C(O)OR<sup>6</sup>, -OC(O)R<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)OR<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)CR<sup>6</sup>, -C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>C(NCN)NR<sup>4</sup>R<sup>6</sup>, -OR<sup>6</sup>, -S(O)R<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, арила, арилалкила, гетероарила, гетероарилалкила, гетероциклила и гетероциклилалкила; где g равно 1-3, и R<sup>10</sup> могут быть одинаковыми или разными;

или одна или несколько из указанных групп R<sup>10</sup> могут быть независимо соединены вместе с атомами, к которым они присоединены, с замыканием 3-10-членного циклоалкильного кольца или гетероциклоалкильного кольца, необязательно содержащего один или несколько дополнительных гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, S, SO, SO<sub>2</sub> и NR<sup>6</sup>, где каждый атом углерода кольца необязательно замещен одной-тремя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-алкинила, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкила, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкилалкила, циано, нитро, трифторметила, дифторметокси, трифторметокси, азидо, арила, OR<sup>8</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>8</sup>, SR<sup>6</sup>, гетероарила, арилалкила, гетероарилалкила, гетероциклила и гетероциклилалкила, при условии, что указанное кольцо не содержит два соседних атома O или два соседних атома S;



Z представляет собой

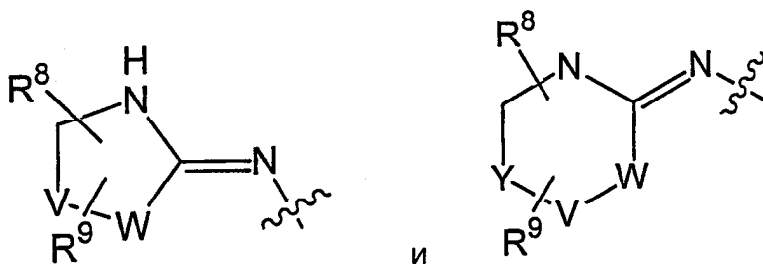
5



10

где, когда R<sup>6</sup> представляет собой H, то Z дополнительно включает в себя

15



20

и где Z включает в себя одну или несколько групп R<sup>8</sup> или R<sup>9</sup>, где указанные группы R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> могут быть связаны с одним и тем же или разными атомами;

25

W и V независимо выбраны из группы, состоящей из CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, O, NR<sup>6</sup>, S, SO и SO<sub>2</sub>, и Y выбран из группы, состоящей из S, SO, SO<sub>2</sub>, CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> и CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, при условии, что

30

если W представляет собой IR<sup>6</sup>, S, SO или SO<sub>2</sub>, то V представляет собой CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, и

35

если V представляет собой O, NR<sup>6</sup>, S, SO или SO<sub>2</sub>, то каждый из W и Y представляет собой CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>,

R<sup>4</sup> представляет собой H или C<sub>1-6</sub>-алкил;

R<sup>5</sup> представляет собой трифторметил, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкил, арил, арилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил или частично ненасыщенный гетероцикл, где указанный алкил, циклоалкил, арил, арилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероциклил, частично ненасыщенный гетероциклил и гетероциклилалкил необязательно замещен одной-пятью группами, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо, галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-алкинила, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкила, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкилалкила, циано, нитро, OR<sup>6</sup>, NR<sup>4</sup>R<sup>6</sup>, SR<sup>6</sup>, трифторметила, дифторметокси, трифторметокси, азида, арила,

50

гетероарила, арилалкила, гетероарилалкила, гетероциклила и гетероциклилалкила;

$R^6$ ,  $R^8$  и  $R^9$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, трифторметила,  $C_1$ - $C_{10}$ -алкила,  $(CH_2)_{0.4}C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкила, арила, арилалкила, гетероарила, гетероарилалкила, гетероциклила, частично ненасыщенного гетероциклила и гетероциклилалкила, где указанный алкил, циклоалкил, арил, арилалкил, гетероарил, гетероциклил, частично ненасыщенный гетероциклил и гетероциклилалкил необязательно замещен одной-пятью группами, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо, галогена,  $C_1$ - $C_{10}$ -алкила,  $C_2$ - $C_{10}$ -алкенила,  $C_2$ - $C_{10}$ -алкинила,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкила,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкилалкила, циано, нитро,  $OR^6$ ,  $NR^6R^8$ ,  $SR^6$ , трифторметила, дифторметокси, трифторметокси, азидо, арила, гетероарила, арилалкила, гетероарилалкила, гетероциклила, частично ненасыщенного гетероциклила и гетероциклилалкила;

$R^7$  представляет собой водород, галоген, циано, нитро,  $C_1$ - $C_{10}$ -алкил,  $C_2$ - $C_{10}$ -алкенил,  $C_2$ - $C_{10}$ -алкинил,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкил,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкилалкил, арил, арилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, частично ненасыщенный гетероциклил,  $-NR^4SO_2R^5$ ,  $-SO_2NR^6R^4$ ,  $C(O)R^6$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-OC(O)R^6$ ,  $-NR^4C(O)OR^5$ ,  $-NR^4C(O)R^6$ ,  $-C(O)NR^4R^6$ ,  $-NR^4R^6$ ,  $-NR^4C(O)NR^4R^6$ ,  $-OR^6$ ,  $-S(O)R^5$ ,  $-SO_2R^5$  или  $SR^6$ , где указанный алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил и частично ненасыщенный гетероциклил необязательно замещен одной-пятью группами, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо, галогена,  $C_1$ - $C_{10}$ -алкила,  $C_2$ - $C_{10}$ -алкенила,  $C_2$ - $C_{10}$ -алкинила,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкила,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкилалкила, циано, нитро, трифторметила, дифторметокси, трифторметокси, азидо,  $-NR^4SO_2R^5$ ,  $-SO_2NR^6R^4$ ,  $-C(O)R^6$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-OC(O)R^6$ ,  $-NR^4C(O)OR^5$ ,  $-NR^4C(O)CR^6$ ,  $-C(O)NR^4R^6$ ,  $-NR^4R^6$ ,  $-NR^4C(O)NR^4R^6$ ,  $-NR^4C(NCN)NR^4R^6$ ,  $-OR^6$ ,  $-S(O)R^5$ ,  $-SO_2R^5$ , арила, арилалкила, гетероарила, гетероарилалкила, гетероциклила, частично ненасыщенного гетероциклила и гетероциклилалкила;

или  $R^4$  и  $R^6$  вместе с атомами, к которым они присоединены, могут быть независимо соединены с замыканием 3-10-членного циклоалкильного кольца или гетероциклоалкильного кольца, необязательно содержащего один или несколько дополнительных гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, S, SO,  $SO_2$  и  $NR^6$ , где каждый атом углерода кольца необязательно замещен одной-тремя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена,  $C_1$ - $C_{10}$ -алкила,  $C_2$ - $C_{10}$ -алкенила,  $C_2$ - $C_{10}$ -

алкинила, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкила, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкилалкила, циано, нитро, трифторметила, дифторметокси, трифторметокси, азидо, арила, OR<sup>8</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>8</sup>, SR<sup>6</sup>, гетероарила, арилалкила, гетероарилалкила, гетероциклила, частично ненасыщенного гетероциклила и гетероциклилалкила, при условии, что указанное кольцо не содержит два соседних атома O или два соседних атома S;

или R<sup>6</sup> и R<sup>8</sup> вместе с атомами, к которым они присоединены, могут быть независимо соединены с замыканием 3-10-членного циклоалкильного кольца или гетероциклоалкильного кольца, необязательно содержащего один или несколько дополнительных гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, S, SO, SO<sub>2</sub> и NR<sup>6</sup>, где каждый атом углерода кольца необязательно замещен одной-тремя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-алкинила, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкила, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкилалкила, циано, нитро, трифторметила, дифторметокси, трифторметокси, азидо, арила, OR<sup>8</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>8</sup>, SR<sup>6</sup>, гетероарила, арилалкила, гетероарилалкила, гетероциклила, частично ненасыщенного гетероциклила и гетероциклилалкила; при условии, что указанное кольцо не содержит два соседних атома O или два соседних атома S;

или R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> вместе с атомами, к которым они присоединены, могут быть независимо соединены с замыканием 3-10-членного циклоалкильного кольца или гетероциклоалкильного кольца, необязательно содержащего один или несколько дополнительных гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, S, SO, SO<sub>2</sub> и NR<sup>6</sup>, где каждый атом углерода кольца необязательно замещен одной-тремя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-алкинила, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкила, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкилалкила, циано, нитро, трифторметила, дифторметокси, трифторметокси, азидо, арила, OR<sup>8</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>8</sup>, SR<sup>6</sup>, гетероарила, арилалкила, гетероарилалкила, гетероциклила, частично ненасыщенного гетероциклила и гетероциклилалкила; при условии, что указанное кольцо не содержит два соседних атома O или два соседних атома S;

или R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> вместе с атомами, к которым они присоединены, могут быть независимо соединены с замыканием 3-10-членного циклоалкильного кольца или гетероциклоалкильного кольца, необязательно содержащего один или несколько дополнительных гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, S, SO, SO<sub>2</sub> и NR<sup>6</sup>, где каждый атом углерода кольца может

5  
10  
быть необязательно замещен одной-тремя группами, независимо  
выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-  
алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-алкинила, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкила, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкилалкила,  
циано, нитро, трифторметила, дифторметокси, трифторметокси, азидо,  
арила, OR<sup>8</sup>, NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>, SR<sup>6</sup>, гетероарила, арилалкила, гетероарилалкила,  
гетероциклила, частично ненасыщенного гетероциклила и  
гетероциклилалкила, при условии, что указанное кольцо не содержит два  
соседних атома O или два соседних атома S;

15  
20  
25  
30  
или R<sup>6</sup> и R<sup>10</sup> вместе с атомами, к которым они присоединены, могут  
быть независимо соединены с замыканием 3-10-членного циклоалкильного  
кольца или гетероциклоалкильного кольца, необязательно содержащего один  
или несколько дополнительных гетероатомов, выбранных из группы,  
состоящей из O, S, SO, SO<sub>2</sub> и NR<sup>6</sup>, где каждый атом углерода кольца  
необязательно может быть замещен одной-тремя группами, независимо  
выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-  
алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-алкинила, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкила, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкилалкила,  
циано, нитро, трифторметила, дифторметокси, трифторметокси, азидо,  
арила, OR<sup>8</sup>, NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>, SR<sup>6</sup>, гетероарила, арилалкила, гетероарилалкила,  
гетероциклила, частично ненасыщенного гетероциклила и  
гетероциклилалкила; при условии, что указанное кольцо не содержит два  
соседних атома O или два соседних атома S;

35  
40  
45  
50  
или R<sup>8</sup> и R<sup>10</sup> вместе с атомами, к которым они присоединены, могут  
быть независимо соединены с замыканием 3-10-членного циклоалкильного  
кольца или гетероциклоалкильного кольца, необязательно содержащего один  
или несколько дополнительных гетероатомов, выбранных из группы,  
состоящей из O, S, SO, SO<sub>2</sub> и NR<sup>6</sup>, где каждый атом углерода кольца  
необязательно замещен одной-тремя группами, независимо выбранными из  
группы, состоящей из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-  
алкинила, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкила, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкилалкила, циано, нитро,  
трифторметила, дифторметокси, трифторметокси, азидо, арила, OR<sup>8</sup>, NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>,  
SR<sup>6</sup>, гетероарила, арилалкила, гетероарилалкила, гетероциклила, частично  
ненасыщенного гетероциклила и гетероциклилалкила; при условии, что  
указанное кольцо не содержит два соседних атома O или два соседних атома  
S.

Термин «алкил», применяемый здесь, относится к насыщенному  
одновалентному углеводородному радикалу с неразветвленной или  
разветвленной цепью, содержащему один-двенадцать атомов углерода, где

алкильный радикал может быть необязательно замещен независимо одним или несколькими описанными ниже заместителями. Примеры алкильных групп включают, но не ограничиваются перечисленным, метил, этил, н-пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, трет-пентил, гексил, изогексил и тому подобное.

«Алкилен» означает неразветвленный или разветвленный, насыщенный двухвалентный углеводородный радикал, содержащий один-двенадцать атомов углерода, например, метилен, этилен, пропилен, 2-метилпропилен, пентилен и тому подобное.

Термин «алкенил» относится к одновалентному углеводородному радикалу с неразветвленной или разветвленной цепью, содержащему два-двенадцать атомов углерода и по меньшей мере одну двойную связь, например, этенилу, пропенилу и тому подобное, где алкенильный радикал может быть необязательно замещен независимо одним или несколькими описанными здесь заместителями, и включает в себя радикалы, имеющие «цис»- и «транс»-ориентации или же «Е»- и «Z»-ориентации.

Термин «алкенилен» относится к неразветвленному или разветвленному двухвалентному углеводородному радикалу, содержащему два-двенадцать атомов углерода и по меньшей мере одну двойную связь, где алкениленовый радикал может быть необязательно замещен независимо одним или несколькими описанными здесь заместителями. Примеры их включают, но не ограничиваются перечисленным, этенилен, пропенилен и тому подобное.

Термин «алкинил» относится к неразветвленному или разветвленному одновалентному углеводородному радикалу, содержащему два-двенадцать атомов углерода и по меньшей мере одну тройную связь. Примеры его включают, но не ограничиваются перечисленным, этинил, пропилил и тому подобное, где алкинильный радикал может быть необязательно замещен независимо одним или несколькими описанными здесь заместителями.

Термин «алкинилен» относится к неразветвленному или разветвленному двухвалентному углеводородному радикалу, содержащему два-двенадцать атомов углерода и по меньшей мере одну тройную связь, где алкиниленовый радикал может быть необязательно замещен независимо одним или несколькими описанными здесь заместителями.

Термин «аллил» относится к радикалу, имеющему формулу  $RC=CHCHR$ , где R представляет собой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил или любой заместитель, описанный

здесь, где аллил может быть необязательно замещен независимо одним или несколькими описанными здесь заместителями.

5 Термин «циклоалкил» относится к насыщенному или частично ненасыщенному циклическому углеводородному радикалу, имеющему от  
10 трех до двенадцати атомов углерода, где циклоалкил может быть необязательно замещен независимо одним или несколькими описанными здесь заместителями. Термин «циклоалкил» дополнительно включает в себя  
15 бициклические и трициклические циклоалкильные структуры, где бициклические и трициклические структуры могут включать в себя насыщенный или частично ненасыщенный циклоалкил, конденсированный с  
20 кольцом насыщенного или частично ненасыщенного циклоалкила или гетероциклоалкила или кольцом арила или гетероарила. Примеры циклоалкильных групп включают в себя, но не ограничиваются перечисленным, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, адамантил, норборнаны и тому подобное.

Термин «гетероалкил» относится к насыщенному одновалентному  
25 углеводородному радикалу с неразветвленной или разветвленной цепью, содержащему один-двенадцать атомов углерода, где по меньшей мере один из атомов углерода заменен на гетероатом, выбранный из N, O или S, и где радикал может быть углеродным радикалом или гетероатомным радикалом (т.е. гетероатом может присутствовать в середине или на конце радикала).  
30 Гетероалкильный радикал может быть необязательно замещен независимо одним или несколькими описанными здесь заместителями. Термин «гетероалкил» включает в себя алкокси- и гетероалкоксирадикалы.

35 Термин «гетероциклоалкил» относится к насыщенному или частично ненасыщенному циклическому радикалу с 3-8 атомами кольца, у которого по меньшей мере один атом кольца является гетероатомом, выбранным из атома азота, кислорода и серы, причем остальные атомы кольца являются  
40 атомами C, и у которого один или несколько атомов кольца могут быть необязательно замещены независимо одним или несколькими описанными ниже заместителями. Радикал может быть углеродным радикалом или гетероатомным радикалом. Термин «гетероциклоалкил» включает также  
45 радикалы, у которых гетероциклические радикалы конденсированы с ароматическими или гетероароматическими кольцами. Примеры гетероциклоалкильных колец включают, но не ограничиваются перечисленным, пирролидин, пиперидин, пиперазин, тетрагидропиранил,  
50 морфолин, тиоморфолин, гомопиперазин, фталимид и их производные.

Термин «гетероалкенил» относится к одновалентному углеводородному радикалу с неразветвленной или разветвленной цепью, содержащему три-двенадцать атомов углерода и, по меньшей мере, одну двойную связь, например, этенилу, пропенилу и тому подобное, у которого по меньшей мере один из атомов углерода заменен на гетероатом, выбранный из N, O или S, и в котором радикал может быть углеродным радикалом или гетероатомным радикалом (т.е. гетероатом может присутствовать в середине или на конце радикала). Гетероалкенильный радикал может быть необязательно замещен независимо одним или несколькими описанными здесь заместителями и включает радикалы, имеющие «цис»- и «транс»-ориентации или же «E»- и «Z»-ориентации.

Термин «гетероалкинил» относится к одновалентному углеводородному радикалу с неразветвленной или разветвленной цепью, содержащему три-двенадцать атомов углерода и по меньшей мере одну тройную связь. Примеры радикала включают, но не ограничиваются перечисленным, этинил, пропинил и тому подобное, где по меньшей мере один из атомов углерода заменен на гетероатом, выбранный из N, O или S, и где радикал может быть углеродным радикалом или гетероатомным радикалом (т.е. гетероатом может присутствовать в середине или на конце радикала). Гетероалкинильный радикал может быть необязательно замещен независимо одним или несколькими описанными здесь заместителями.

Термин «гетероаллил» относится к радикалам, имеющим формулу  $RC=CHCHR$ , где R представляет собой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил или любой заместитель, описанный здесь, где по меньшей мере один из атомов углерода заменен на гетероатом, выбранный из N, O или S, и где радикал может быть углеродным радикалом или гетероатомным радикалом (т.е. гетероатом может быть в середине или на конце радикала). Гетероаллил может быть необязательно замещен независимо одним или несколькими описанными здесь заместителями.

«Арил» означает одновалентный ароматический углеводородный моноциклический радикал с 6-10 атомами в кольце или полициклический ароматический углеводородный радикал, необязательно замещенный независимо одним или несколькими описанными здесь заместителями. Более конкретно, термин арил включает, но не ограничивается перечисленным, фенил, 1-нафтил, 2-нафтил и их производные.

«Гетероарил» означает одновалентный моноциклический ароматический углеводородный радикал с 5-10 атомами кольца или полициклический ароматический радикал, содержащий один или несколько гетероатомов кольца, выбранных из N, O и S, причем остальные атомы кольца являются атомами C. Ароматический радикал необязательно замещен независимо одним или несколькими описанными здесь заместителями. Примеры их включают, но не ограничиваются перечисленным, фурил, тиенил, пирролил, пиридил, пиразолил, пиримидинил, имидазолил, пиразинил, индолил, тиофен-2-ил, хинолил, бензопиранил, тиазолил и их производные.

Термин «галоген» означает заместитель фтор, хлор, бром или иод.

Вообще различные остатки или функциональные группы соединений формулы I могут быть необязательно замещены одним или несколькими заместителями. Примеры заместителей, подходящих для целей данного изобретения, включают, но не ограничиваются перечисленным, галоген, алкил, аллил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероаллил, гетероалкенил, гетероалкинил, алкокси, гетероалкокси,  $G_n$ -циклоалкил,  $G_n$ -гетероциклоалкил,  $G_n$ -OR,  $G_n$ -NO<sub>2</sub>,  $G_n$ -CN,  $G_n$ -CO<sub>2</sub>R,  $G_n$ -(C=O)R,  $G_n$ -O(C=O)R,  $G_n$ -O-алкил,  $G_n$ -OAr,  $G_n$ -SH,  $G_n$ -SR,  $G_n$ -SOR,  $G_n$ -SO<sub>2</sub>R,  $G_n$ -S-Ar,  $G_n$ -SOAr,  $G_n$ -SO<sub>2</sub>Ar, арил, гетероарил,  $G_n$ -Ar,  $G_n$ -(C=O)NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>,  $G_n$ -NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>,  $G_n$ -NR(C=O)R,  $G_n$ -SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub> и SO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, где G представляет собой алкилен, имеющий 1-4 атома углерода, или алкенилен или алкинилен, каждый из которых имеет 2-4 атома углерода, где указанный алкилен, алкенилен или алкинилен может быть замещенным или незамещенным; n равно 0 или 1; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> представляют собой независимо алкил, аллил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероаллил, гетероалкенил, гетероалкинил, алкокси, гетероалкокси,  $G_n$ -циклоалкил или  $G_n$ -гетероциклоалкил и Ar представляет собой арил или гетероарил, где алкил, аллил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероаллил, гетероалкенил, гетероалкинил, алкокси, гетероалкокси,  $G_n$ -циклоалкил,  $G_n$ -гетероциклоалкил, Ar, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> могут быть дополнительно замещенными или незамещенными.

Соединения данного изобретения могут иметь один или несколько асимметричных центров, и такие соединения могут быть получены в виде индивидуальных (R)- или (S)-стереоизомеров или в виде их смесей. Если не оговорено особо, описание или название конкретного соединения в описании и формуле изобретения предназначено для включения как индивидуальных энантиомеров, так и их смесей рацемических или других смесей. В



соответствии с этим, данное изобретение включает также рацематы и разделенные энантимеры и диастереомеры соединений формулы I. Способы определения стереохимии и разделения стереоизомеров являются хорошо известными в данной области (см. обсуждение в Chapter 4 of "Advanced Organic Chemistry", 4<sup>th</sup> edition J. March, John Wiley and Sons, New York, 1992).

Кроме соединений формулы I настоящее изобретение включает также сольваты, фармацевтически приемлемые пролекарства, фармацевтически активные метаболиты и фармацевтически приемлемые соли таких соединений.

Термин «сольват» относится к агрегату молекулы с одной или несколькими молекулами растворителя.

«Фармацевтически приемлемое пролекарство» представляет собой соединение, которое может быть превращено в физиологических условиях или гидролизом в определенное соединение или в фармацевтически приемлемую соль такого соединения.

«Фармацевтически приемлемый метаболит» представляет собой фармакологически активный продукт, полученный посредством метаболизма в организме определенного соединения или его соли. Метаболиты соединения могут быть идентифицированы с применением обычных методик, известных в данной области, причем их активность определяют с применением испытаний, таких как испытания, описанные здесь.

Пролекарства и активные метаболиты соединения могут быть идентифицированы с применением обычных методик, известных в данной области. Различные формы пролекарств являются известными в данной области. Для примеров таких пролекарственных производных см., например, a) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) and Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985); b) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Prodrugs", by H. Bundgaard p. 113-191 (1991); c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8:1-38 (1992); d) H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77:285 (1988); and e) N. Kakeya, et al., Chem. Pharm. Bull, 32:692 (1984).

«Фармацевтически приемлемой солью» является соль, которая сохраняет биологическую эффективность определенного соединения в форме свободных кислот и оснований и которая не является биологически

или в другом отношении нежелательной. Соединение настоящего изобретения может быть достаточно кислотным, достаточно основным или может иметь кислотные и основные группы и в соответствии с этим может реагировать с любым из ряда неорганических и органических оснований и неорганических и органических кислот с образованием фармацевтически приемлемой соли. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают соли, полученные взаимодействием соединений настоящего изобретения с минеральной или органической кислотой или неорганическим основанием, такие соли включают сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, фосфаты, моногидрофосфаты, дигидрофосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, иодиды, ацетаты, пропионаты, деканоаты, каприлаты, акрилаты, формиаты, изобутираты, капроаты, гептаноаты, пропиолаты, оксалаты, малонаты, сукцинаты, субераты, себацинаты, фумараты, малеаты, бутин-1,4-диоаты, гексин-1,6-диоаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, гидроксibenзоаты, метоксибензоаты, фталаты, сульфонаты, ксилолсульфонаты, фенилацетаты, фенилпропионаты, фенилбутираты, цитраты, лактаты,  $\gamma$ -гидроксибутираты, гликоляты, тартраты, метансульфонаты, пропансульфонаты, нафталин-1-сульфонаты, нафталин-2-сульфонаты, тозилаты, безилаты, ацетаты и манделаты.

Если соединение настоящего изобретения является основанием, требуемую фармацевтически приемлемую соль можно получить любым подходящим способом, доступным в данной области, например, обработкой свободного основания неорганической кислотой, такой как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и тому подобное, или органической кислотой, такой как уксусная кислота, малеиновая кислота, янтарная кислота, миндальная кислота, фумаровая кислота, малоновая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, гликолевая кислота, салициловая кислота, пиранозидиловая кислота, такая как глюкуроновая кислота или галактуриновая кислота, альфа-гидроксикислота, такая как лимонная кислота или винная кислота, аминокислота, такая как аспарагиновая кислота или глутаминовая кислота, ароматическая кислота, такая как бензойная кислота или коричная кислота, сульфоновая кислота, такая как п-толуолсульфоновая кислота или этансульфоновая кислота или тому подобное.

Если соединение настоящего изобретения является кислотой, требуемую фармацевтически приемлемую соль можно получить любым подходящим методом, например, обработкой свободной кислоты неорганическим или органическим основанием, таким как амин (первичный, вторичный или третичный), гидроксид щелочного металла или гидроксид щелочноземельного металла или тому подобное. Иллюстративные примеры подходящих солей включают в себя, но не ограничиваются перечисленным, органические соли, полученные из аминокислот, таких как глицин и аргинин, аммиака, первичных, вторичных и третичных аминов, и циклических аминов, таких как пиперидин, морфолин и пиперазин, и неорганические соли, полученные из натрия, кальция, калия, магния, марганца, железа, меди, цинка, алюминия и лития.

Соединения настоящего изобретения можно получить с применением путей реакций и синтетических схем, как описано ниже, с применением методик, доступных в данной области и с применением исходных веществ, которые являются легко доступными.

#### ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Терапевтически эффективные количества соединений настоящего изобретения можно применять для лечения заболеваний, опосредуемых модуляцией или регуляцией рецепторных тирозинкиназ типа I и/или серин-, треонинкиназ и/или киназ с двойной специфичностью. Выражение «эффективное количество» предназначено для обозначения количества соединения, которое при введении млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, является достаточным для осуществления лечения заболевания, опосредуемого активностью одной или нескольких рецепторных тирозинкиназ типа I и/или серин-, треонинкиназ и/или киназ с двойной специфичностью. Так, например, терапевтически эффективное количество соединения, выбранного из соединения формулы I или его соли, активного метаболита или пролекарства, является количеством, достаточным для модуляции, регуляции или ингибирования активности одной или нескольких рецепторных тирозинкиназ типа I и/или серин-, треонинкиназ и/или киназ с двойной специфичностью, так чтобы патологическое состояние, которое опосредуется такой активностью, улучшалось или облегчалось.

Количество данного агента, которое будет соответствовать такому количеству, будет варьировать в зависимости от таких факторов, как конкретное соединение, патологическое состояние и его тяжесть,

идентичность (например, по весу) млекопитающего, нуждающегося в  
лечении, но тем не менее установившейся практикой может быть определено  
специалистом в данной области. Термин «лечение» предназначен для  
5 обозначения по меньшей мере смягчения патологического состояния у  
млекопитающего, такого как человек, которое подвергается воздействию, по  
меньшей мере частично, активности одной или нескольких рецепторных  
10 тирозинкиназ типа I и/или серин-, треонинкиназ и/или киназ с двойной  
специфичностью, и включает, но не ограничиваются перечисленным,  
профилактику появления патологического состояния у млекопитающего,  
особенно, когда обнаружено, что млекопитающее предрасположено к  
15 приобретению такого патологического состояния, но у которого еще не  
диагностировано такое состояние; ослабление и/или ингибирование  
патологического состояния, и/или облегчение симптомов патологического  
состояния.

20 Для применения соединения формулы I или его фармацевтически  
приемлемой соли или расщепляемого *in vivo* пролекарства для  
терапевтического лечения (включая профилактическое лечение)  
25 млекопитающих, в том числе людей, его обычно изготавливают в соответствии  
со стандартной фармацевтической практикой в виде фармацевтической  
композиции. В соответствии с этим аспектом изобретения здесь предложена  
фармацевтическая композиция, которая включает соединение формулы I или  
30 его фармацевтически приемлемую соль или расщепляемое *in vivo*  
пролекарство, как указано здесь ранее, в сочетании с фармацевтически  
приемлемым разбавителем или носителем.

35 Композиции настоящего изобретения могут быть в форме, подходящей  
для перорального применения (например, таблеток, лепешек, твердых или  
мягких капсул, водных или масляных суспензий, эмульсий, диспергируемых  
порошков или гранул, сиропов или эликсиров), для местного применения  
40 (например, в виде кремов, мазей, гелей или водных или масляных растворов  
или эмульсий), для введения ингаляцией (например, в виде  
тонкоизмельченного порошка или жидкого аэрозоля)), для введения  
инсуффляцией (например, в виде тонкоизмельченного порошка) или для  
45 парентерального введения (например, в виде стерильного водного или  
масляного раствора для внутривенного, подкожного или внутримышечного  
дозированного введения или в виде суппозитория для ректального  
дозированного введения). Например, композиции, предназначенные для  
50 перорального применения, могут содержать один или несколько из

окрашивающих, подслащивающих, ароматизирующих и/или консервирующих агентов.

5 Подходящие фармацевтически приемлемые наполнители для препаратов в виде таблеток включают, например, инертные разбавители, такие как лактоза, карбонат натрия, фосфат кальция или карбонат кальция, гранулирующие и дезинтегрирующие агенты, такие как кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связывающие агенты, такие как крахмал; 10 смазывающие вещества, такие как стеарат магния, стеариновая кислота или тальк; консервирующие агенты, такие как этил- или пропил-п-гидроксibenзоат, и антиокислители, такие как аскорбиновая кислота. 15 Препараты в виде таблеток могут быть без покрытий или с покрытиями либо для модификации их дезинтеграции и последующей абсорбции активного ингредиента в желудочно-кишечном тракте либо для повышения их 20 стабильности и/или улучшения внешнего вида, в любом случае с применением общепринятых агентов для образования покрытий и методик, хорошо известных в данной области.

25 Композиции для перорального применения могут быть в форме твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например, карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с водой или маслом, таким как арахисовое 30 масло, жидкий парафин или оливковое масло.

35 Водные суспензии обычно содержат активный ингредиент в тонкоизмельченной порошкообразной форме вместе с одним или несколькими суспендирующими агентами, такими как натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантная камедь и аравийская камедь; диспергирующими или 40 смачивающими агентами, такими как лецитин или продукты конденсации оксида алкилена с жирными кислотами (например, полиоксиэтиленстеарат) или продукты конденсации оксида этилена с алифатическими спиртами с 45 длинной цепью, например, гептадекаэтиленоксидетанол, или продукты конденсации оксида этилена с неполными эфирами, полученными из жирных кислот и гексита, такого как моноолеат полиоксиэтиленсорбита, или продукты конденсации оксида этилена с неполными эфирами, полученными 50 из жирных кислот и ангидридами гексита, например, моноолеат полиэтиленсорбитана. Водные суспензии могут содержать также один или

несколько консервантов (таких как этил- и пропил-п-гидроксибензоат), антиокислителей (таких как аскорбиновая кислота), красящих агентов, корригентов и/или подслащивающих агентов (таких как сахароза, сахарин или аспартам).

Маслянистые суспензии могут быть изготовлены суспендированием активного ингредиента в растительном масле (таком как арахисовое масло, оливковое масло, кунжутное масло или кокосовое масло) или в минеральном масле (таком как жидкий парафин). Маслянистые суспензии могут содержать также загущающий агент, такой как пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт). Для обеспечения приятных вкусовых качеств у перорального препарата в него можно добавлять подслащивающие агенты, такие как подслащивающие агенты, указанные выше, и корригенты. Эти композиции можно предохранять от порчи добавлением антиокислителя, такого как аскорбиновая кислота.

Диспергируемые порошки и гранулы, подходящие для получения водной суспензии добавлением воды, обычно содержат активный ингредиент вместе с диспергирующим или смачивающим агентом, суспендирующим агентом и одним или несколькими консервантами. Примерами подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов являются агенты, уже указанные выше. Могут присутствовать также дополнительные наполнители, такие как подслащивающие и красящие агенты и корригенты.

Фармацевтические композиции настоящего изобретения могут быть также в форме эмульсий типа масло-в-воде. Масляной фазой может быть растительное масло, такое как оливковое масло или арахисовое масло, или минеральное масло, такое как жидкий парафин, или смесь любого из них. Подходящими эмульгирующими агентами могут быть, например, существующие в природе камеди, такие как аравийская камедь или трагакантовая камедь, существующие в природе фосфатиды, такие как фосфатиды соевых бобов, лецитин, сложные эфиры или неполные сложные эфиры, полученные из жирных кислот и ангидридов гексита (например, моноолеат сорбитана) и продукты конденсации указанных неполных сложных эфиров с оксидом этилена, такие как моноолеат полиоксиэтиленсорбитана. Эмульсии могут содержать также подслащивающие агенты, корригенты и консерванты.

Сиропы и эликсиры могут быть изготовлены с подслащивающими агентами, такими как глицерин, пропиленгликоль, сорбит, аспартам или

сахароза, и могут также содержать уменьшающий раздражение агент, консервант, корригент и/или окрашивающий агент.

5 Фармацевтические композиции могут быть также в форме стерильной инъеклируемой водной или масляной суспензии, которую можно изготовить в соответствии с известными методиками с применением одного или нескольких подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и 10 суспендирующих агентов, которые были также указаны выше. Стерильным инъеклируемым препаратом может также быть стерильный инъеклируемый раствор или суспензия в нетоксичном, парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, раствор в 1,3-бутандиоле.

15 Препараты в виде суппозиториев могут быть получены смешиванием активного ингредиента с подходящим, не вызывающим раздражение наполнителем, который является твердым при обычной температуре, но жидким при ректальной температуре и будет, следовательно, плавиться в 20 прямой кишке с высвобождением лекарственного средства. Подходящие наполнители включают, например, какао-масло и полиэтиленгликоли.

25 Препараты для местного применения, такие как кремы, мази, гели и водные или масляные растворы или суспензии, обычно получают смешиванием активного ингредиента с общепринятым, приемлемым для местного применения наполнителем или разбавителем с применением общепринятых методик, хорошо известных в данной области.

30 Композиции для введения инсуффляцией могут быть в форме тонкоизмельченного порошка, содержащего частицы со средним диаметром, например, 30 мкм или значительно меньше, причем сам порошок включает в себя либо только активный ингредиент, либо такой ингредиент, 35 разбавленный одним или несколькими физиологически приемлемыми носителями, такими как лактоза. Порошок для инсуффляции затем подходящим образом сохраняют в капсуле, содержащей, например, 1-50 мг 40 активного ингредиента, для применения в устройстве турбоингаляторе, таком как устройство, применяемое для инсуффляции известного агента кромогликата натрия.

45 Композиции для введения ингаляцией могут быть в форме общепринятых, находящихся под давлением аэрозолей, приспособленных для подачи активного ингредиента либо в виде аэрозоля, содержащего тонкоизмельченное твердое вещество, либо в виде капель жидкости. Для 50 аэрозолей можно применять общепринятые пропелленты, такие как летучие фторированные углеводороды или углеводороды, и аэрозольное устройство

подходящим образом приспособлено для подачи дозируемого количества активного ингредиента.

5 Для получения дальнейшей информации по препаратам см. Chapter 25.2 in Volume 5 of Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial board), Pergamon Press, 1990.

10 Количество соединения настоящего изобретения, которое смешивают с одним или несколькими наполнителями для получения дозированной формы, неизбежно будет варьировать в зависимости от подвергаемого лечению хозяина и конкретного пути введения. Например, препарат, предназначенный для перорального введения людям, может содержать, 15 например, от 0,5 мг до 2 г активного ингредиента в сочетании с подходящим и общепринятым количеством наполнителей, которое может варьировать приблизительно от 5 до приблизительно 98 массовых процентов общей композиции. Дозированные единичные формы обычно содержат от 20 приблизительно 1 мг до приблизительно 500 мг активного ингредиента. Для получения дальнейшей информации по путям введения и схемам приема лекарственных средств см. Chapter 25.2 in Volume 5 of Comprehensive 25 Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial board), Pergamon Press, 1990.

30 Размер дозы для терапевтических или профилактических целей соединения формулы I, естественно, варьирует в соответствии с природной и тяжестью состояния, возраста и пола животного или пациента и пути введения в соответствии с хорошо известными принципами медицины.

35 Хотя соединения формулы I являются, в первую очередь, ценными в качестве терапевтических агентов для применения для теплокровных животных (в том числе для людей), они являются также применимыми всякий раз, когда требуется регулирование активности рецепторных тирозинкиназ типа I и/или серин-, треонинкиназ и/или киназ с двойной специфичностью. 40 Так, они являются применимыми в качестве фармакологических стандартов для применения при разработке новых биологических испытаний и при поисках новых фармакологических агентов.

45 Активность соединений настоящего изобретения можно испытать на ингибирование рецепторных тирозинкиназ типа I и/или серин-, треонинкиназ и/или киназ с двойной специфичностью *in vitro*, *in vivo* или в клеточной линии. 50 Анализы *in vitro* включают анализы, которые позволяют определять ингибирование активности киназ. В альтернативном варианте анализы *in vitro* позволяют количественно определять способность ингибитора



5 связываться с киназами, ее можно измерить либо мечением ингибитора радиоактивным изотопом перед связыванием, выделением комплекса ингибитор/киназа и определением количества связанного радиоактивного изотопа или проведением эксперимента по конкуренции, в котором новые ингибиторы инкубируют с известными радиолигандами. Эти и другие пригодные анализы *in vitro* и клеточных культур являются хорошо известными специалистами в данной области.

10 Хотя изобретение описано и иллюстрировано с определенной степенью конкретности, понятно, что настоящее описание было приведено только в качестве примера и что специалистами в данной области могут быть осуществлены многочисленные изменения в комбинации и расположении частей, не выходящие за пределы сущности и объема изобретения, как заявлено здесь ниже.

## 20 **БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ**

### **Ферментативные анализы EGFR/ErbB2**

25 96-луночные планшеты Thermo LabSystems Immulon 4NBX покрывают с помощью инкубации на протяжении ночи при комнатной температуре 100 мкл на лунку 0,25 мг/мл поли(Glu, Tyr) 4:1 (PGT) (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) в PBS (забуференный фосфатом физиологический раствор). Избыточный PGT удаляют аспирацией и планшет промывают три раза буфером для промывки (0,1% Твин 20 в PBS). Киназную реакцию проводят в 100 мкл 50 мМ HEPES (pH 7,3), содержащей 125 мМ хлорид натрия, 24 мМ хлорид магния, 0,1 мМ ортованадат натрия, 15 мкМ АТФ (аденозинтрифосфат) и 0,3 единицы/мл EGFR (рецептор эпидермального фактора роста) (BIOMOL Research Laboratoeies, Inc., Plymouth Meeting, PA). Добавляют испытуемое соединение в ДМСО (диметилсульфоксиде) до получения конечной концентрации ДМСО приблизительно 1%. Фосфорилирование инициируют добавлением АТФ, и реакцию смесь инкубируют в течение 30 минут при комнатной температуре. Киназную реакцию прекращают аспирацией реакционной смеси и последующим промыванием ее буфером для промывания (см. выше). Фосфорилированный PGT детектируют инкубацией в течение 30 мин 100 мкл на лунку конъюгированного с HRP антитела против фосфотирозина PY20 (Zymed Laboratories, Inc., South San Francisco, CA), разведенного до 0,2 мкг/мл в 3% BSA и 0,05% Твина 20 в PBS. Антитело удаляют аспирацией, и планшет промывают буфером для промывки. Колориметрический сигнал

5 проявляют добавлением 100 мкл на лунку субстрата пероксидазы TMB Microwell (Kirkegaard and Perry, Gaithersburg, MD) и прекращают добавлением 100 мкл на лунку 1 М фосфорной кислоты. Фосфотиروزин измеряют поглощением при 450 нм.

10 Киназу ErbB2 определяют, как описано выше, с применением 250 нг/мл внутриклеточного домена ErbB2 вместо EGFR. Внутриклеточный домен тирозинкиназы ErbB2 (аминокислоты 691-1255) экспрессируют в виде his-меченого белка в *Vaculovirus* и очищают хелатированием с никелем, ионообменной хроматографией и хроматографией на основе исключения по размерам.

15 Соединения настоящего изобретения имеют  $IC_{50}$  от меньше, чем 1 нМ, до 50 мМ.

### ПРЕПАРАТИВНЫЕ ПРИМЕРЫ

20 Иллюстрация получения соединений настоящего изобретения показана на фиг. 1-6.

25 Фиг. 1 иллюстрирует синтез иминоамидиновых соединений настоящего изобретения. Гидразоны (3) могут быть получены стандартными способами конденсации альдегида (1) с гидразином (2). Это можно выполнить в различных органических растворителях. Конденсацию, предпочтительно, проводят в системе смешанных растворителей DCM и IPA. Сочетание с образованием иминоамидинов (5) можно достичь нагреванием гидразона (3) в смеси растворителей ТГФ и IPA приблизительно при 50°C в присутствии имидата (4).

35 Фиг. 2 иллюстрирует альтернативный синтез иминоамидиновых соединений настоящего изобретения. По этому пути амид (6) обрабатывают  $POCl_3$  в подходящем органическом растворителе, подобном бензолу или DCM, с образованием имидоилхлоридного промежуточного соединения. Затем к этой смеси добавляют гидразон (3) для образования требуемого иминоамидина (5). Это сочетание может требовать слегка повышенной температуры (от 45 до 90°C).

45 На фиг. 3 и 4 показан синтез иминоамидиновых соединений настоящего изобретения, в котором иминоамидин (7) получают и затем конденсируют с альдегидом (1). На фиг. 3 показано, что иминоамидин (7) может быть получен сочетанием гидразина (2) с имидатом (4) в подходящем органическом растворителе. Образовавшийся иминоамидин (7) можно затем конденсировать с альдегидом (1) в подходящем органическом растворителе,

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50

таким как ТГФ и IPA или EtOH, при комнатной температуре или слегка повышенной температуре (от 45 до 90°C) для образования требуемого иминоамидина (5). На фиг. 4 показано, как иминоамидин (7) можно получить сочетанием гидразина (2) с тиоимидатом (8) в подходящем органическом растворителе. Как на фиг. 3, образовавшийся иминоамидин (7) можно затем конденсировать с альдегидом (1) в подходящем органическом растворителе, таком как ТГФ и IPA или EtOH, при комнатной температуре или слегка повышенной температуре (от 45 до 90°C) с образованием требуемого иминоамидина (5).

Производные оксазолина формулы I можно получить, как показано на фиг. 5. Анилин (9) можно конденсировать с тио-CDI в подходящем органическом растворителе, таком как ТГФ и DCE. Образовавшееся промежуточное соединение не выделяют, но обрабатывают *in situ* аминоспиртом (10). Реакцию присоединения можно выполнять при комнатной температуре или слегка повышенной температуре (от 45 до 90°C). Образовавшуюся тиомочевину (11) обычно выделяют и применяют далее без очистки. Требуемый оксазолидинон (12) можно получить из тиомочевины (11) одним из нескольких путей, указанных на фиг. 5. Тиомочевину (11) можно обработать тозилхлоридом и NaOH в смеси ТГФ и воды при комнатной температуре. В альтернативном варианте тиомочевину (11) можно обработать различными карбодиимидатами, такими как EDCI, DCC, DCI, в подходящих органических растворителях, таких как ТГФ, ДМФА, DCM или DCE, при комнатной температуре или слегка повышенной температуре (от 45 до 90°C).

Фиг. (6) иллюстрирует альтернативный подход к получению производных оксазолина настоящего изобретения. Анилин (9) можно сочетать с дифенил-N-цианокрбонимидатом (13) с применением основания, такого как NaN или Et<sub>3</sub>N, или без применения основания, в органических растворителях, таких как ДМФА, MeCN, диоксан, пиридин, IPA или DCM, при комнатной температуре или слегка повышенной температуре (от 45 до 120°C) с получением цианоизомочевины (14). Предпочтительно, цианоизомочевину (14) получают сочетанием анилина (9) и дифенил-N-цианокрбонимидата (13) в смеси ТГФ/DCE/t-BuOH при 80-90°C. Оксазолин (12) можно получить сочетанием аминоспирта (10) и цианоизомочевины (14) в различных органических растворителях, включающих ТГФ и IPA. Сочетание

(10) и (14), предпочтительно, выполняют в смеси ТГФ и IPA при комнатной температуре (от 45 до 120°C).

5 Для иллюстрации настоящего изобретения здесь включены  
нижеследующие примеры. Однако должно быть понятно, что эти примеры не  
ограничивают изобретение и предназначены только для того, чтобы  
предложить метод применения на практике изобретения. Специалисты в  
10 данной области должны знать, что описанные химические реакции можно  
легко приспособить для получения ряда других хиназолиновых аналогов  
настоящего изобретения, и считается, что альтернативные способы  
получения соединений настоящего изобретения находятся в пределах  
15 объема настоящего изобретения. Например, синтез не являющихся  
примерами соединений по настоящему изобретению можно последовательно  
проводить модификациями, очевидными специалистам данной области, т.е.  
защитой препятствующих синтезу групп подходящим образом, применением  
20 других подходящих реагентов, известных в данной области, других, чем  
описанные реагенты, и/или созданием определенных модификаций условий  
реакции. В альтернативном варианте, можно применять другие реакции,  
25 описанные здесь или известные в данной области, как имеющие применение  
для получения других соединений настоящего изобретения.

#### ПРИМЕРЫ

30 В примерах, описанных ниже, если не оговорено особо, все  
температуры указываются в градусах Цельсия. Реагенты были куплены у  
коммерческих поставщиков, таких как Aldrich Chemical Company, Lancaster,  
TCI или Maybridge, их применяли без дополнительной очистки, если не  
35 оговорено особо.

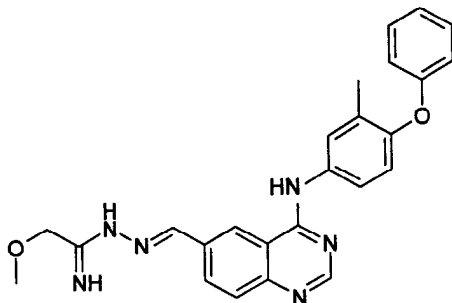
Реакции, указанные ниже, проводили обычно при избыточном  
давлении азота или аргона или с применением осушающей трубки (если не  
оговорено особо) в безводных растворителях, и реакционные колбы обычно  
40 снабжали резиновой мембраной для введения субстратов и реагентов через  
шприц. Стеклопосуда была высушена в сушильном шкафу и/или  
высушена нагреванием.

45 Колоночную хроматографию проводили на системе Biotage  
(Manufacturer: Dyax Corporation), имеющей колонку с силикагелем или  
картридж SepPak с диоксидом кремния (Waters).

50 Спектры <sup>1</sup>H-ЯМР регистрировали на инструменте Varian, действующем  
при 400 МГц. Спектры <sup>1</sup>H-ЯМР получали в растворах соединений в CDCl<sub>3</sub>  
(указываются в м.д.) с применением хлороформа в качестве ссылочного

стандарта (7,25 м.д.). Если было необходимо, для ЯМР применяли другие растворители. Когда указывается много пиков, применяют следующие аббревиатуры: с (синглет), д (дублет), т (триплет), м (мультиплет), ушир. (уширенный), дд (дублет дублетов), дт (дублет триплетов).

### Пример 1



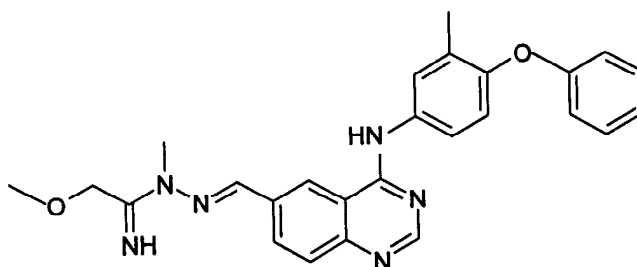
#### Получение (E)-2-метокси-N-((4-(3-метил-4-феноксифениламино)хиназолин-6-ил)метиленамино)ацетамида

Стадия А: (6-Гидразонометилхиназолин-4-ил)-(3-метил-4-феноксифенил)амин получают добавлением гидразина (50 мг, 1,00 ммоль) к раствору 4-(3-метил-4-феноксифениламино)хиназолин-6-карбальдегида (250 мг, 0,70 ммоль) в смеси 1:1 DCM:IPA (6 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 4 часов избыточный гидразин и растворитель удаляют при пониженном давлении, получая при этом гидразон в виде коричневого твердого вещества, которое применяют далее без очистки.

Стадия В: (E)-2-метокси-N-((4-(3-метил-4-феноксифениламино)хиназолин-6-ил)метиленамино)ацетамидин получают добавлением (6-гидразонометилхиназолин-4-ил)-(3-метил-4-феноксифенил)амин (30 мг, 0,081 ммоль) к перемешиваемой смеси Et<sub>3</sub>N (20 мг, 0,19 ммоль) и метилового эфира 2-метоксиацетимидиновой кислоты (20 мг, 0,20 ммоль) в смеси 1:1 DCM:IPA (4 мл). После перемешивания реакционной смеси при 50°C в течение 1 часа ее охлаждают до комнатной температуры и перемешивают в течение 16 часов. Концентрирование и очистка остатка хроматографией (EtOAc:гексаны:MeOH, 10:8:1) дают требуемый продукт (16 мг, 45%). Определенный MS ESI (+) m/z 441 (M+1); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,64 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,41 (м, 2H), 7,76 (д, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,55 (дд, 1H), 7,32 (м, 2H), 7,05 (м, 1H), 6,93 (м, 3H), 4,13 (с, 2H), 3,45 (с, 3H), 3,41 (с, 1H), 2,24 (с, 3H).

Следующие соединения (примеры 2-5) получают, как описано в примере 1, с применением подходящего хиназолин-6-альдегида, гидразина и имидата.

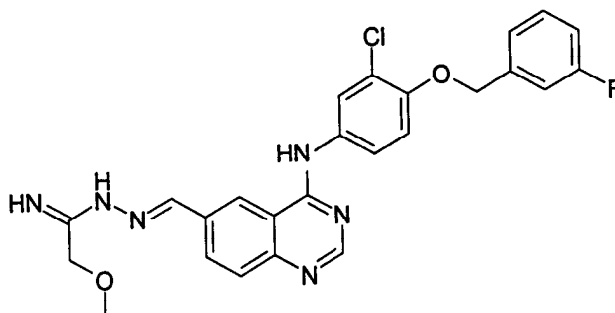
### Пример 2



#### (E)-2-Метокси-N-метил-N-((4-(3-метил-4-феноксифениламино)хиназолин-6-ил)метиленамино)ацетамидин

Определенный МС АРСІ (+)  $m/z$  455 (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 мГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,48 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,26 (д, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,77 (д, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,54 (дд, 1H), 7,32 (м, 2H), 7,05 (м, 1H), 6,94 (м, 3H), 4,55 (с, 2H), 3,72 (м, 1H), 3,54 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,15 (с, 3H).

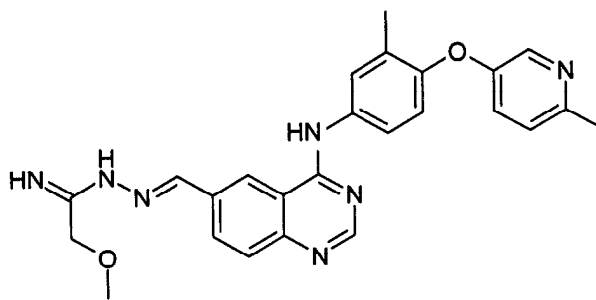
### Пример 3



#### (E)-N-((4-(4-(3-Фторбензилокси)-3-хлорфениламино)хиназолин-6-ил)метиленамино)-2-метоксиацетамидин

Определенный МС АРСІ (+)  $m/z$  493, 495 (M+1, картина Cl).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 мГц,  $\text{DMCO-D}_6$ )  $\delta$  8,75 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,46 (д, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,76 (м, 2H), 7,47 (м, 1H), 7,31 (м, 3H), 7,19 (м, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,02 (с, 2H), 3,34 (м, 4H).

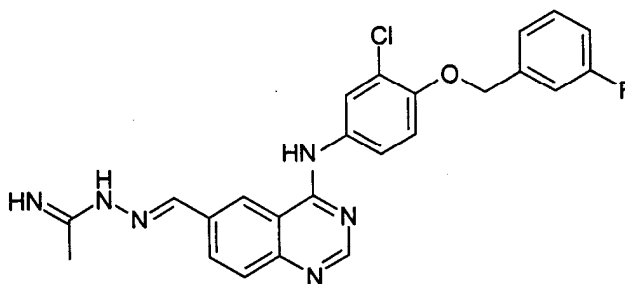
## Пример 4



(E)-N-(4-(3-Метил-4-(6-метилпиридин-3-илокси)фениламино)хиназолин-6-ил)метиленамино-2-метоксиацетамидин

Определенный МС ESI (+)  $m/z$  456 (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,63 (с, 1H), 8,5 (с, 1H), 8,41 (м, 2H), 8,12 (с, 1H), 7,79 (д, 1H), 7,7 (с, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,26 (м, 2H), 7,01 (д, 1H), 4,12 (с, 2H), 3,43 (м, 3H), 2,52 (с, 3H), 2,12 (с, 3H).

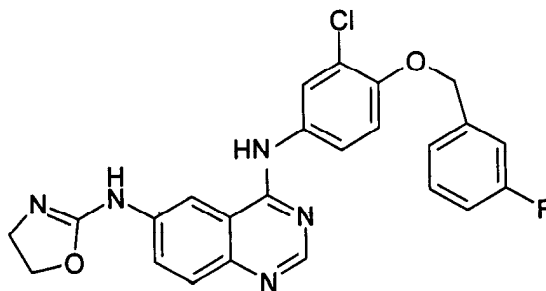
## Пример 5



(E)-N-((4-(4-(3-Фторбензилокси)-3-хлорфениламино)хиназолин-6-ил)метиленамино)ацетамидин

Определенный МС ESI (+)  $m/z$  463,465 (M+1, картина Cl);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,64 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,42 (м, 2H), 7,92 (с, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,6 (д, 1H), 7,4 (м, 1H), 7,31 (д, 1H), 7,25 (д, 1H), 7,19 (д, 1H), 7,06 (т, 1H), 5,21 (с, 2H), 2,06 (с, 3H).

## Пример 6

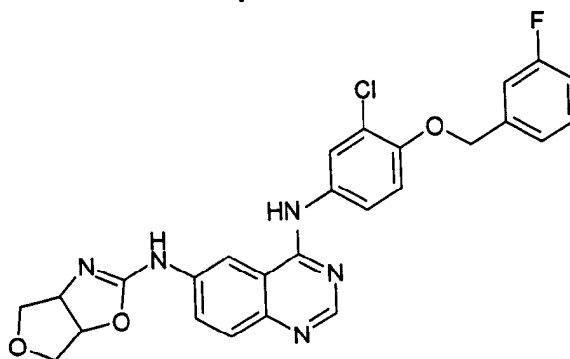


Получение N4-[3-хлор-4-(3-фторбензилокси)фенил]-N6-(4,5-дигидрооксазол-2-ил)хиназолин-4,6-диамина

Стадия А: N4-[3-Хлор-4-(3-фторбензилокси)фенил]-N6-(2-фенил-N-цианоизомочевина)хиназолин-4,6-диамин получают перемешиванием N4-[3-хлор-4-(3-фторбензилокси)фенил]хиназолин-4,6-диамина (0,63 г, 1,60 ммоль) и дифенил-N-цианокarbонимидата (1,0 г, 4,20 ммоль) в ТГФ (20 мл), DCE (10 мл) и t-BuOH (10 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов, затем при 80-90°C в течение 3 часов. Добавляют дополнительные 0,40 г дифенил-N-цианокarbонимидата. После перемешивания при 80-90°C в течение 3 часов реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и концентрируют. Добавляют DCM (100 мл), и твердое вещество выделяют фильтрованием через стеклянную воронку из спекшегося стекла и сушат, получая при этом 0,67 г (77,6%) рыжевато-коричнево-желтого материала.

Стадия В: N4-[3-Хлор-4-(3-фторбензилокси)фенил]-N6-(4,5-дигидрооксазол-2-ил)хиназолин-4,6-диамин получают добавлением 2-аминоэтанола (10 мг, 0,164 ммоль) к раствору N4-[3-хлор-4-(3-фторбензилокси)фенил]-N6-(2-фенил-N-цианоизомочевина)хиназолин-4,6-диамина (30 мг, 0,056 ммоль) в смеси 1:1 ТГФ:изопропиловый спирт (2 мл) и нагреванием смеси до 100°C в течение 20 часов. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и очищают колоночной хроматографией (5% MeOH в этилацетате), получая при этом требуемый продукт в виде белого твердого вещества (19 мг, 74%). Определенный MS ESI (+) m/z 464, 466 (M+1, картина CI); <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, ацетон-d<sub>6</sub>) δ 8,52 (с, 1H), 8,43 (ушир. с, 1H), 8,17 (д, 1H), 7,85 (дд, 1H), 7,74 (д, 1H), 7,70 (д, 1H), 7,48 (м, 1H), 7,38 (д, 1H), 7,35 (д, 1H), 7,21 (д, 1H), 7,12 (м, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,42 (т, 2H), 3,93 (т, 2H).

**Пример 7**



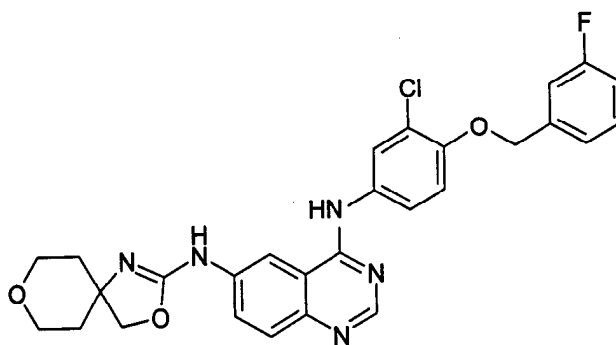


Получение N4-[3-хлор-4-(3-фторбензилокси)фенил]-N6-(3а,4,6,6а-тетрагидрофуоро[3,4-d]оксазол-2-ил)хиназолин-4,6-диамина

N4-[3-Хлор-4-(3-фторбензилокси)фенил]-N6-(3а,4,6,6а-тетрагидрофуоро[3,4-d]оксазол-2-ил)хиназолин-4,6-диамин получают добавлением тио-CDI (27 мг, 0,152 ммоль) к перемешиваемому раствору N4-[3-хлор-4-(3-фторбензилокси)фенил]хиназолин-4,6-диамина (60 мг, 0,152 ммоль) в смеси 1:1 ТГФ:DCM (8 мл). Спустя 3 часа добавляют 2-аминоциклопентанол (30 мг, 0,30 ммоль), и реакционную смесь перемешивают в течение 4 часов. Растворитель удаляют при пониженном давлении, и образовавшуюся тиомочевину растирают с диэтиловым эфиром. Неочищенную тиомочевину суспендируют в ТГФ (10 мл) и добавляют 1 М NaOH в воде (0,38 мл) с последующим добавлением 1 М раствора TsCl в ТГФ (0,17 мл). Спустя 1 час реакционную смесь разбавляют EtOAc и водой, и фазы разделяют. Водную фазу экстрагируют EtOAc, и объединенные органические экстракты сушат (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрируют. Очистка колоночной хроматографией (EtOAc:гексаны:MeOH, 10:5:1) дает требуемый продукт (50 мг, 65%). Определенный MS APCl (+) m/z 506, 508 (M+1, картина Cl); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>CN) δ 8,49 (с, 1H), 8,23 (ушир. с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,73 (м, 2H), 7,59 (м, 2H), 7,45 (м, 1H), 7,35 (д, 1H), 7,29 (д, 1H), 7,19-7,10 (м, 3H), 5,23 (с, 2H), 5,18 (м, 1H), 4,66 (м, 1H), 4,11 (д, 1H), 3,96 (д, 1H), 3,56 (дд, 2H).

Следующие соединения (примеры 8-56) получают, как описано в примере 7, с применением подходящего хиназолин-6-анилина и аминокспирта.

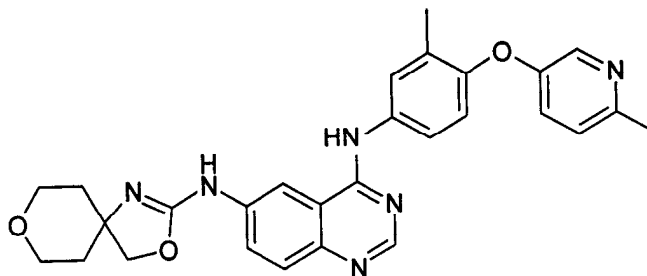
**Пример 8**



N4-[3-хлор-4-(3-фторбензилокси)фенил]-N6-(3,8-диокса-1-азаспиро[4,5]дец-1-ен-2-ил)хиназолин-4,6-диамин

Определенный МС АРСІ (+) m/z 534, 536 (M+1, картина СІ); <sup>1</sup>Н ЯМР (400 мГц, CD<sub>3</sub>CN) δ 8,50 (с, 1Н), 8,12 (с, 1Н), 7,99 (с, 1Н), 7,73 (д, 1Н), 7,60 (д, 1Н), 7,47 (м, 1Н), 7,34 (д, 1Н), 7,29 (д, 1Н), 7,15 (д, 1Н), 7,11 (д, 1Н), 5,23 (с, 2Н), 4,19 (м, 2Н), 3,88 (м, 2Н), 3,59 (м, 2Н), 3,30 (м, 2Н), 1,78 (м, 5Н).

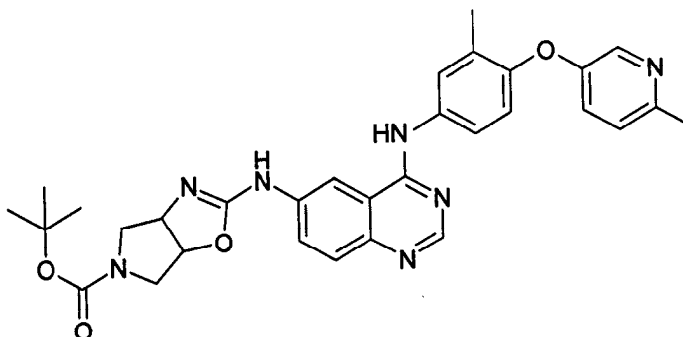
### Пример 9



N6-(3,8-Диокса-1-азаспиро[4,5]дец-1-ен-2-ил)-N4-[3-метил-4-(6-метилпиридин-3-илокси)фенил]хиназолин-4,6-диамина

Определенный МС АРСІ (+) m/z 497 (M+1); <sup>1</sup>Н ЯМР (400 мГц, CD<sub>3</sub>CN) δ 8,44 (с, 1Н), 8,19 (ушир. с, 1Н), 8,13 (д, 1Н), 7,71 (м, 3Н), 7,63 (дд, 1Н), 7,29 (м, 2Н), 7,00 (д, 1Н), 4,30 (с, 2Н), 3,97 (м, 2Н), 3,55 (м, 2Н), 2,50 (с, 3Н), 2,27 (с, 3Н), 1,96 (м, 2Н), 1,77 (м, 2Н).

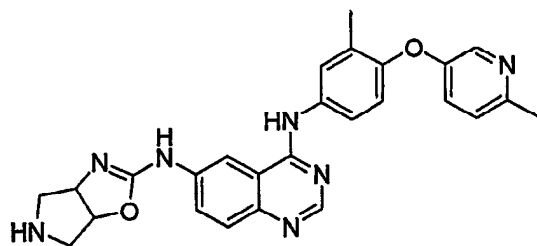
### Пример 10



трет-Бутиловый эфир 2-{4-[3-метил-4-(6-метилпиридин-3-илокси)фениламино]хиназолин-6-иламино}-3а,4,6,6а-тетрагидропирроло[3,4-d]оксазол-5-карбоновой кислоты

Определенный МС АРСІ (+) m/z 568 (M+1).

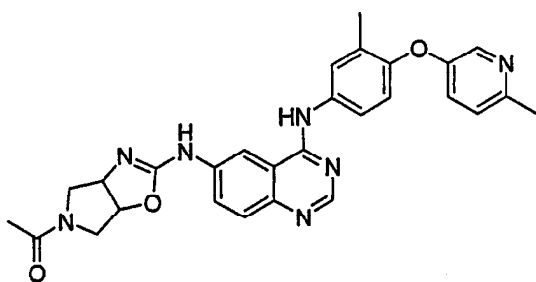
## Пример 11



N4-[3-Метил-4-(6-метилпиридин-3-илокси)фенил]-N6-(4,5,6,6а-тетрагидро-3аН-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)хиназолин-4,6-диамин

N4-[3-Метил-4-(6-метилпиридин-3-илокси)фенил]-N6-(4,5,6,6а-тетрагидро-3аН-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)хиназолин-4,6-диамин получают из трет-бутилового эфира 2-{4-[3-метил-4-(6-метилпиридин-3-илокси)фениламино]хиназолин-6-иламино}-3а,4,6,6а-тетрагидропирроло[3,4-d]оксазол-5-карбоновой кислоты стандартными способами удаления защитной группы ВОС с применением TFA в метиленхлориде. Определенный МС АРСІ (+) m/z 468 (M+1); <sup>1</sup>Н ЯМР (400 мгц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,42 (с, 1Н), 8,21 (ушир. с, 1Н), 8,13 (д, 1Н), 7,68 (м, 2Н), 7,60 (м, 2Н), 7,28 (м, 2Н), 6,98 (д, 1Н), 5,18 (м, 1Н), 4,74 (м, 1Н), 3,34 (д, 1Н), 3,16 (д, 1Н), 2,86 (м, 2Н), 2,50 (с, 3Н), 2,26 (с, 3Н).

## Пример 12

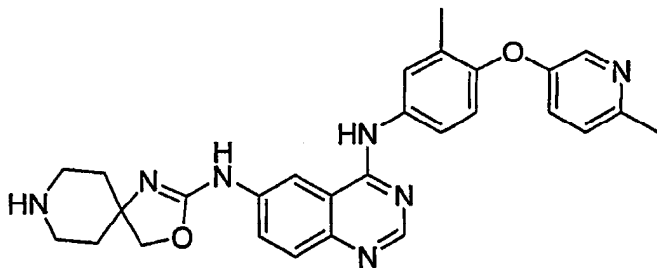


1-(2-{4-[3-Метил-4-(6-метилпиридин-3-илокси)фениламино]хиназолин-6-иламино}-3а,4,6,6а-тетрагидропирроло[3,4-d]оксазол-5-ил)этанон

1-(2-{4-[3-Метил-4-(6-метилпиридин-3-илокси)фениламино]хиназолин-6-иламино}-3а,4,6,6а-тетрагидропирроло[3,4-d]оксазол-5-ил)этанон получают из N4-[3-метил-4-(6-метилпиридин-3-илокси)фенил]-N6-(4,5,6,6а-тетрагидро-3аН-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)хиназолин-4,6-диамина стандартными

способами ацелирования с применением уксусного ангидрида в смеси пиридина и метиленхлорида. Определенный МС АРСІ (+) m/z 510 (M+1); <sup>1</sup>Н ЯМР (400 мГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,44 (с, 1Н), 8,26 (д, 1Н), 8,13 (д, 1Н), 7,71 (м, 2Н), 7,63 (м, 2Н), 7,28 (м, 2Н), 7,00 (д, 1Н), 5,28 (м, 1Н), 4,89 (м, 1Н), 4,15 (д, 0,5Н), 4,03 (м, 1Н), 3,84 (д, 0,5Н), 3,75 (м, 1Н), 3,47 (м, 1Н), 2,50 (с, 3Н), 2,27 (с, 3Н), 2,09 (д, 3Н).

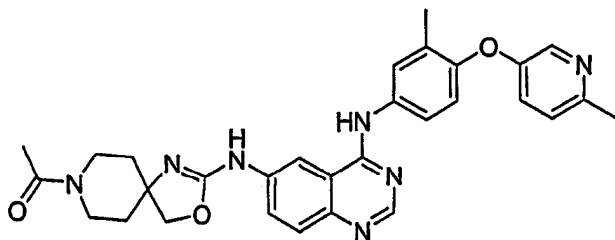
### Пример 13



### N4-[3-Метил-4-(6-метилпиридин-3-илокси)фенил]-N6-(3-окса-1,8-диазаспиро[4,5]дец-1-ен-2-ил)хиназолин-4,6-диамин

N4-[3-Метил-4-(6-метилпиридин-3-илокси)фенил]-N6-(3-окса-1,8-диазаспиро[4,5]дец-1-ен-2-ил)хиназолин-4,6-диамин получают из трет-бутилового эфира 2-{4-[3-метил-4-(6-метилпиридин-3-илокси)фениламино]хиназолин-6-иламино}-3-окса-1,8-диазаспиро[4,5]дец-1-ен-8-карбоновой кислоты стандартными способами удаления защитной группы BOC с применением TFA в метиленхлориде. Определенный МС ESI (+) m/z 496 (M+1); <sup>1</sup>Н ЯМР (400 мГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,43 (с, 1Н), 8,39 (с, 1Н), 8,12 (д, 1Н), 7,70 (м, 3Н), 7,61 (дд, 1Н), 7,28 (м, 2Н), 6,98 (д, 1Н), 3,45 (м, 2Н), 3,32 (м, 2Н), 3,25 (м, 2Н), 2,50 (с, 3Н), 2,32 (м, 2Н), 2,25 (с, 3Н), 2,01 (м, 2Н).

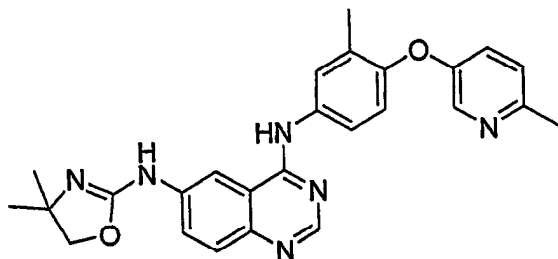
### Пример 14



### 1-(2-{4-[3-Метил-4-(6-метилпиридин-3-илокси)фениламино]хиназолин-6-иламино}-3-окса-1,8-диазаспиро[4,5]дец-1-ен-8-ил)этанон

1-(2-{4-[3-Метил-4-(6-метилпиридин-3-илокси)фениламино]хиназолин-6-иламино}-3-окса-1,8-дiazаспиро[4,5]дец-1-ен-8-ил)этанон получают из N4-[3-метил-4-(6-метилпиридин-3-илокси)фенил]-N6-(3-окса-1,8-  
 5 диазаспиро[4,5]дец-1-ен-2-ил)хиназолин-4,6-диамина стандартными способами ацетилирования с применением уксусного ангидрида в смеси пиридина и метиленхлорида.

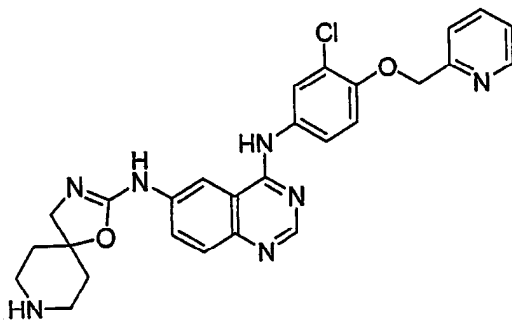
### Пример 15



N6-(4,4-Диметил-4,5-дигидрооксазол-2-ил)-N4-[3-метил-4-(6-метилпиридин-3-илокси)фенил]хиназолин-4,6-диамин

Определенный MS APCI (+) m/z 455 (M+1); <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,42 (с, 1H), 8,12 (д, 1H), 7,70 (м, 4H), 7,60 (м, 3H), 7,28 (м, 2H), 6,99 (д, 1H), 4,13 (с, 2H), 2,50 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 1,40 (с, 6H).

### Пример 16

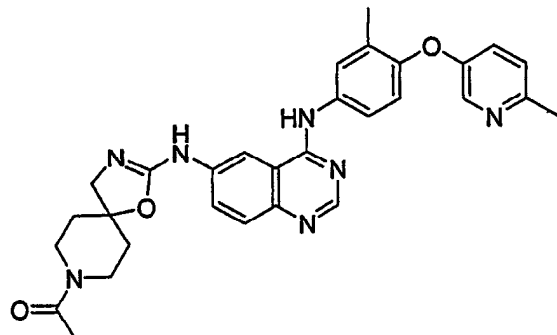


N4-[3-Хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил]-N6-(1-окса-3,8-диазаспиро[4,5]дец-2-ен-2-ил)хиназолин-4,6-диамин

N4-[3-Хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил]-N6-(1-окса-3,8-  
 45 диазаспиро[4,5]дец-2-ен-2-ил)хиназолин-4,6-диамин получают из трет-бутилового эфира 2-{4-[3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фениламино]хиназолин-6-иламино}-1-окса-3,8-  
 50 диазаспиро[4,5]ден-2-ен-8-карбоновой кислоты стандартными способами удаления защитной группы ВОС с применением TFA в метиленхлориде.

Определенный МС ESI (+) m/z 516, 518 (M+1, картина Cl); <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,61 (с, 1H), 8,58 (д, 1H), 8,22 (ушир. с, 1H), 7,97 (д, 1H), 7,70 (м, 2H), 7,67 (д, 1H), 7,64 (дд, 1H), 7,35 (д, 1H), 7,26 (м, 1H), 7,02 (д, 1H), 5,31 (с, 2H), 3,73 (с, 2H), 3,05 (м, 2H), 2,96 (м, 2H), 1,97 (м, 2H), 1,97 (м, 2H), 1,80 (м, 2H).

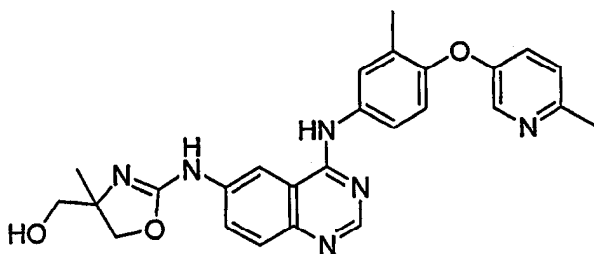
### Пример 17



1-(2-{4-[3-Метил-4-(6-метилпиридин-3-илокси)фениламино]хиназолин-6-иламино}-1-окса-3,8-дiazаспиро[4,5]дец-2-ен-8-ил)этанон

1-(2-{4-[3-Метил-4-(6-метилпиридин-3-илокси)фениламино]хиназолин-6-иламино}-1-окса-3,8-дiazаспиро[4,5]дец-2-ен-8-ил)этанон получают из трет-бутилового эфира 2-{4-[3-метил-4-(6-метилпиридин-3-илокси)фениламино]хиназолин-6-иламино}-1-окса-3,8-дiazаспиро[4,5]дец-2-ен-8-карбоновой кислоты стандартными способами удаления защитной группы BOC с применением TFA в метиленхлориде с последующим ацелированием стандартными способами с применением уксусного ангидрида в смеси пиридина и метиленхлориде. Определенный МС ESI(+) m/z 538 (M+1); <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,68 (с, 1H), 8,28 (д, 1H), 7,83 (д, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,52 (д, 2H), 7,48 (д, 2H), 7,12 (м, 3H), 6,93 (д, 1H), 3,69 (м, 2H), 2,53 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 2,02 (м, 2H), 1,78 (м, 2H), 1,30 (м, 2H), 0,87 (м, 2H).

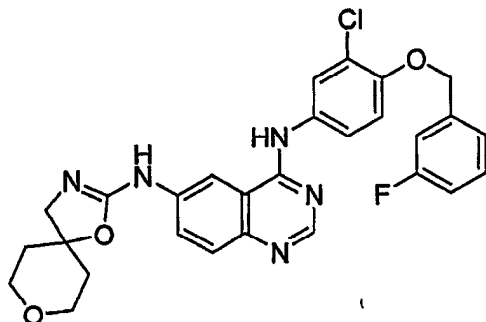
### Пример 18



(4-Метил-2-{4-[3-метил-4-(6-метилпиридин-3-илокси)фениламино]хиназолин-6-иламино}-4,5-дигидрооксазол-4-ил)метанол

Определенный МС ESI (+) m/z 471 (M+1); <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,54 (с, 1H), 8,19 (д, 1H), 8,16 (ушир. с, 1H), 7,72 (м, 2H), 7,58 (дд, 1H), 7,48 (дд, 1H), 7,19 (дд, 1H), 7,13 (д, 1H), 6,95 (д, 1H), 4,39 (д, 1H), 4,01 (д, 1H), 3,42 (с, 2H), 2,52 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 1,39 (с, 3H).

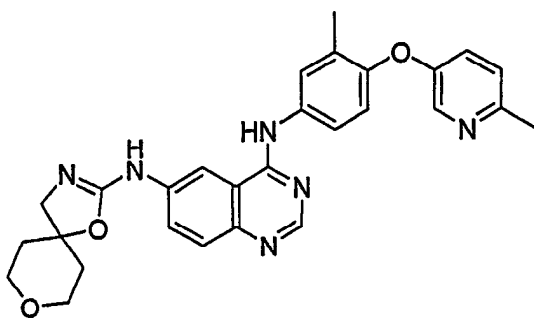
### Пример 19



N4-[3-Хлор-4-(3-фторбензилокси)фенил]-N6-(1,8-диокса-3-азаспиро[4.5]дец-2-ен-2-ил)хиназолин-4,6-диамин

Определенный МС ESI (+) m/z 534 (M+1); <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,64 (с, 1H), 8,25 (ушир. с, 1H), 7,78 (м, 2H), 7,60 (ушир. с, 1H), 7,49 (д, 1H), 7,44 (д, 1H), 7,35 (м, 2H), 7,23 (м, 2H), 7,02 (м, 1H), 6,94 (д, 1H), 5,15 (с, 2H), 3,81 (м, 4H), 3,69 (м, 2H), 1,94 (м, 2H), 1,87 (м, 2H).

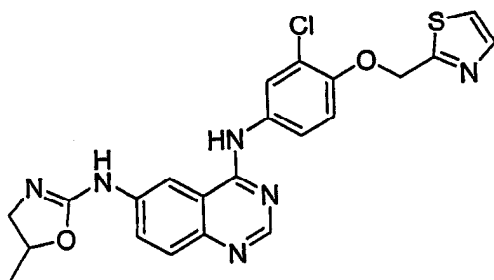
### Пример 20



N6-(1,8-Диокса-3-азаспиро[4.5]дец-2-ен-2-ил)-N4-[3-метил-4-(6-метилпиридин-3-илокси)фенил]хиназолин-4,6-диамин

Определенный МС ESI (+) m/z 497 (M+1); <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,67 (с, 1H), 8,27 (д, 1H), 7,82 (д, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,50 (м, 2H), 7,12 (м, 4H), 6,92 (д, 1H), 3,82 (м, 4H), 3,67 (м, 2H), 2,53 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 1,95 (м, 2H), 1,88 (м, 2H).

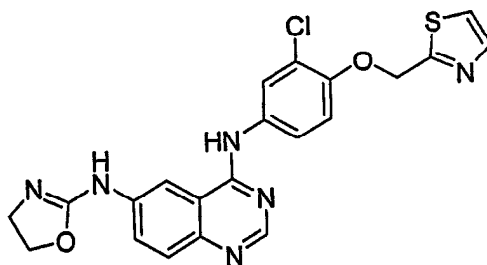
## Пример 21



N4-[3-Хлор-4-(тиазол-2-илметокси)фенил]-N6-(5-метил-4,5-дигидрооксазол-2-ил)хиназолин-4,6-диамин

Определенный МС ESI (+) m/z 467, 469 (M+1, картина Cl); <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, ДМСО-D<sub>6</sub>) δ 9,60 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,20 (ушир. с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,93 (д, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,82 (д, 1H), 7,71 (д, 2H), 7,38 (д, 1H), 5,60 (с, 2H), 4,82 (м, 1H), 3,80 (м, 1H), 3,26 (м, 1H), 2,56 (с, 3H).

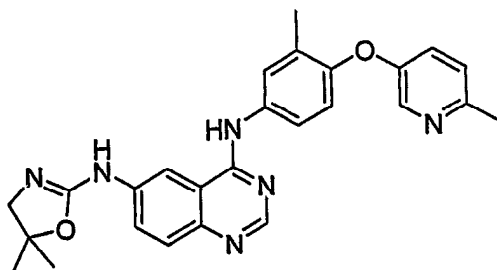
## Пример 22



N4-[3-Хлор-4-(тиазол-2-илметокси)фенил]-N6-(4,5-дигидрооксазол-2-ил)хиназолин-4,6-диамин

Определенный МС ESI (+) m/z 453, 455 (M+1, картина Cl); <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, ДМСО-D<sub>6</sub>) δ 9,54 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,07 (ушир. с, 1H), 7,86 (д, 1H), 7,80 (д, 1H), 7,76 (д, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,32 (д, 1H), 5,55 (с, 2H), 4,38 (м, 2H), 3,62 (м, 1H), 3,18 (м, 1H).

## Пример 23

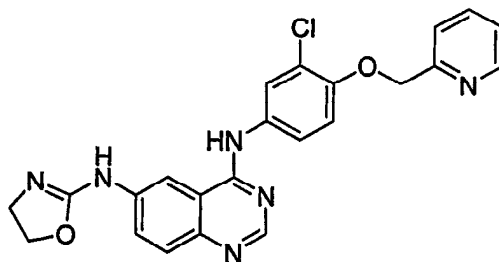




N6-(5,5-Диметил-4,5-дигидрооксазол-2-ил)-N4-[3-метил-4-(6-метилпиридин-3-илокси)фенил]хиназолин-4,6-диамин

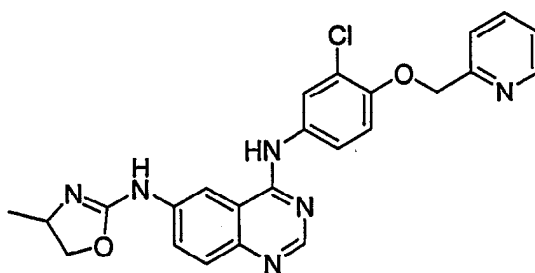
5 Определенный МС АРСІ (+) m/z 455 (M+1); <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,42 (с, 1H), 8,17 (ушир. с, 1H), 8,12 (д, 1H), 7,70 (д, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,61 (дд, 1H), 7,57 (дд, 1H), 7,28 (м, 2H), 6,98 (д, 1H), 3,64 (с, 2H), 2,50 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 1,51 (с, 6H).

## Пример 24

N4-[3-Хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил]-N6-(4,5-дигидрооксазол-2-ил)хиназолин-4,6-диамин

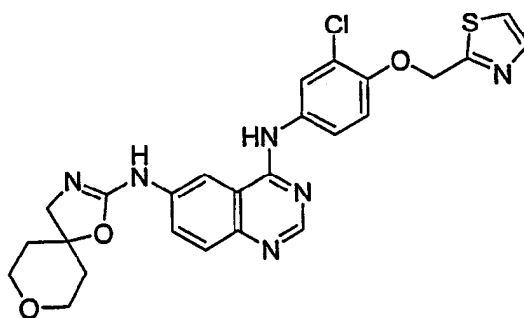
25 Определенный МС ESI(+) m/z 447, 449 (M+1, картина Cl); <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, ДМСО-D<sub>6</sub>) δ 9,53 (ушир. с, 1H), 8,59 (д, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,05 (ушир. с, 1H), 7,89 (м, 2H), 7,74 (д, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,38 (дд, 1H), 7,25 (д, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,38 (м, 2H), 3,62 (м, 2H).

## Пример 25

N4-[3-Хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил]-N6-(4-метил-4,5-дигидрооксазол-2-ил)хиназолин-4,6-диамин

45 Определенный МС ESI (+) m/z 461, 463 (M+1, картина Cl); <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, ДМСО-D<sub>6</sub>) δ 9,51 (ушир. с, 1H), 8,58 (д, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,04 (ушир. с, 1H), 7,86 (м, 1H), 7,72 (д, 1H), 7,58 (м, 3H), 7,34 (м, 1H), 7,22 (д, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,74 (м, 1H), 3,72 (м, 1H), 3,15 (м, 1H), 1,32 (с, 3H).

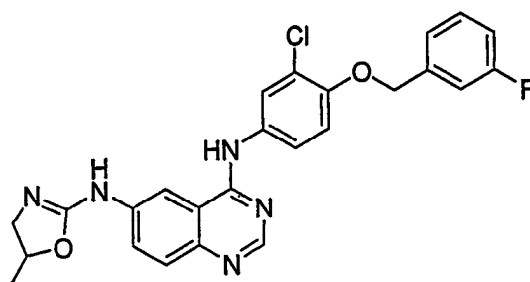
## Пример 26



N4-[3-Хлор-4-(тиазол-2-илметокси)фенил]-N6-(1,8-диокса-3-азаспиро[4,5]дец-2-ен-2-ил)хиназолин-4,6-диамин

Определенный МС ESI (+) m/z 523, 525 (M+1, картина CI); <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,64 (с, 1H), 7,78 (м, 2H), 7,60 (ушир. с, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,43 (д, 1H), 7,35 (м, 1H), 7,23 (м, 2H), 7,02 (м, 1H), 6,95 (д, 1H), 5,15 (с, 2H), 3,81 (м, 4H), 3,69 (м, 2H), 1,94 (м, 2H), 1,87 (м, 2H).

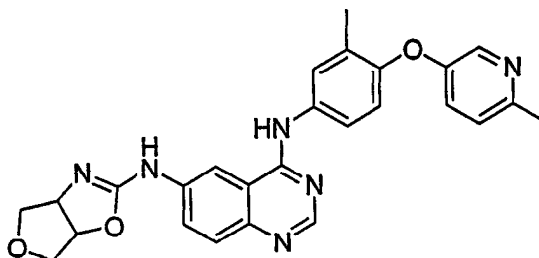
## Пример 27



N4-[3-Хлор-4-(3-фторбензилокси)фенил]-N6-(5-метил-4,5-дигидрооксазол-2-ил)хиназолин-4,6-диамин

<sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,50 (с, 1H), 8,12 (ушир. с, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,97 (д, 1H), 7,60 (дд, 1H), 7,44 (м, 2H), 7,34 (д, 1H), 7,29 (д, 1H), 7,14 (д, 1H), 7,10 (д, 1H), 5,22 (с, 2H), 4,79 (м, 1H), 3,87 (м, 1H), 3,36 (м, 1H), 1,40 (д, 3H).

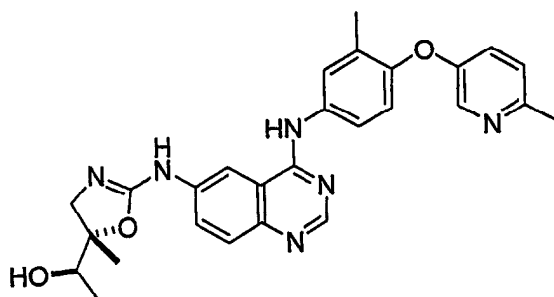
## Пример 28



N4-[3-Метил-4-(6-метилпиридин-3-илокси)фенил]-N6-(3а,4,6,6а-тетрагидрофуоро[3,4-d]оксазол-2-ил)хиназолин-4,6-диамин

5  
 10  
 15  
 20  
 Определенный МС АРСІ (+) m/z 469 (M+1); <sup>1</sup>Н ЯМР (400 мГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,43 (с, 1Н), 8,26 (ушир. с, 1Н), 8,13 (д, 1Н), 7,70 (м, 3Н), 7,62 (м, 2Н), 7,29 (м, 2Н), 7,08 (с, 1Н), 7,00 (д, 1Н), 5,25 (м, 1Н), 4,82 (м, 1Н), 4,17 (д, 1Н), 4,02 (д, 1Н), 3,64 (м, 2Н), 2,50 (с, 3Н), 2,27 (с, 3Н).

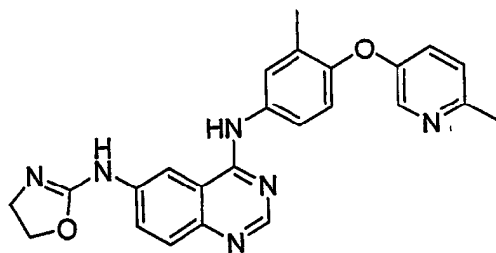
Пример 29



(1RS,5SR)-1-(5-Метил-2-(4-(3-метил-4-(6-метилпиридин-3-илокси)фениламино)хиназолин-6-иламино)-4,5-дигидрооксазол-5-ил)этанол

25  
 30  
 35  
 40  
 Определенный МС ESI(+) m/z 485 (M+1); <sup>1</sup>Н ЯМР (400 мГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,58 (с, 1Н), 8,22 (д, 1Н), 8,17 (ушир. с, 1Н), 7,74 (д, 1Н), 7,71 (д, 1Н), 7,60 (дд, 1Н), 7,36 (д, 1Н), 7,16 (дд, 1Н), 7,10 (д, 1Н), 6,94 (д, 1Н), 4,02 (д, 1Н), 3,92 (м, 1Н), 3,55 (д, 1Н), 2,52 (с, 3Н), 2,28 (с, 3Н), 1,45 (с, 3Н), 1,22 (м, 4Н).

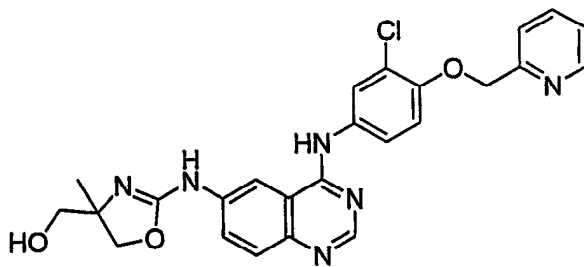
Пример 30



N6-(4,5-Дигидрооксазол-2-ил)-N4-[3-метил-4-(6-метилпиридин-3-илокси)фенил]хиназолин-4,6-диамин

45  
 50  
 Определенный МС ESI (+) m/z 427 (M+1); <sup>1</sup>Н ЯМР (400 мГц, ДМСО-D<sub>6</sub>) δ 9,53 (с, 1Н), 8,45 (с, 1Н), 8,18 (д, 1Н), 7,80 (с, 1Н), 7,72 (д, 1Н), 7,65 (д, 1Н), 7,21 (м, 3Н), 6,96 (д, 1Н), 4,38 (м, 2Н), 3,64 (м, 2Н), 2,51 (с, 3Н), 2,20 (с, 3Н).

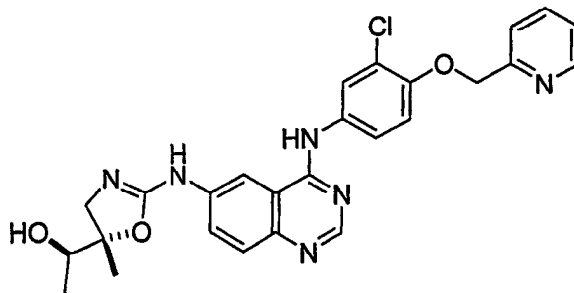
## Пример 31



(2-{4-[3-Хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фениламино]хиназолин-6-иламино}-4-метил-4,5-дигидрооксазол-4-ил)метанол

Определенный МС ESI (+) m/z 491, 493 (M+1, картина Cl); <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,57 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,13 (ушир. с, 1H), 7,97 (д, 1H), 7,81 (м, 1H), 7,73 (м, 2H), 7,61 (дд, 1H), 7,44 (дд, 1H), 7,29 (м, 1H), 7,04 (д, 1H), 5,30 (с, 2H), 3,64 (д, 1H), 3,52 (д, 1H), 3,43 (с, 2H), 1,26 (с, 3H).

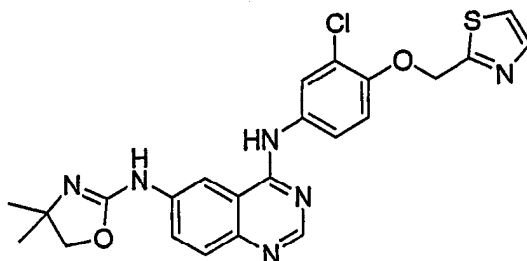
## Пример 32



(1RS,5SR)-1-(2-(4-(3-Хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фениламино)хиназолин-6-иламино)-5-метил-4,5-дигидрооксазол-5-ил)этанол

Определенный МС ESI (+) m/z 505, 507 (M+1, картина Cl); <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,60 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,12 (ушир. с, 1H), 7,95 (д, 1H), 7,77 (м, 1H), 7,72 (д, 1H), 7,69 (д, 1H), 7,63 (дд, 1H), 7,25 (м, 2H), 7,02 (д, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,07 (д, 1H), 3,98 (кв, 1H), 3,56 (д, 1H), 1,45 (с, 3H), 1,22 (д, 3H).

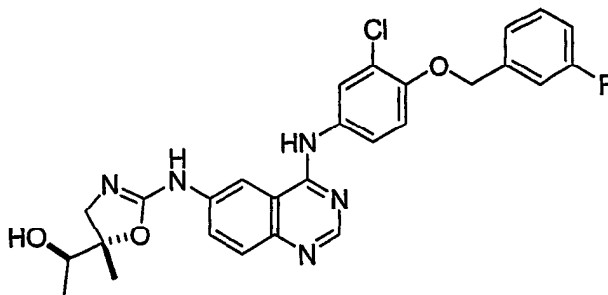
## Пример 33



N4-[3-Хлор-4-(тиазол-2-илметокси)фенил]-N6-(4,4-диметил-4,5-дигидрооксазол-2-ил)хиназолин-4,6-диамин

5 Определенный МС АРСІ (+) m/z 481, 483 (M+1, картина СІ); <sup>1</sup>Н ЯМР (400 мГц, ДМСО-D<sub>6</sub>) δ 9,52 (с, 1Н), 8,47 (с, 1Н), 8,09 (с, 1Н), 7,96 (ушир. с, 1Н), 7,86 (д, 1Н), 7,81 (д, 1Н), 7,78 (д, 1Н), 7,65 (д, 1Н), 7,32 (д, 1Н), 5,55 (с, 2Н), 3,17 (д, 2Н), 1,28 (с, 6Н).

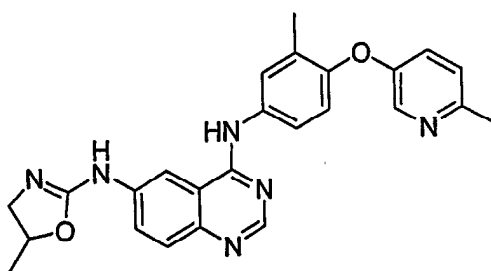
10 **Пример 34**



25 (1R,5SR)-1-(2-(4-(4-(3-Фторбензилокси)-3-хлорфениламино)хиназолин-6-иламино)-5-метил-4,5-дигидрооксазол-5-ил)этанол

30 Определенный МС ESI (+) m/z 522, 524 (M+1, картина СІ); <sup>1</sup>Н ЯМР (400 мГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,57 (с, 1Н), 8,10 (ушир. с, 1Н), 7,91 (д, 1Н), 7,70 (д, 1Н), 7,65 (дд, 1Н), 7,36 (м, 1Н), 7,30 (м, 1Н), 7,24 (м, 2Н), 7,00 (м, 1Н), 6,98 (д, 1Н), 5,16 (с, 2Н), 4,05 (д, 1Н), 3,95 (кв, 1Н), 3,55 (д, 1Н), 1,45 (с, 3Н), 1,21 (д, 3Н).

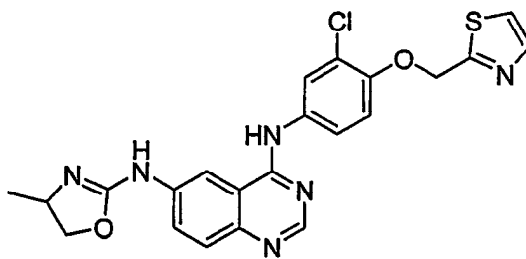
35 **Пример 35**



45 N6-(5-Метил-4,5-дигидрооксазол-2-ил)-N4-[3-метил-4-(6-метилпиридин-3-илокси)фенил]хиназолин-4,6-диамин

50 Определенный МС АРСІ (+) m/z 441 (M+1); <sup>1</sup>Н ЯМР (400 мГц, ДМСО-D<sub>6</sub>) δ 9,51 (с, 1Н), 8,45 (с, 1Н), 8,18 (д, 1Н), 7,80 (с, 1Н), 7,69 (м, 3Н), 7,23 (м, 2Н), 6,96 (д, 1Н), 4,77 (м, 1Н), 4,13 (м, 1Н), 6,73 (м, 1Н), 2,44 (с, 3Н), 2,20 (с, 3Н), 1,36 (д, 3Н).

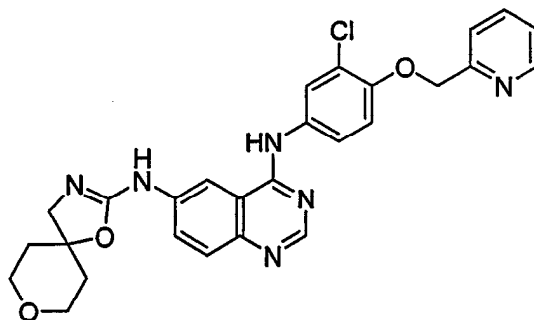
## Пример 36



N4-[3-Хлор-4-(тиазол-2-илметокси)фенил]-N6-(4-метил-4,5-дигидрооксазол-2-ил)хиназолин-4,6-диамин

Определенный МС АРСІ (+) m/z 467, 469 (M+1, картина СІ); <sup>1</sup>Н ЯМР (400 мГц, ДМСО-D<sub>6</sub>) δ 9,53 (с, 1Н), 8,47 (с, 1Н), 8,09 (с, 1Н), 7,86 (д, 1Н), 7,81 (д, 1Н), 7,77 (д, 1Н), 7,69 (м, 3Н), 7,32 (д, 1Н), 7,02 (с, 1Н), 5,54 (с, 2Н), 4,47 (с, 1Н), 3,99 (м, 1Н), 3,90 (м, 1Н), 1,18 (д, 3Н).

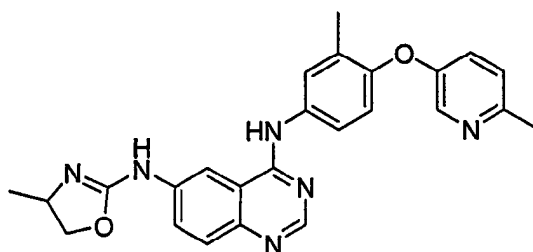
## Пример 37



N4-[3-Хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил]-N6-(1,8-диокса-3-азаспиро[4,5]дец-2-ен-2-ил)хиназолин-4,6-диамин

Определенный МС АРСІ (+) m/z 517, 519 (M+1, картина СІ); <sup>1</sup>Н ЯМР (400 мГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,66 (с, 1Н), 8,60 (д, 1Н), 7,87 (с, 1Н), 7,81 (д, 1Н), 7,76 (м, 1Н), 7,66 (д, 1Н), 7,51 (м, 2Н), 7,44 (д, 1Н), 7,25 (м, 1Н), 7,01 (д, 1Н), 5,30 (с, 2Н), 3,82 (м, 4Н), 3,75 (м, 1Н), 3,69 (м, 1Н), 1,95 (м, 2Н), 1,87 (м, 2Н).

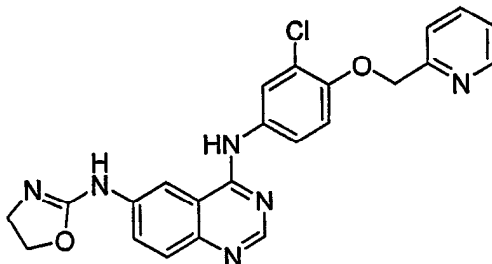
## Пример 38



**N6-(4-Метил-4,5-дигидрооксазол-2-ил)-N4-[3-метил-4-(6-метилпиридин-3-илокси)фенил]хиназолин-4,6-диамин**

5 Опделенный МС АРСІ (+) m/z 441 (M+1); <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, ДМСО-D<sub>6</sub>)  
 δ 9,51 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,15 (д, 1H), 8,05 (ушир. с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,71  
 (д, 1H), 7,62 (м, 2H), 7,20 (м, 2H), 6,99 (с, 1H), 6,93 (д, 1H), 4,45 (м, 1H), 4,02  
 (м, 1H), 3,87 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,17 (д, 3H).

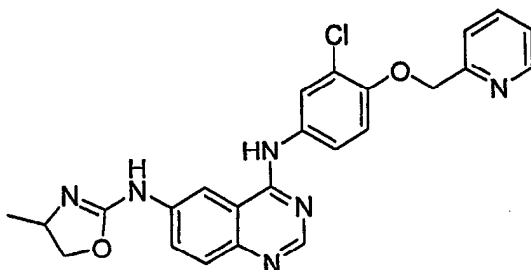
**Пример 39**



20 **N4-[3-Хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил]-N6-(4,5-дигидрооксазол-2-ил)хиназолин-4,6-диамин**

25 Опделенный МС ESI (+) m/z 447, 449 (M+1, картина CI); <sup>1</sup>H ЯМР (400  
 мГц, ДМСО-D<sub>6</sub>) δ 9,53 (ушир. с, 1H), 8,59 (д, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,05 (ушир. с,  
 1H), 7,89 (м, 2H), 7,74 (д, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,38 (дд, 1H), 7,25 (д,  
 1H), 5,29 (с, 1H), 4,38 (м, 2H), 3,62 (м, 2H).

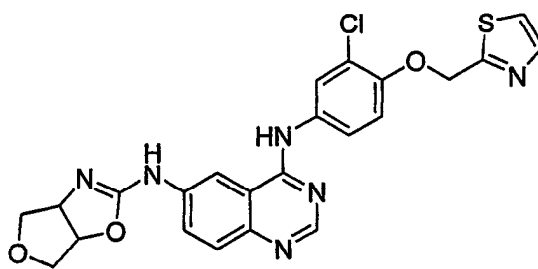
30 **Пример 40**



40 **N4-[3-Хлор-4(пиридин-2-илметокси)фенил]-N6-(4-метил-4,5-дигидрооксазол-2-ил)хиназолин-4,6-диамин**

45 Опделенный МС ESI (+) m/z 461, 463 (M+1, картина CI); <sup>1</sup>H ЯМР (400  
 мГц, ДМСО-D<sub>6</sub>) δ 9,51 (ушир. с, 1H), 8,58 (д, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,04 (ушир. с,  
 1H), 7,86 (м, 1H), 7,72 (д, 1H), 7,58 (м, 3H), 7,34 (м, 1H), 7,22 (д, 1H), 5,27 (с,  
 2H), 4,74 (м, 1H), 3,72 (м, 1H), 3,15 (м, 1H), 1,32 (с, 3H).

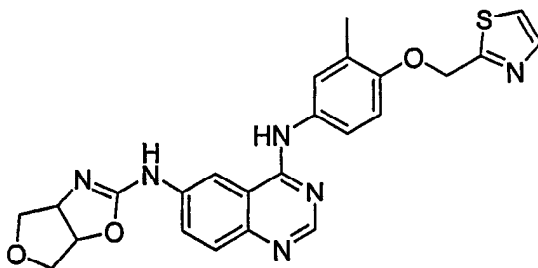
## Пример 41



N4-[3-Хлор-4-(тиазол-2-илметокси)фенил]-N6-(3а,4,6,6а-тетрагидрофуоро[3,4-  
d]оксазол-2-ил)хиназолин-4,6-диамин

Определенный МС АРСІ (+) m/z 495, 497 (M+1, картина CI); <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,47 (с, 1H), 8,23 (ушир. с, 1H), 7,95 (д, 1H), 7,83 (д, 1H), 7,71 (д, 1H), 7,66 (дд, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,59 (дд, 1H), 7,21 (д, 1H), 5,50 (с, 2H), 4,19 (д, 1H), 4,05 (д, 1H), 3,65 (м, 2H), 3,19 (м, 2H).

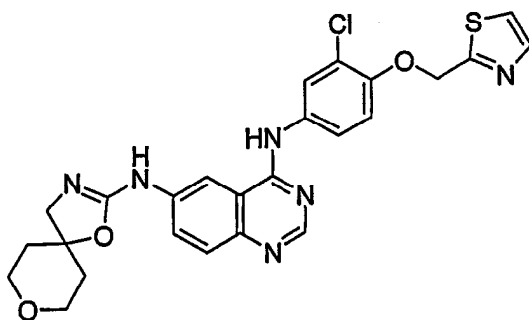
## Пример 42



N4-[3-Метил-4-(тиазол-2-илметокси)фенил]-N6-(3а,4,6,6а-  
тетрагидрофуоро[3,4-d]оксазол-2-ил)хиназолин-4,6-диамин

Определенный МС ESI (+) m/z 475 (M+1); <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,37 (с, 1H), 8,25 (ушир. с, 1H), 7,83 (д, 1H), 7,69 (д, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,59 (м, 1H), 7,52 (м, 2H), 7,07 (д, 1H), 5,46 (с, 2H), 4,17 (д, 1H), 4,02 (д, 1H), 3,64 (м, 2H), 2,34 (м, 5H).

## Пример 43

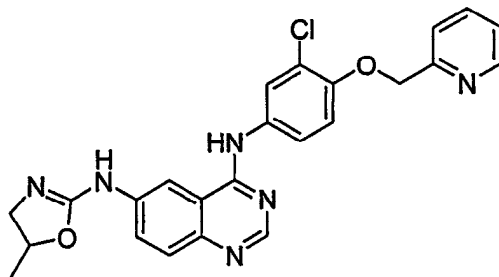




N4-[3-Хлор-4-(тиазол-2-илметокси)фенил]-N6-(1,8-диокса-3-азаспиро[4,5]дец-2-ен-2-ил)хиназолин-4,6-диамин

5 Определенный МС ESI (+) m/z 523, 525 (M+1, картина CI); <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,64 (с, 1H), 7,78 (м, 2H), 7,60 (ушир. с, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,43 (д, 1H), 7,35 (м, 1H), 7,23 (м, 2H), 7,02 (м, 1H), 6,95 (д, 1H), 5,15 (с, 2H), 3,81 (м, 4H), 3,69 (м, 2H), 1,94 (м, 2H), 1,87 (м, 2H).

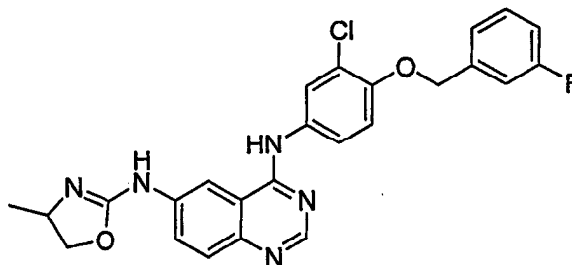
10 **Пример 44**



N4-[3-Хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил]-N6-(5-метил-4,5-дигидрооксазол-2-ил)хиназолин-4,6-диамин

25 Определенный МС ESI (+) m/z 461, 463 (M+1, картина CI); <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, ДМСО-D<sub>6</sub>) δ 9,51 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,04 (м, 2H), 7,86 (м, 1H), 7,63 (м, 4H), 7,34 (м, 1H), 7,22 (д, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,74 (м, 1H), 3,72 (м, 1H), 3,15 (м, 1H), 1,34 (д, 3H).

30 **Пример 45**

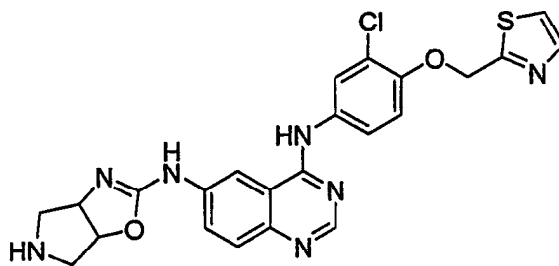


N4-[3-Хлор-4-(3-фторбензилокси)фенил]-N6-(4-метил-4,5-дигидрооксазол-2-ил)хиназолин-4,6-диамин

45 Определенный МС ESI (+) m/z 478 (M+1); <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, ДМСО-D<sub>6</sub>) δ 9,51 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,06 (м, 2H), 7,76 (д, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,47 (м, 2H), 7,32 (м, 2H), 5,24 (д, 1H), 7,18 (м, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,47 (м, 1H), 3,95 (м, 1H), 3,17 (м, 1H), 1,19 (д, 3H).

50

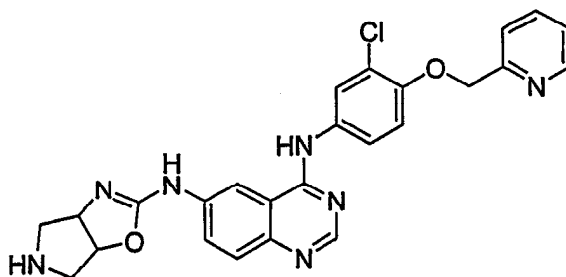
## Пример 46



N4-[3-Хлор-4-(тиазол-2-илметокси)фенил]-N6-(4,5,6,6а-тетрагидро-3аН-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)хиназолин-4,6-диамин

N4-[3-Хлор-4-(тиазол-2-илметокси)фенил]-N6-(4,5,6,6а-тетрагидро-3аН-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)хиназолин-4,6-диамин получают из трет-бутилового эфира 2-{4-[3-хлор-4-(тиазол-2-илметокси)фениламино]хиназолин-6-иламино}-3а,4,6,6а-тетрагидропирроло[3,4-d]оксазол-5-карбоновой кислоты стандартными способами удаления защитной группы BOC с применением TFA в метиленхлориде. Определенный МС АРСІ (+) m/z 494, 496 (M+1, картина СІ); <sup>1</sup>Н ЯМР (400 мГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,44 (с, 1Н), 8,19 (ушир. с, 1Н), 7,96 (д, 1Н), 7,83 (д, 1Н), 7,67 (м, 3Н), 7,58 (дд, 1Н), 7,22 (д, 1Н), 5,50 (с, 2Н), 5,17 (м, 1Н), 4,76 (м, 1Н), 3,32 (д, 1Н), 3,16 (д, 1Н), 2,85 (м, 2Н).

## Пример 47

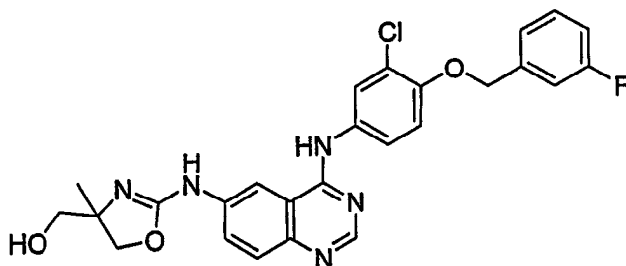


N4-[3-Хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил]-N6-(4,5,6,6а-тетрагидро-3аН-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)хиназолин-4,6-диамин

N4-[3-Хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил]-N6-(4,5,6,6а-тетрагидро-3аН-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)хиназолин-4,6-диамин получают из трет-бутилового эфира 2-{4-[3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фениламино]хиназолин-6-иламино}-3а,4,6,6а-тетрагидропирроло[3,4-d]оксазол-5-карбоновой кислоты стандартными способами удаления защитной группы BOC с применением TFA в метиленхлориде. Определенный МС АРСІ (+) m/z 488, 490 (M+1, картина СІ);

$^1\text{H}$  ЯМР (400 мГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,56 (д, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,21 (ушир. с, 1H), 7,91 (м, 2H), 7,70 (м, 2H), 7,63 (д, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,39 (м, 1H), 7,16 (д, 1H), 5,28 (с, 2H), 5,17 (м, 1H), 4,78 (м, 1H), 3,34 (д, 1H), 3,16 (д, 1H), 2,84 (м, 2H).

5

**Пример 48**

10

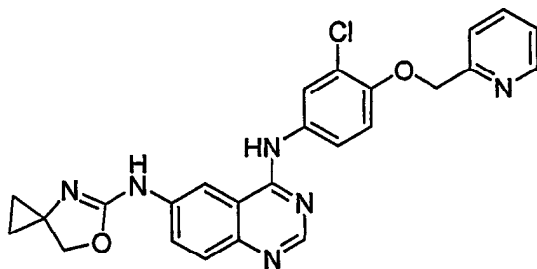
15

(2-{4-[3-Хлор-4-(3-фторбензилокси)фениламино]хиназолин-6-иламино}-4-метил-4,5-дигидрооксазол-4-ил)метанол

Определенный МС ESI (+)  $m/z$  508, 510 ( $M+1$ , картина CI);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 мГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,57 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,93 (д, 1H), 7,74 (д, 1H), 7,63 (дд, 1H), 7,37 (м, 2H), 7,25 (м, 2H), 7,01 (м, 2H), 5,17 (с, 2H), 4,38 (д, 1H), 4,00 (д, 1H), 3,65 (д, 1H), 3,48 (д, 1H), 1,38 (с, 3H).

20

25

**Пример 49**

30

35

N4-[3-Хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил]-N6-(6-окса-4-азаспиро[2.4]гепт-4-ен-5-ил)хиназолин-4,6-диамин

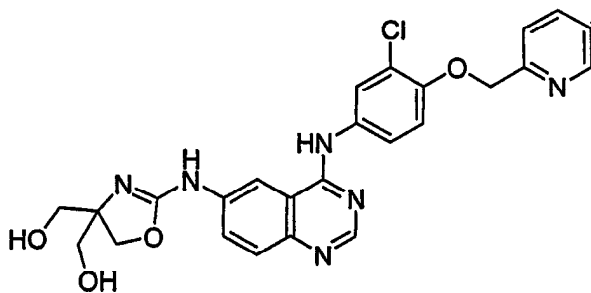
Определенный МС APCI (+)  $m/z$  473, 473 ( $M+1$ , картина CI);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 мГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,56 (д, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,98 (д, 1H), 7,92 (м, 1H), 7,72 (м, 2H), 7,63 (м, 2H), 7,40 (м, 1H), 7,18 (д, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,36 (с, 2H), 1,12 (м, 2H), 0,81 (м, 2H).

40

45

50

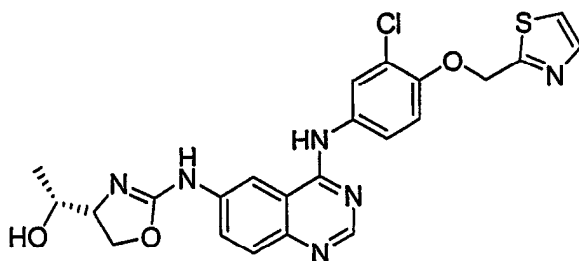
## Пример 50



(2-{4-[3-Хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фениламино]хиназолин-6-иламино}-4-гидроксиметил-4,5-дигидрооксазол-4-ил)метанол

Определенный МС ESI(+) m/z 507, 509 (M+1, картина Cl); <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, ДМСО-D<sub>6</sub>) δ 9,47 (с, 1H), 8,60 (д, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,89 (м, 1H), 7,71 (м, 2H), 7,58 (д, 1H), 7,37 (м, 1H), 7,25 (д, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,34 (м, 2H), 3,29 (с, 4H).

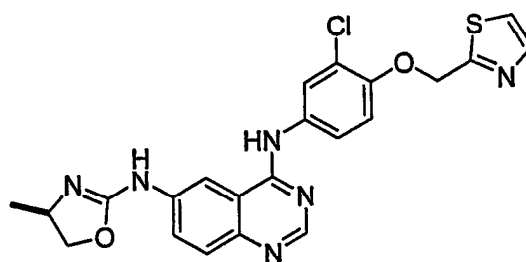
## Пример 51



(R)-1-((S)-(2-(4-(3-Хлор-4-(тиазол-2-илметокси)фениламино)хиназолин-6-иламино)-4,5-дигидрооксазол-4-ил)этанол

(R)-1-((S)-(2-(4-(3-Хлор-4-(тиазол-2-илметокси)фениламино)хиназолин-6-иламино)-4,5-дигидрооксазол-4-ил)этанол получают из (1R,4S)-N6-[4-(1-трет-бутоксипропил)-4,5-дигидрооксазол-2-ил]-N4-[3-хлор-4-(тиазол-2-илметокси)фенил]хиназолин-4,6-диамина стандартными способами удаления защитных групп с применением TFA в метиленхлориде. Определенный МС ESI(+) m/z 497, 499 (M+1, картина Cl); <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, ДМСО-D<sub>6</sub>) δ 9,53 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,08 (д, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,80 (д, 1H), 7,76 (дд, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,33 (м, 1H), 5,55 (с, 2H), 4,81 (м, 1H), 4,37 (м, 1H), 4,20 (м, 1H), 3,83 (м, 1H), 3,63 (м, 1H), 1,06 (д, 3H).

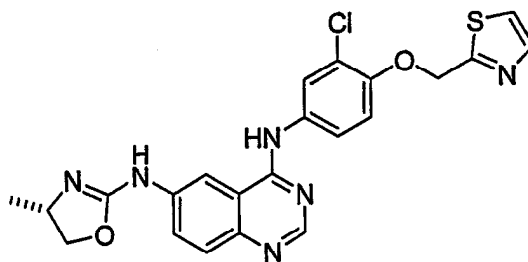
## Пример 52



(R)-N4-[3-Хлор-4-(тиазол-2-илметокси)фенил]-N6-(4-метил-4,5-дигидрооксазол-2-ил)хиназолин-4,6-диамин

Получают с применением (R)-2-аминопропан-1-ола. Определенный МС АРСІ (+)  $m/z$  467, 469 (M+1, картина СІ);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 мГц, ДМСО- $\text{D}_6$ )  $\delta$  9,53 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,86 (д, 1H), 7,81 (д, 1H), 7,77 (д, 1H), 7,69 (м, 3H), 7,32 (д, 1H), 7,02 (с, 1H), 5,54 (с, 2H), 4,47 (м, 1H), 3,99 (м, 1H), 3,90 (м, 1H), 1,18 (д, 3H).

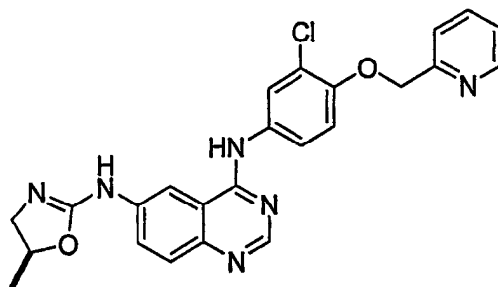
## Пример 53



(S)-N4-[3-Хлор-4-(тиазол-2-илметокси)фенил]-N6-(4-метил-4,5-дигидрооксазол-2-ил)хиназолин-4,6-диамин

Получают с применением (S)-2-аминопропан-1-ола. Определенный МС АРСІ (+)  $m/z$  467, 469 (M+1, картина СІ);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 мГц, ДМСО- $\text{D}_6$ )  $\delta$  9,53 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,86 (д, 1H), 7,81 (д, 1H), 7,77 (д, 1H), 7,69 (м, 3H), 7,32 (д, 1H), 7,02 (с, 1H), 5,54 (с, 2H), 4,47 (м, 1H), 3,99 (м, 1H), 3,90 (м, 1H), 1,18 (д, 3H).

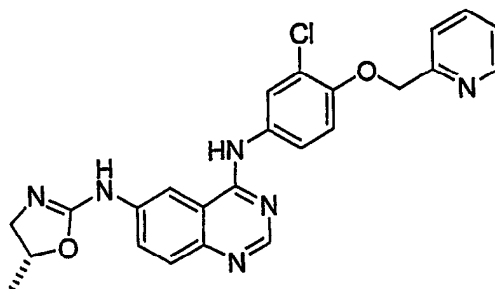
## Пример 54



(S)-N4-[3-Хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил]-N6-(5-метил-4,5-дигидрооксазол-2-ил)хиназолин-4,6-диамин

Получают с применением (S)-1-аминопропан-2-ола. Определенный МС ESI (+) m/z 461, 463 (M+1, картина Cl). <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, ДМСО-D<sub>6</sub>) δ 9,51 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,04 (м, 2H), 7,86 (м, 1H), 7,63 (м, 4H), 7,34 (м, 1H), 7,22 (д, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,74 (м, 1H), 3,72 (м, 1H), 3,15 (м, 1H), 1,34 (д, 3H).

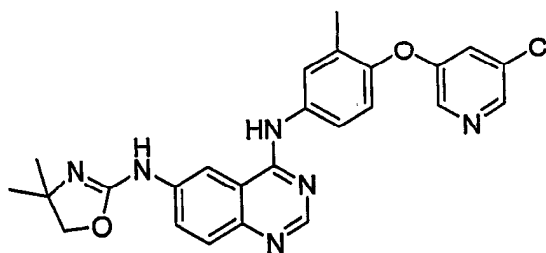
**Пример 55**



(R)-N4-[3-Хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил]-N6-(5-метил-4,5-дигидрооксазол-2-ил)хиназолин-4,6-диамин

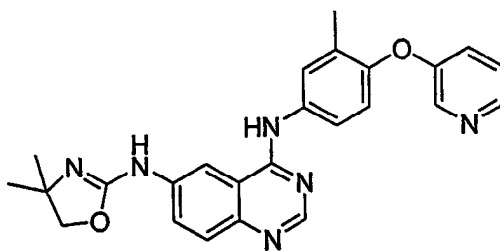
Получают с применением (R)-1-аминопропан-2-ола. Определенный МС ESI (+) m/z 461, 463 (M+1, картина Cl); <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, ДМСО-D<sub>6</sub>) δ 9,51 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,04 (м, 2H), 7,86 (м, 1H), 7,63 (м, 4H), 7,34 (м, 1H), 7,22 (д, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,74 (м, 1H), 3,72 (м, 1H), 3,15 (м, 1H), 1,34 (д, 3H).

**Пример 56**



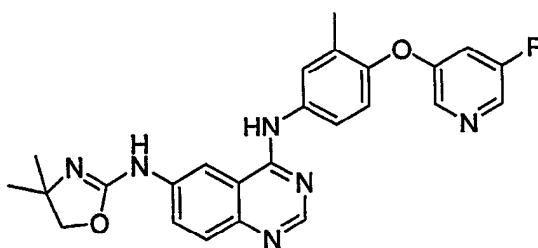
N4-[4-(5-Хлорпиридин-3-илокси)-3-метилфенил]-N6-(4,4-диметил-4,5-дигидрооксазол-2-ил)хиназолин-4,6-диамин

Определенный МС ESI (+) m/z 475, 477 (M+1, картина Cl); <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,62 (ушир. с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,37 (д, 1H), 8,29 (д, 1H), 8,05 (ушир. с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,80 (д, 1H), 7,68 (д, 1H), 7,41 (м, 1H), 7,10 (д, 1H), 4,11 (с, 2H), 2,19 (с, 3H), 1,29 (с, 6H).

**Пример 57**

**N6-(4,4-Диметил-4,5-дигидрооксазол-2-ил)-N4-[3-метил-4-(пиридин-3-илокси)фенил]хиназолин-4,6-диамин**

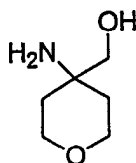
Определенный МС ESI (+) m/z 441 (M+1); <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,54 (ушир. с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,33 (д, 1H), 8,29 (д, 1H), 8,00 (ушир. с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,77 (д, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,37 (м, 1H), 7,26 (м, 1H), 7,03 (д, 1H), 4,07 (с, 2H), 2,19 (с, 3H), 1,28 (с, 6H).

**Пример 58**

**N6-(4,4-Диметил-4,5-дигидрооксазол-2-ил)-N4-[4-(5-фторпиридин-3-илокси)-3-метилфенил]хиназолин-4,6-диамин**

Определенный МС ESI (+) m/z 459 (M+1); <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,70 (ушир. с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,20 (д, 1H), 8,11 (ушир. с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,80 (д, 1H), 7,69 (м, 2H), 7,29 (д, 1H), 7,11 (д, 1H), 4,61 (с, 2H), 2,20 (с, 3H), 1,30 (с, 6H).

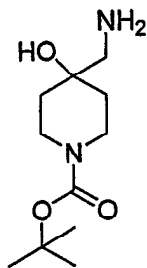
Аминоспирты, применяемые в указанных выше примерах, являются либо известными, либо их получают, как описано ниже.

**Пример 59**

**Получение (4-аминотетрагидропиран-4-ил)метанола**

(4-Аминотетрагидропиран-4-ил)метанол получают добавлением порциями ЛАН (99%, 1,2 г) к перемешиваемой смеси гидрохлорида 4-аминотетрагидропиран-4-карбоновой кислоты (2,0 г, 11,0 ммоль) в ТГФ (30 мл) при 0°C. После завершения добавления реакцию смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждают до 0°C и осторожно гасят добавлением порциями Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·10H<sub>2</sub>O (4 г). Реакционную смесь разбавляют этилацетатом, нагревают до комнатной температуры и фильтруют через целит, получая при этом требуемый продукт.

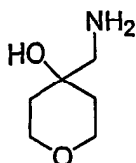
### Пример 60



### Получение трет-бутилового эфира 4-аминометил-4-гидроксипиперидин-1-карбоновой кислоты

трет-Бутиловый эфир 4-аминометил-4-гидроксипиперидин-1-карбоновой кислоты получают из трет-бутилового эфира 1-окса-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоновой кислоты (Bougrain et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 9(23):3369-3374 (1999)). Концентрированный водный NH<sub>4</sub>OH (6 мл) добавляют к раствору трет-бутилового эфира 1-окса-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоновой кислоты (0,50 г, 2,3 ммоль) в MeOH (4 мл) при 0°C. Реакционную смесь удаляют из охлаждающей среды и дают ей возможность нагреться до комнатной температуры. Спустя 7 часов реакцию смесь концентрируют при пониженном давлении, получая при этом требуемый продукт в виде белого твердого вещества.

### Пример 61

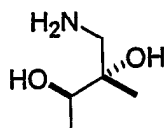


### Получение 4-аминометилтетрагидропиран-4-ола



4-Аминометилтетрагидропиран-4-ол получают из 1,6-диоксаспиро[2.5]октана. Раствор 1,6-диоксаспиро[2.5]октана (0,19 г, 1,7 ммоль) в MeOH (3,5 мл) добавляют к концентрированному NH<sub>4</sub>OH (4,3 мл) при 0°C. Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и очищают колоночной хроматографией (10% MeOH, 2% Et<sub>3</sub>N в DCM), получая при этом 90 мг (41%) требуемого продукта в виде белого твердого вещества.

### Пример 62



#### Получение (2RS,3SR)-1-амино-2-метилбутан-2,3-диола

(2RS,3SR)-1-Амино-2-метилбутан-2,3-диол получают из 1,2-диметилаллилового эфира уксусной кислоты. mCPBA (17 г, 69 ммоль) медленно добавляют к перемешиваемому раствору 1,2-диметилаллилового эфира уксусной кислоты (6,80 г, 53,1 ммоль) в метиленхлориде (500 мл). Спустя 4 часа реакционную смесь промывают насыщенным NaHCO<sub>3</sub>, водой и насыщенным раствором соли. Органический слой сушат (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрируют при пониженном давлении. Очистка колоночной хроматографией (20% диэтиловый эфир в пентане; операцию повторяют) дает (1RS,2SR)-1-(2-метилоксиранил)этиловый эфир уксусной кислоты (3,45 г, 45%). Небольшое количество (1RS,2SR)-1-(2-метилоксиранил)этилового эфира уксусной кислоты превращают в (2RS,3SR)-3,4-эпокси-3-метил-2-бутанол (JACS (1990) 112(13):5285) обработкой K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в MeOH для подтверждения относительной стереохимии этого рацемического вещества. К перемешиваемому раствору (R\*)-1-((S\*)-2-метилоксиранил)этилового эфира уксусной кислоты (1,70 г, 11,8 ммоль) в MeOH (12 мл) добавляют K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,54 г, 11,1 ммоль). Спустя 1 час реакционную смесь фильтруют через целит. Фильтрат медленно добавляют через капельную воронку к 20 мл концентрированного водного NH<sub>4</sub>OH. После перемешивания 16 часов реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и очищают колоночной хроматографией (20% MeOH, 2% Et<sub>3</sub>N в DCM), получая при этом 0,97 г (69%) требуемого продукта в виде светло-желтого масла.

## Пример 63

Получение N<sup>4</sup>-[3-хлор-4-(3-фторбензилокси)фенил]-N<sup>6</sup>-(4,5-дигидрооксазол-2-ил)-N<sup>6</sup>-метилхиназолин-4,6-диамина

5 Стадия А: Раствор N<sup>4</sup>-[3-хлор-4-(3-фторбензилокси)фенил]хиназолин-4,6-диамина (1,09 г, 2,76 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбоната (2,0 г, 3,3 экв.) нагревают в смеси t-BuOH:DCE (1:1) в герметизированной трубке при 90-95°C в течение 20 минут, затем охлаждают до комнатной температуры. Летучие  
10 компоненты удаляют при пониженном давлении, и продукт очищают хроматографией на силикагеле (60% EtOAc/гексаны), получая при этом желтое твердое вещество (670 мг, 49%).

15 Стадия В: Очищенное вещество со стадии А растворяют в ТГФ (5-10 мл) при 0°C и к раствору добавляют ЛАН (1,0 М раствор в ТГФ, 1 эквивалент). Раствор кипятят с обратным холодильником в течение 1 часа, затем охлаждают до комнатной температуры. Реакционную смесь  
20 разбавляют ТГФ и гасят добавлением по частям избыточного декагидрата сульфата натрия. Реакционную смесь фильтруют и продукт очищают хроматографией на силикагеле (100% EtOAc), получая при этом желтое  
25 твердое вещество.

Стадия С: Очищенное вещество со стадии В (63 мг, 0,15 ммоль) растворяют в ТГФ (3 мл) и добавляют 2-хлорэтилизоцианат (32 мкл, 2,4 эквивалента). Реакционную смесь нагревают при 50°C до тех пор, пока не  
30 образуется тяжелый осадок. Продукт получают в виде светло-желтого твердого вещества вакуумным фильтрованием (26 мг, 33%).

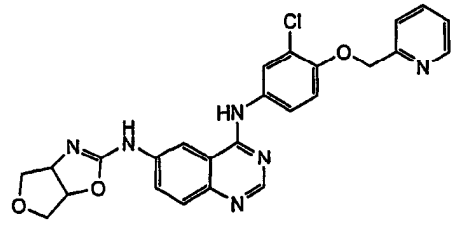
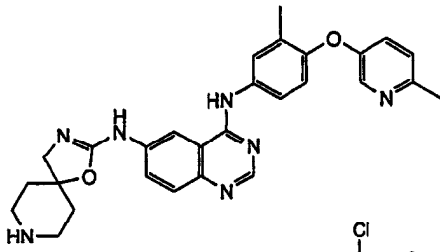
Стадия D: Вещество из стадии С растворяют в MeCN (2 мл) и добавляют 40% KF на оксиде алюминия (130 мг, 18 эквивалентов). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 12 часов, разбавляют MeCN и фильтруют через целит. Хроматография на силикагеле дает N<sup>4</sup>-[3-хлор-4-(3-фторбензилокси)фенил]-N<sup>6</sup>-(4,5-дигидрооксазол-2-ил)-N<sup>6</sup>-метилхиназолин-4,6-диамин (6 мг, 25%).  
40

Дополнительные соединения настоящего изобретения включают:

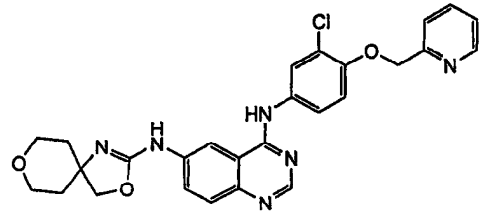
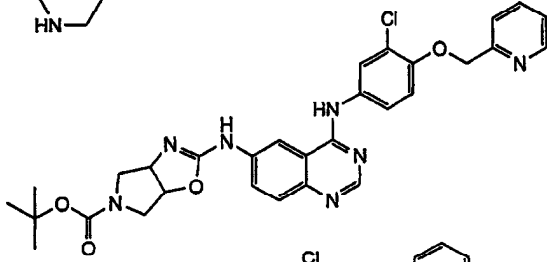
45

50

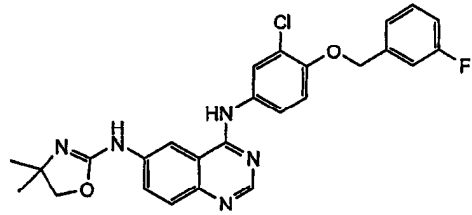
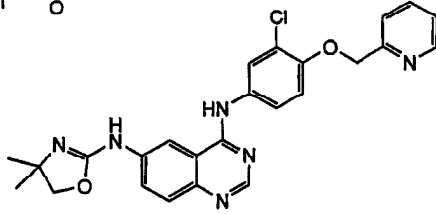
5



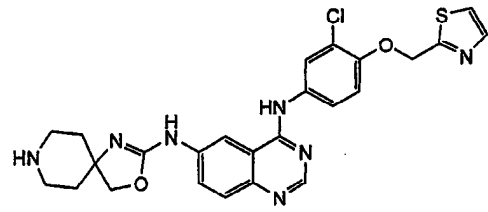
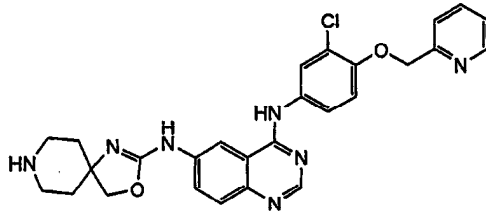
10



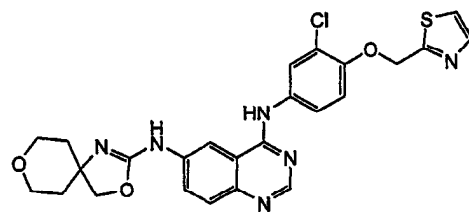
15



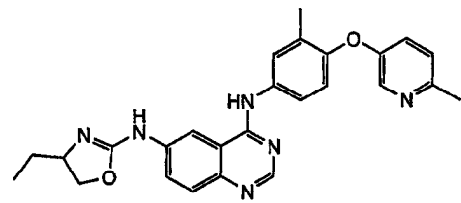
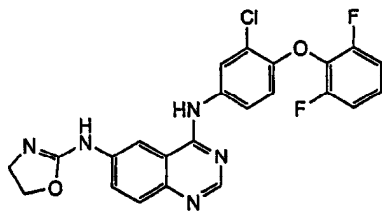
20



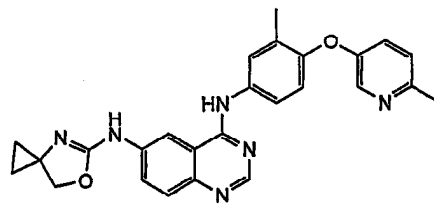
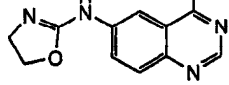
25



30



35

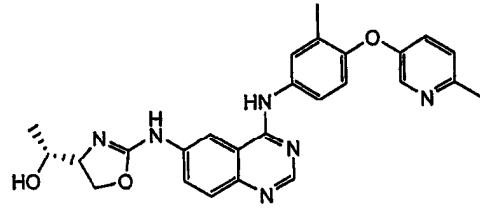
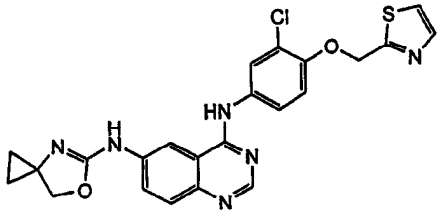


40

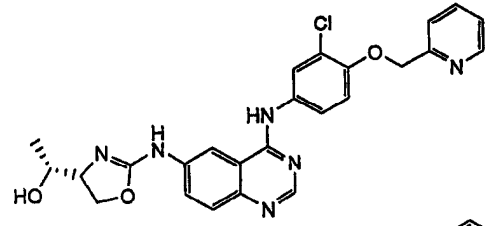
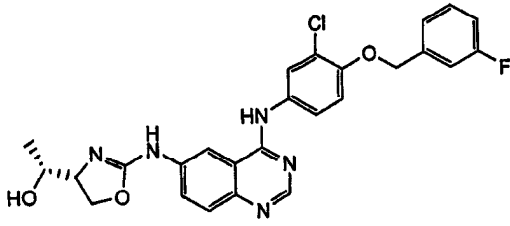
45

50

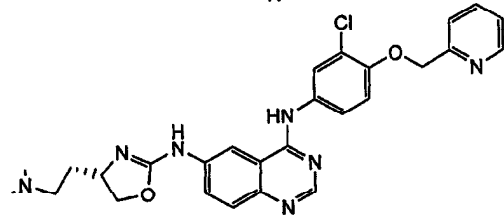
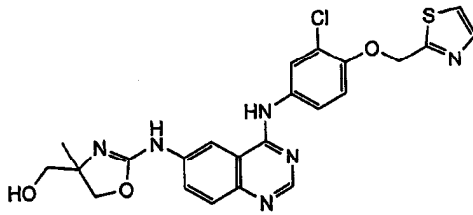
5



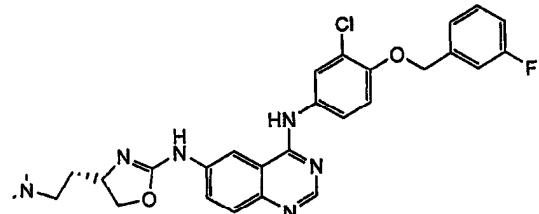
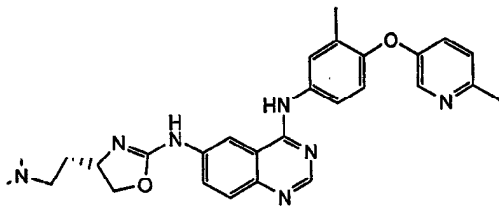
10



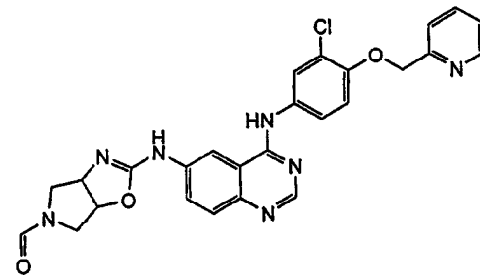
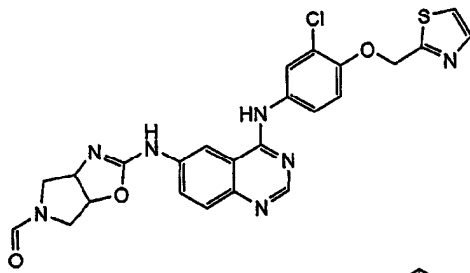
15



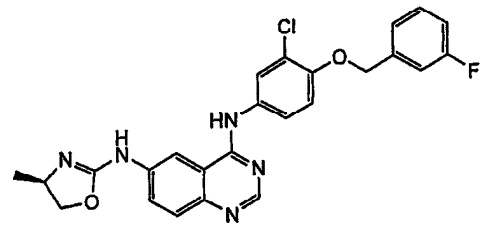
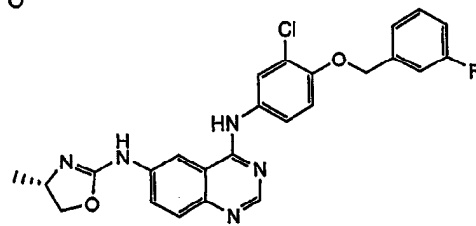
20



25



30

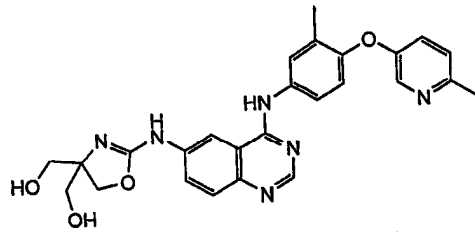
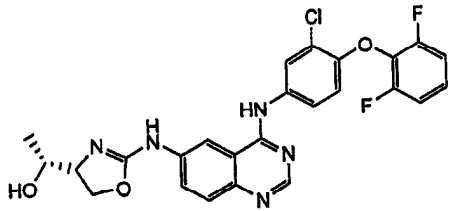


40

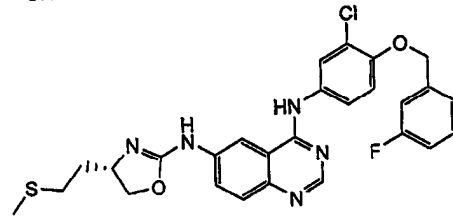
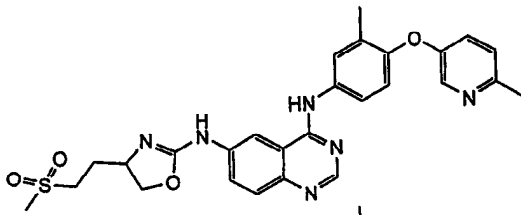
45

50

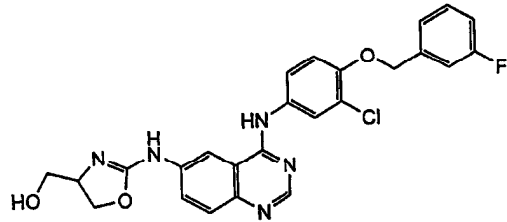
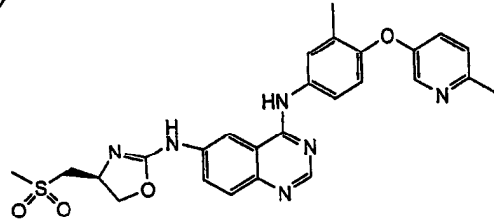
5



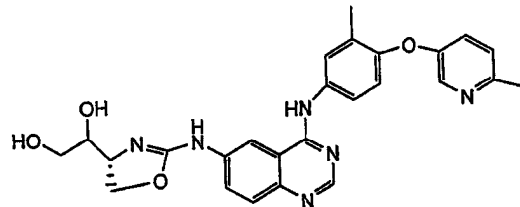
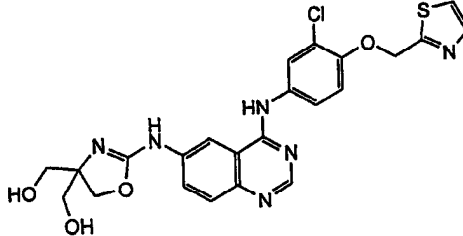
10



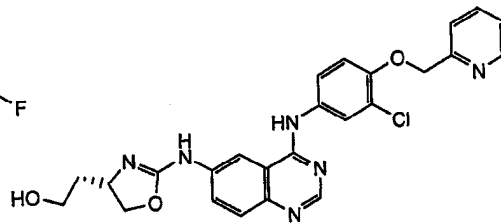
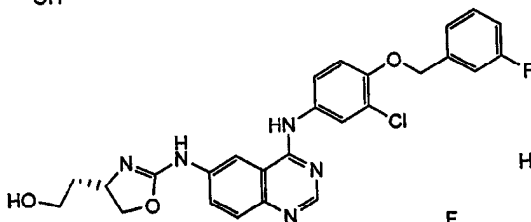
15



20

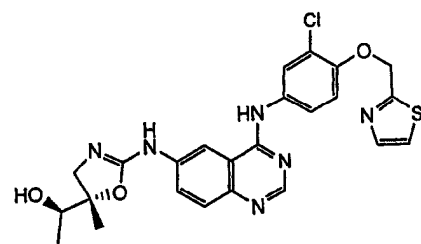
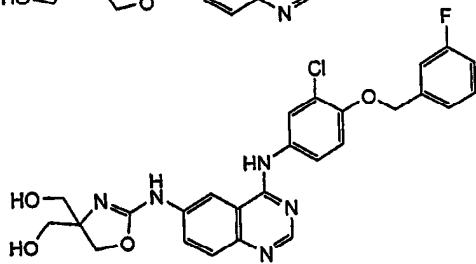


25



30

35

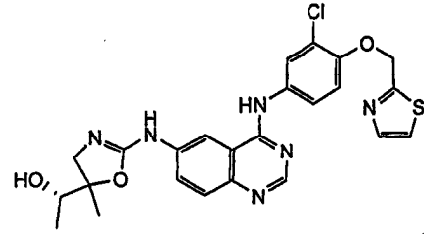
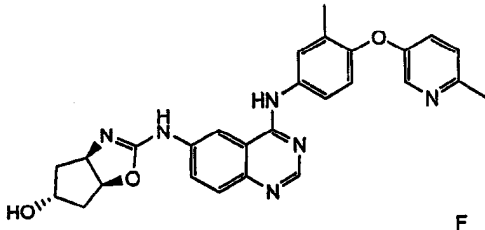


40

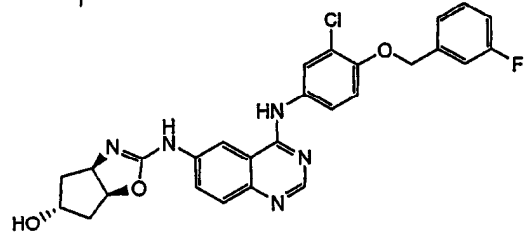
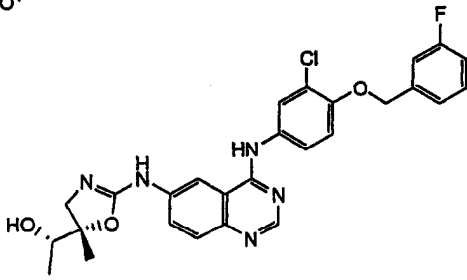
45

50

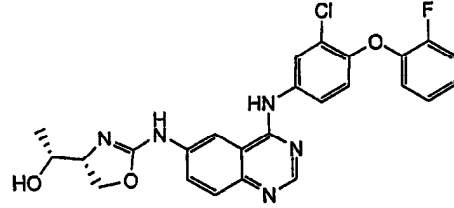
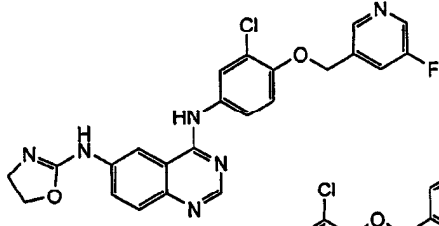
5



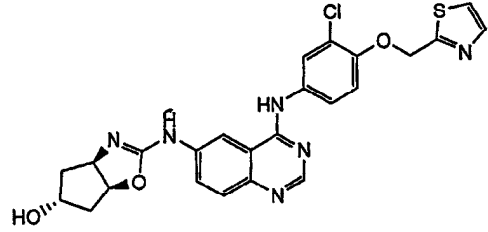
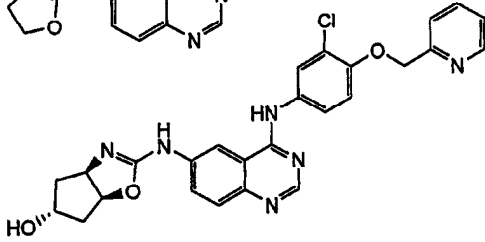
10



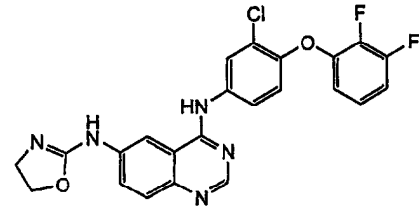
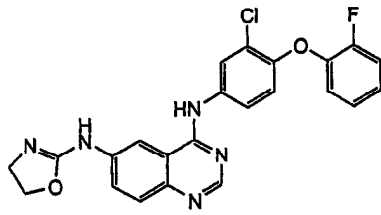
15



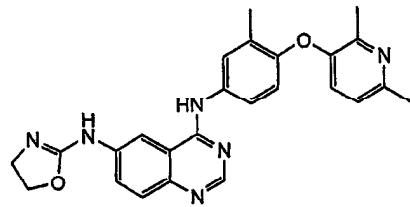
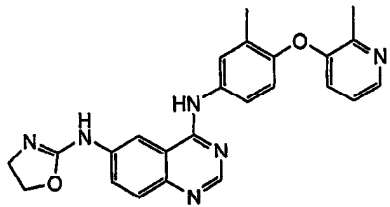
20



25



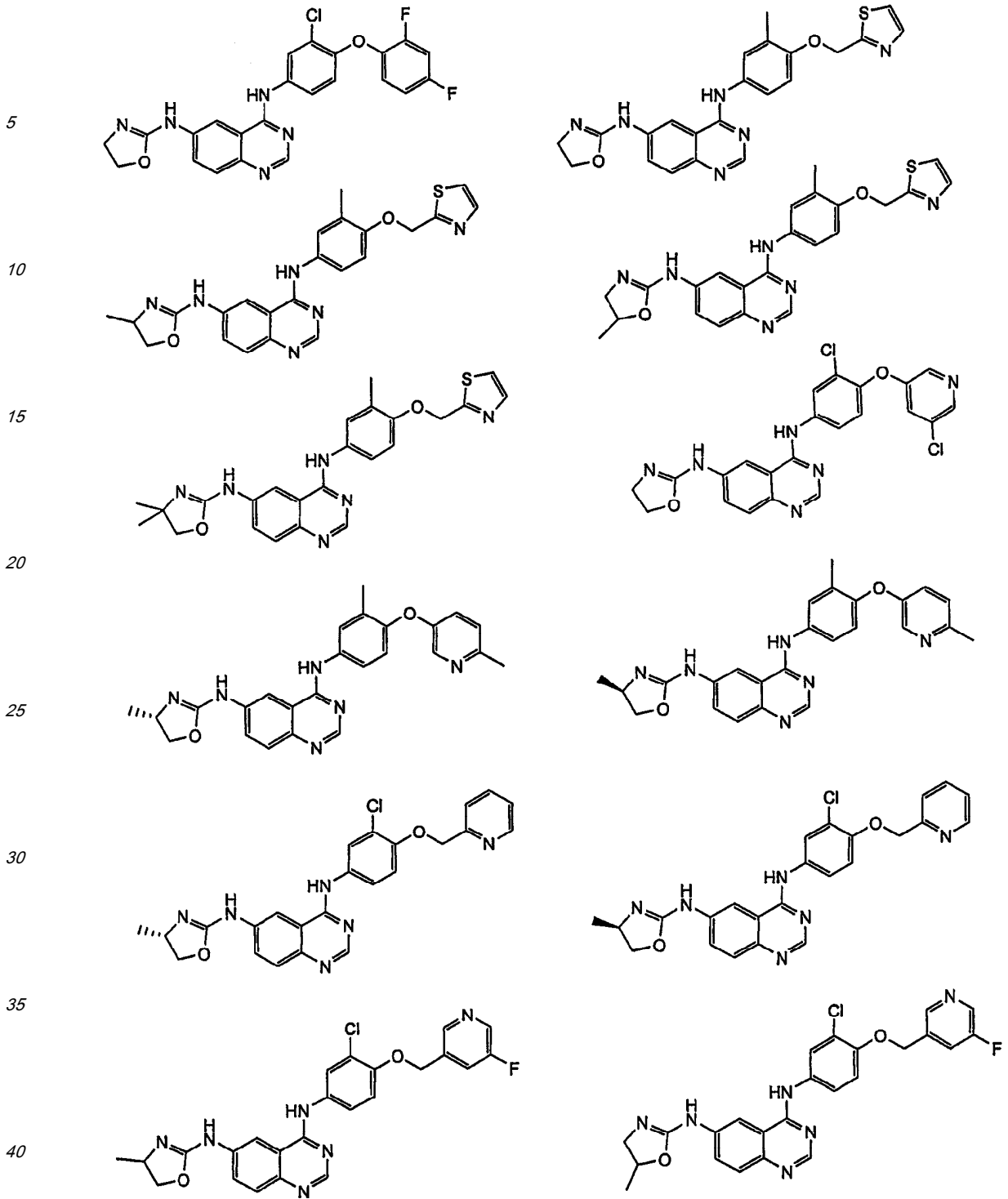
30



40

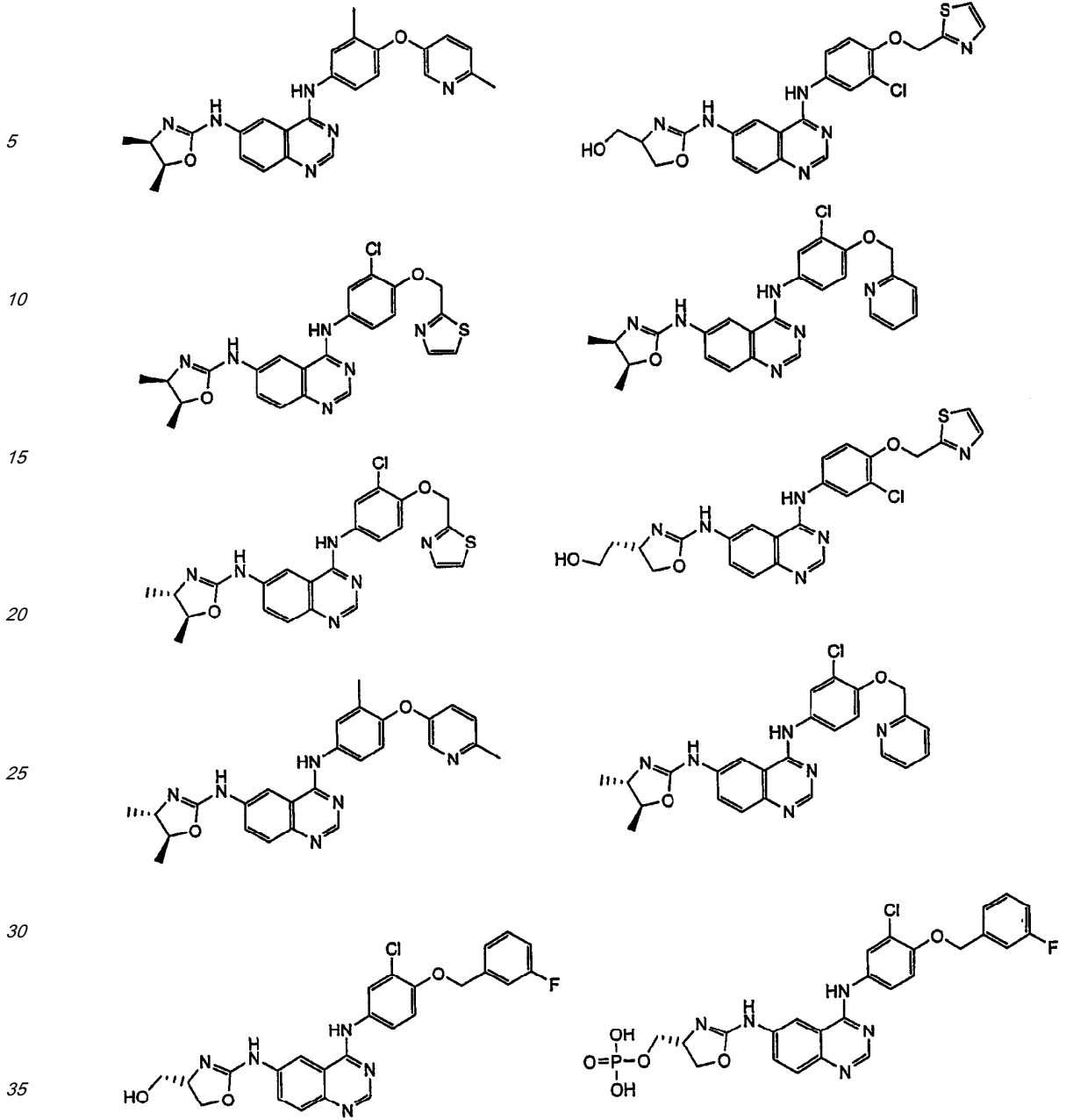
45

50



45

50



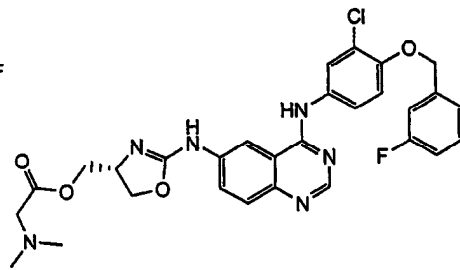
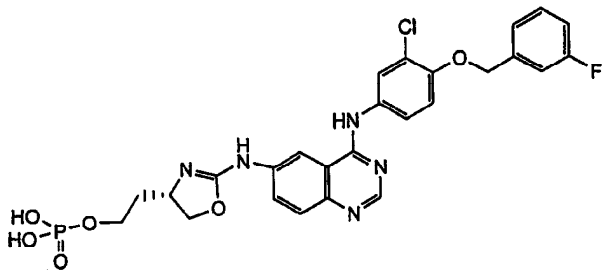
40

45

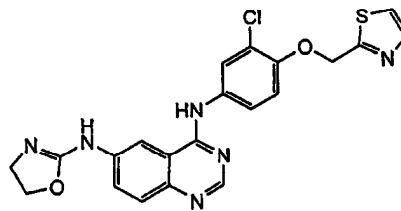
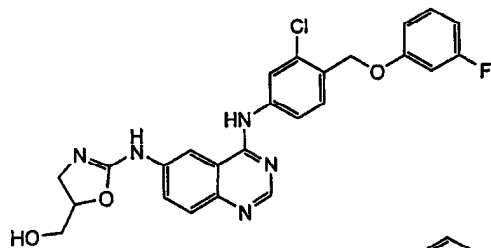
50



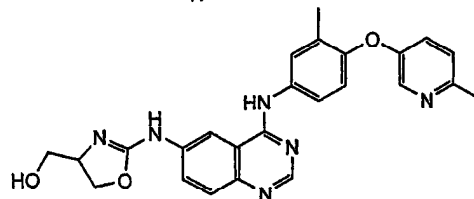
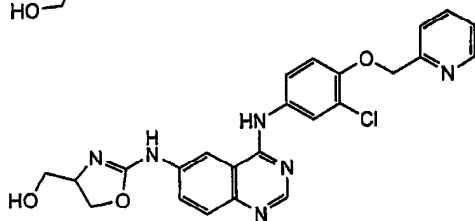
5



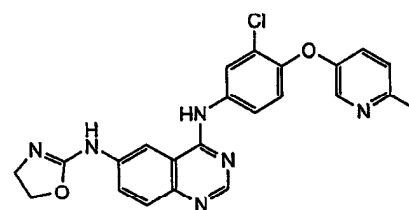
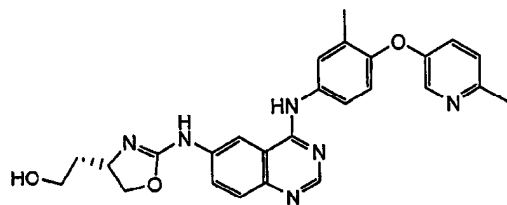
10



15

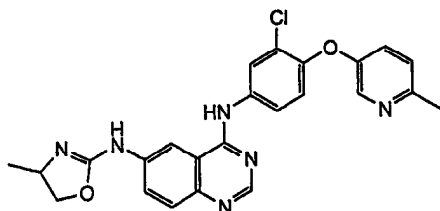


20



25

30

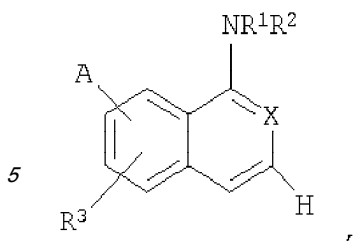


35

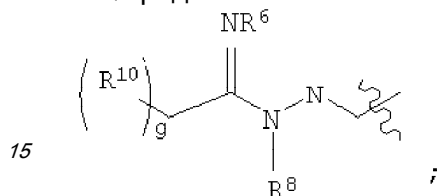
Слова «включают», «включающие» и «включает» при применении в  
данном описании и последующей формуле изобретения предназначаются  
для указания на присутствие определенных отличительных признаков, целых  
чисел, компонентов или стадий, но они не мешают присутствию или  
добавлению одного или нескольких других отличительных признаков, целых  
чисел, компонентов, стадий или групп.

#### Формула изобретения

1. Производные хиназолина, в том числе их разделенные энантиомеры, диастереомеры,  
сольваты и их фармацевтически приемлемые соли, имеющие формулу I:



где А связан с одним из атомов углерода в положениях 6 или 7 бициклического кольца;  
 Х представляет собой N;  
 А представляет собой Q или Z;  
 Q представляет собой



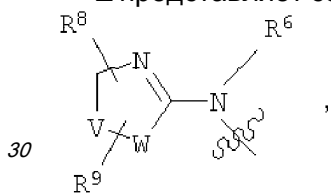
R<sup>1</sup> представляет собой фенил, замещенный -(G)<sub>n</sub>OAr или -O(G)<sub>n</sub>Ar и где фенил  
 необязательно замещен галогеном или C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкилом; где G представляет  
 собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилен, n равно 0 или 1, и Ar представляет собой фенил или пиридил или  
 тиазолил, где Ar необязательно замещен 1-2 заместителями, выбранными из галогена или  
 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкила;

R<sup>2</sup> представляет собой H;

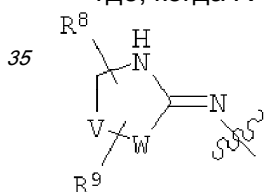
R<sup>3</sup> представляет собой водород;

R<sup>10</sup> представляет собой водород или -OR<sup>6</sup>, где g - это 1;

Z представляет собой



где R<sup>6</sup> является водородом или C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкилом,  
 где, когда R<sup>6</sup>=H, то Z, кроме того, включает в себя



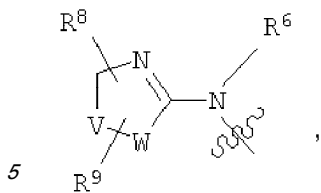
где W представляет собой O и V представляет собой CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>;

и где эти группы R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> могут быть связаны с одним и тем же или разными атомами;

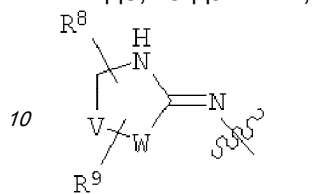
R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> независимо выбирают из группы, состоящей из водорода и C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкила, где  
 этот алкил необязательно замещен от 1-2 группами, независимо выбранными из группы,  
 состоящей из оксо, OR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, SR<sup>6</sup> и OC(=O) (CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub> NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>;

45 или R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> вместе с атомами, к которым они присоединены, могут быть независимо  
 соединены с образованием 3-10-членного циклоалкильного кольца, необязательно  
 замещенного OH, или 5-6 членного гетероциклоалкильного кольца, содержащего  
 гетероатом, выбранный из O и N, где каждый углерод или азот гетероциклоалкильного  
 кольца может быть необязательно замещен группой, выбранной из CH(=O), -C(=O)CH<sub>3</sub>  
 и -C(=O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>.

50 2. Соединение по п.1, где Z связано с углеродом в положении 6 бициклического кольца  
 и Z является

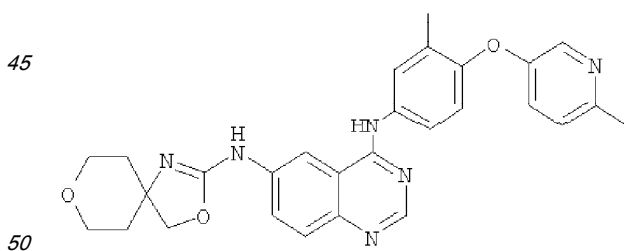
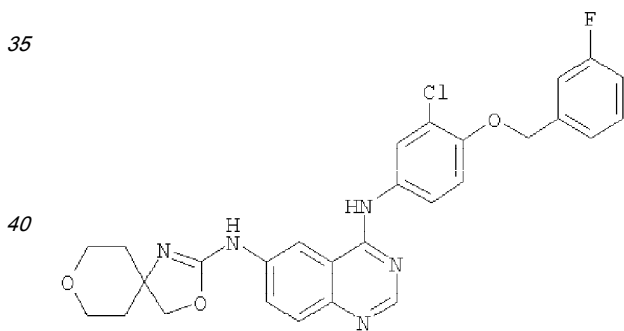
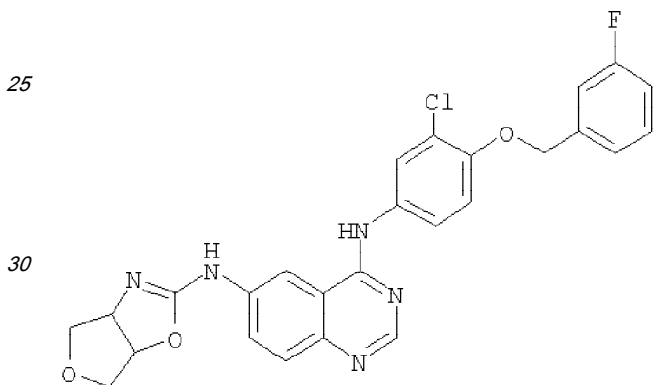
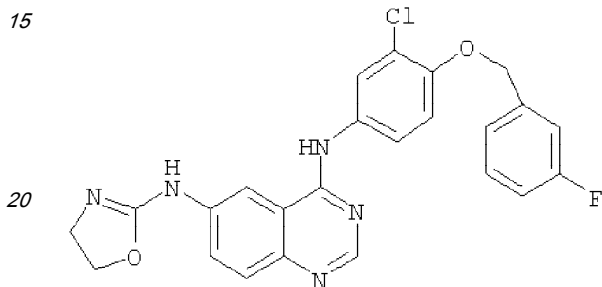


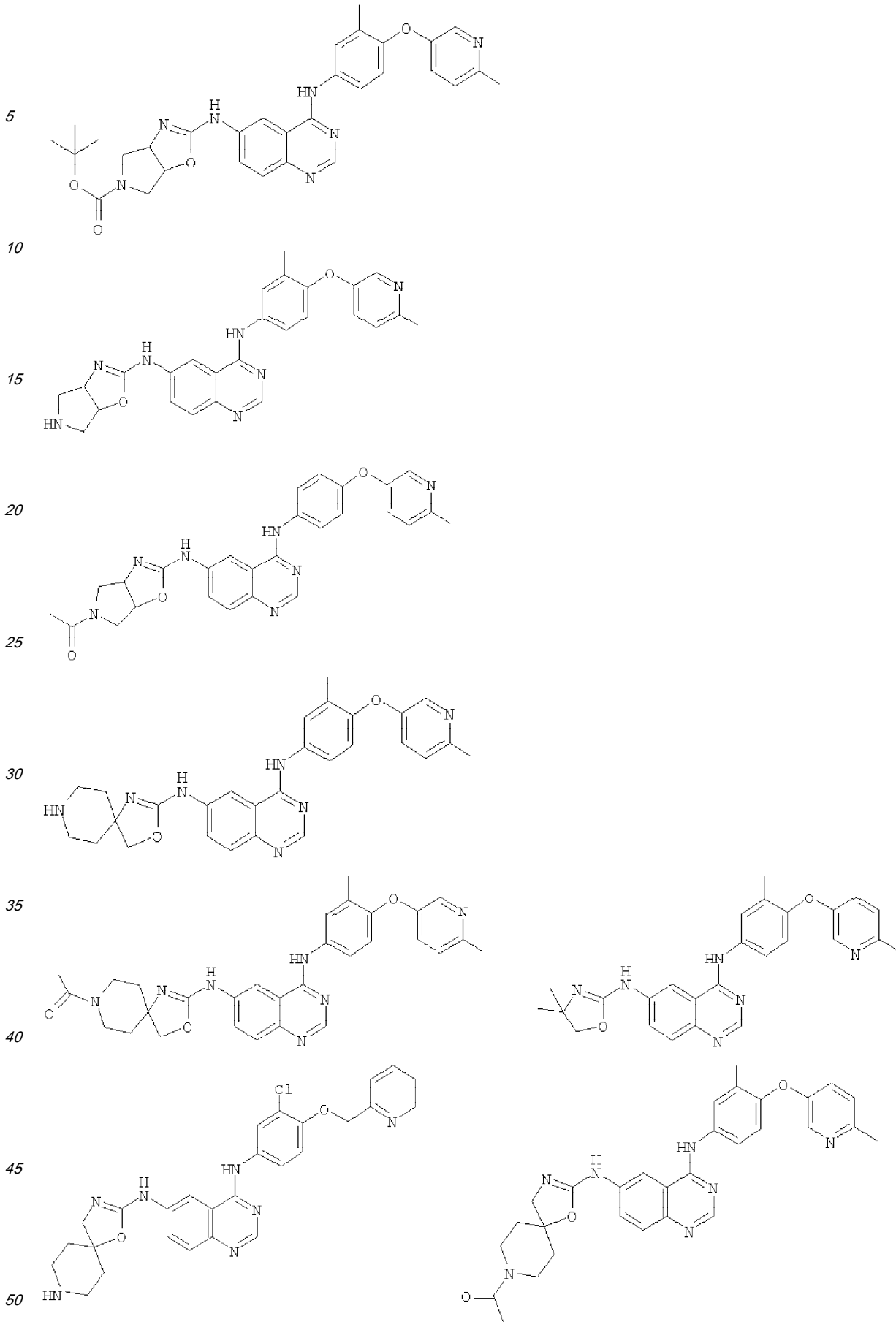
где, когда R<sup>6</sup>=H, то Z, кроме того, включает в себя

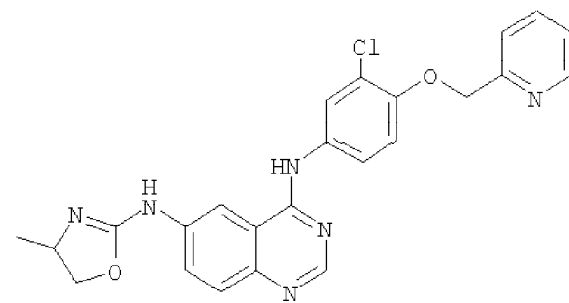
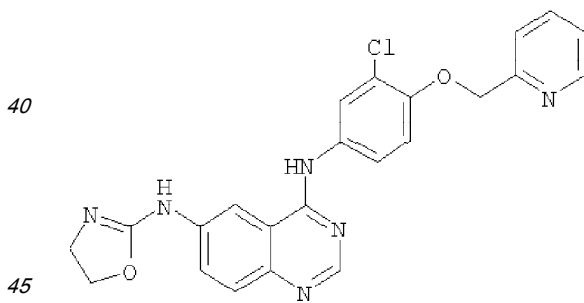
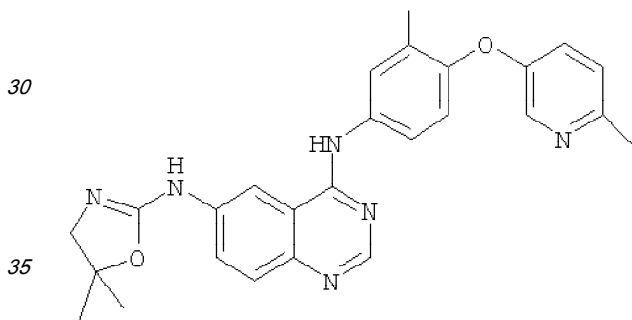
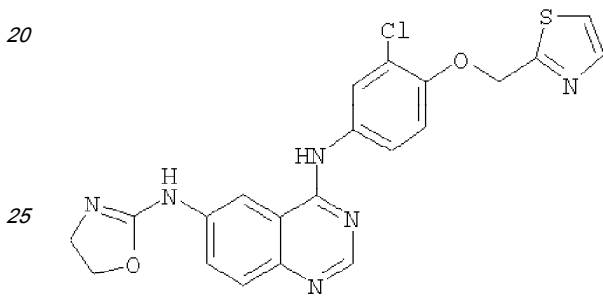
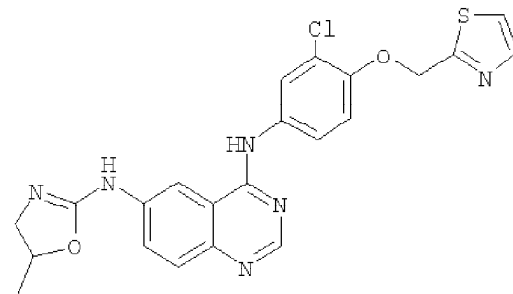
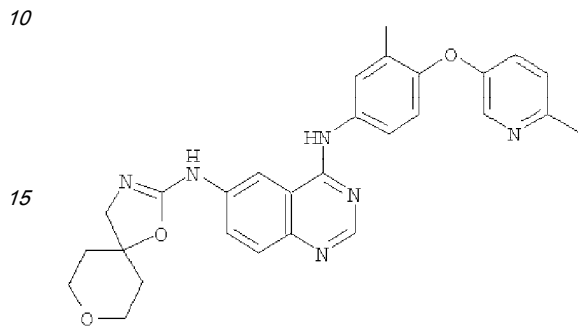
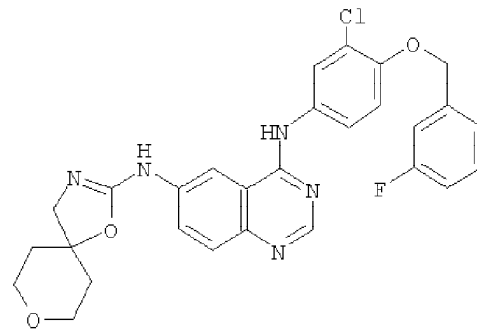
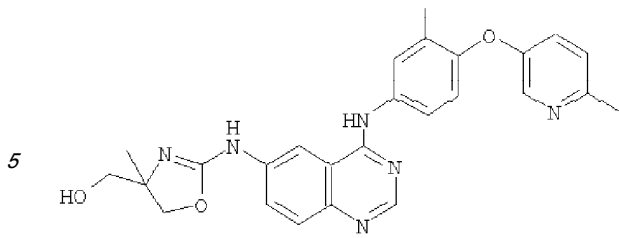


3. Соединение по п.2, где R<sup>6</sup> - это H.

4. Соединение по п.2, где соединение формулы I выбирается из структур:





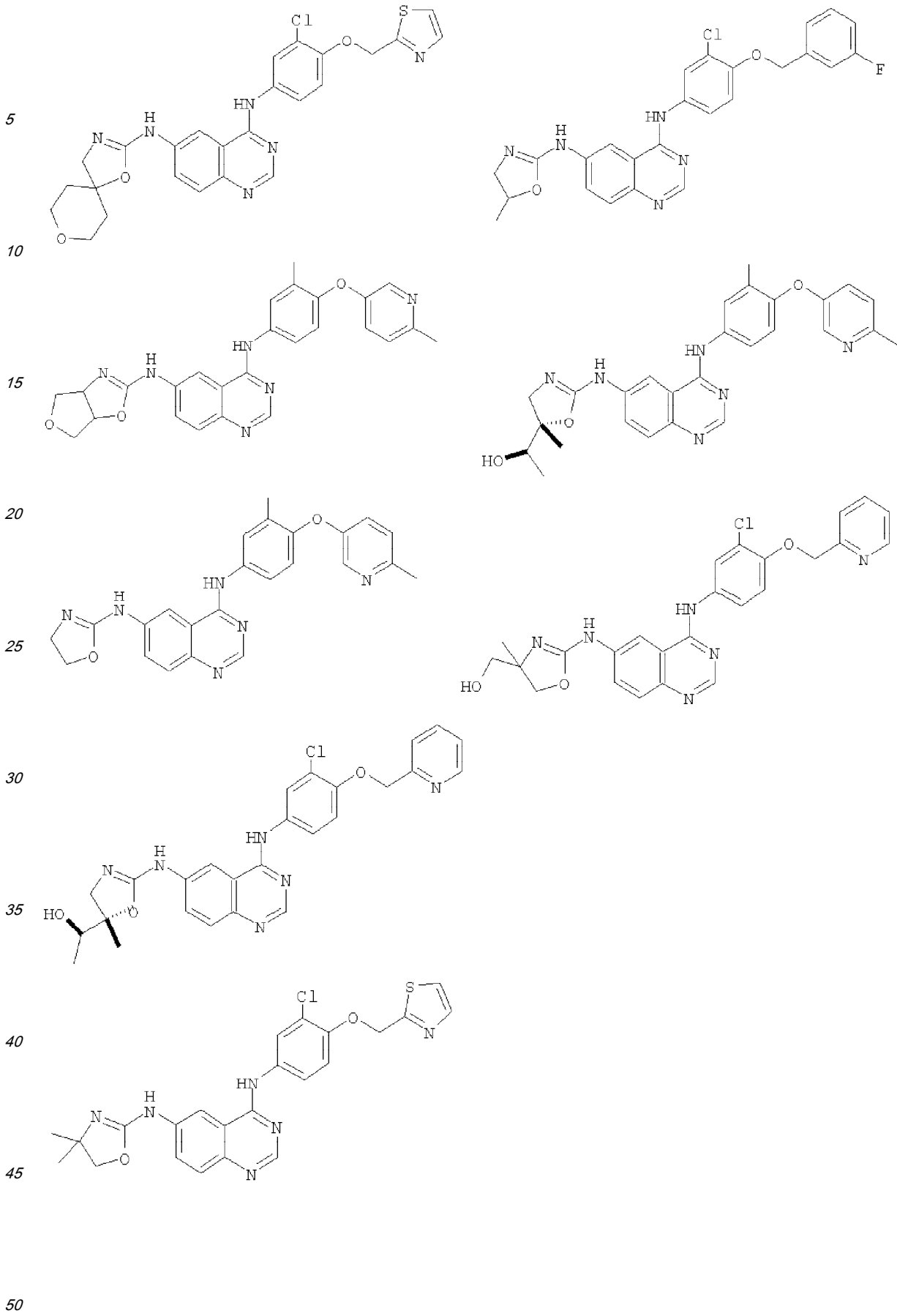


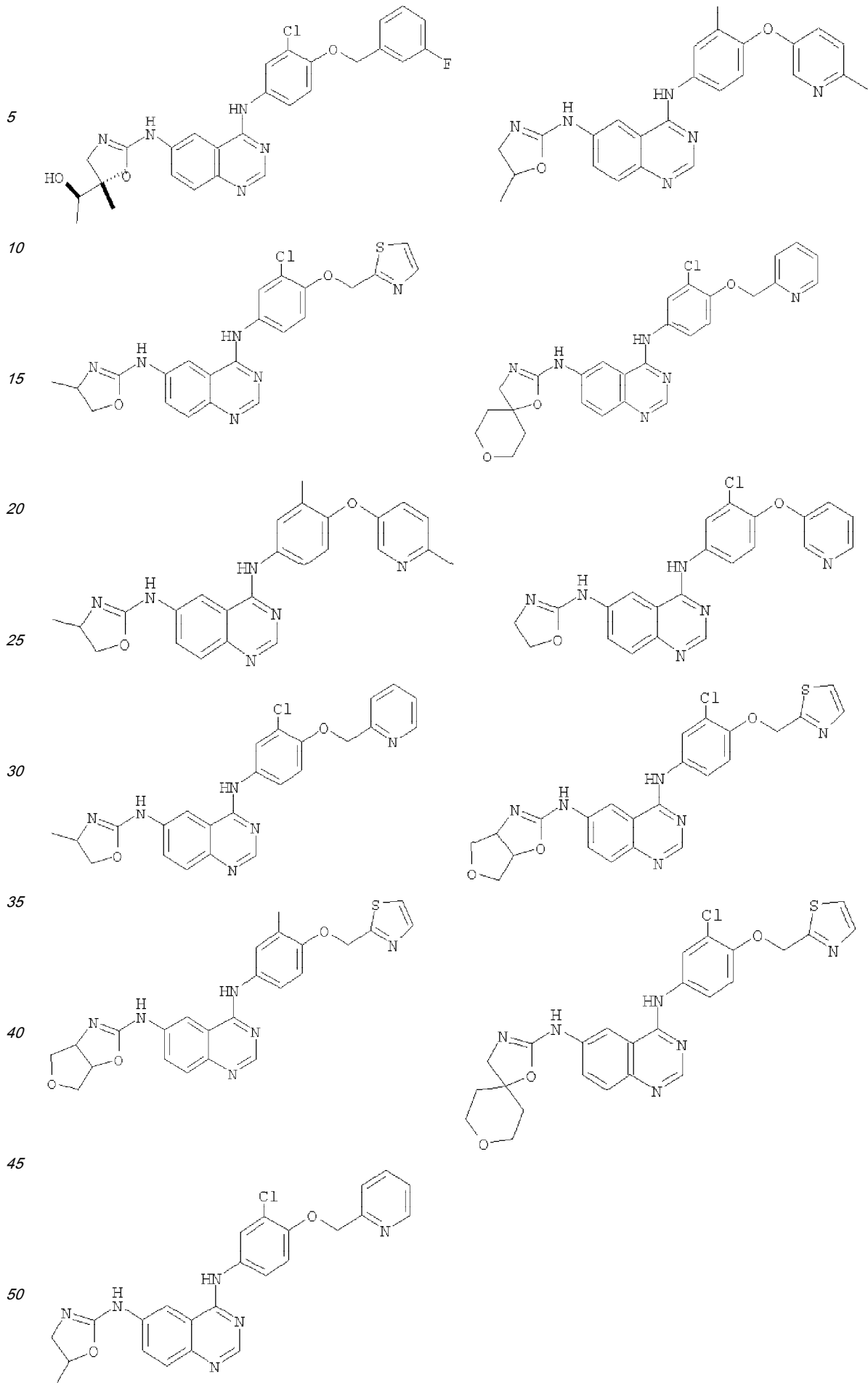
35

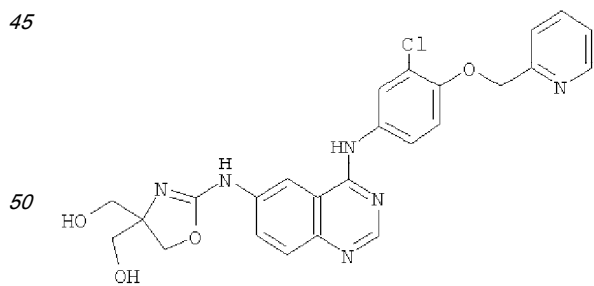
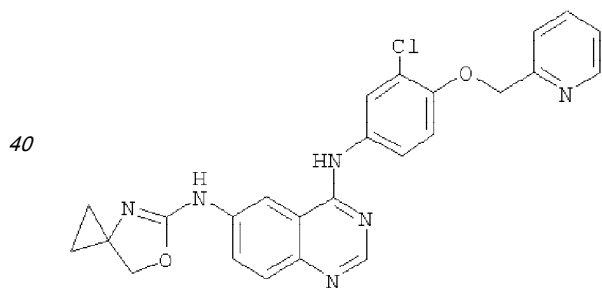
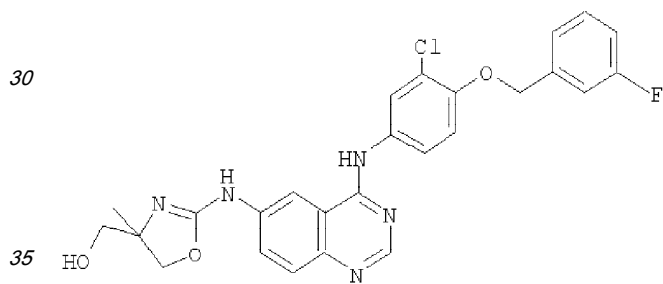
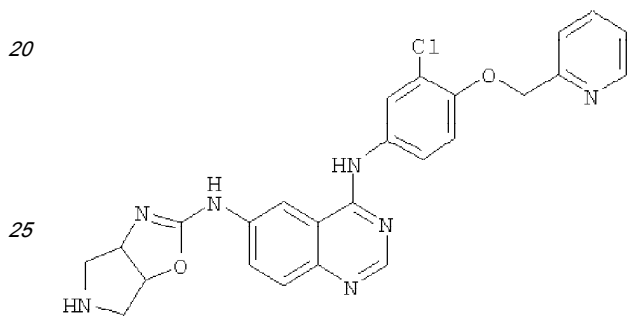
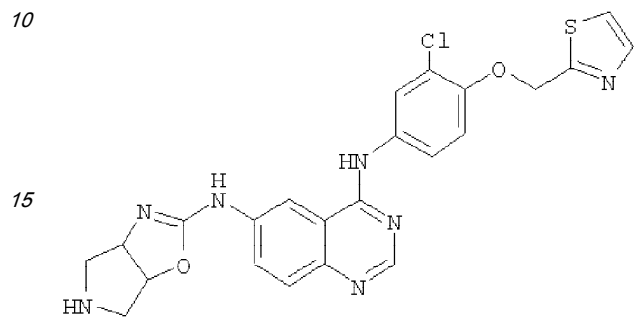
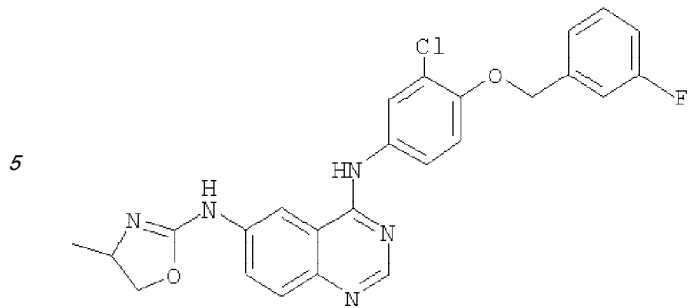
40

45

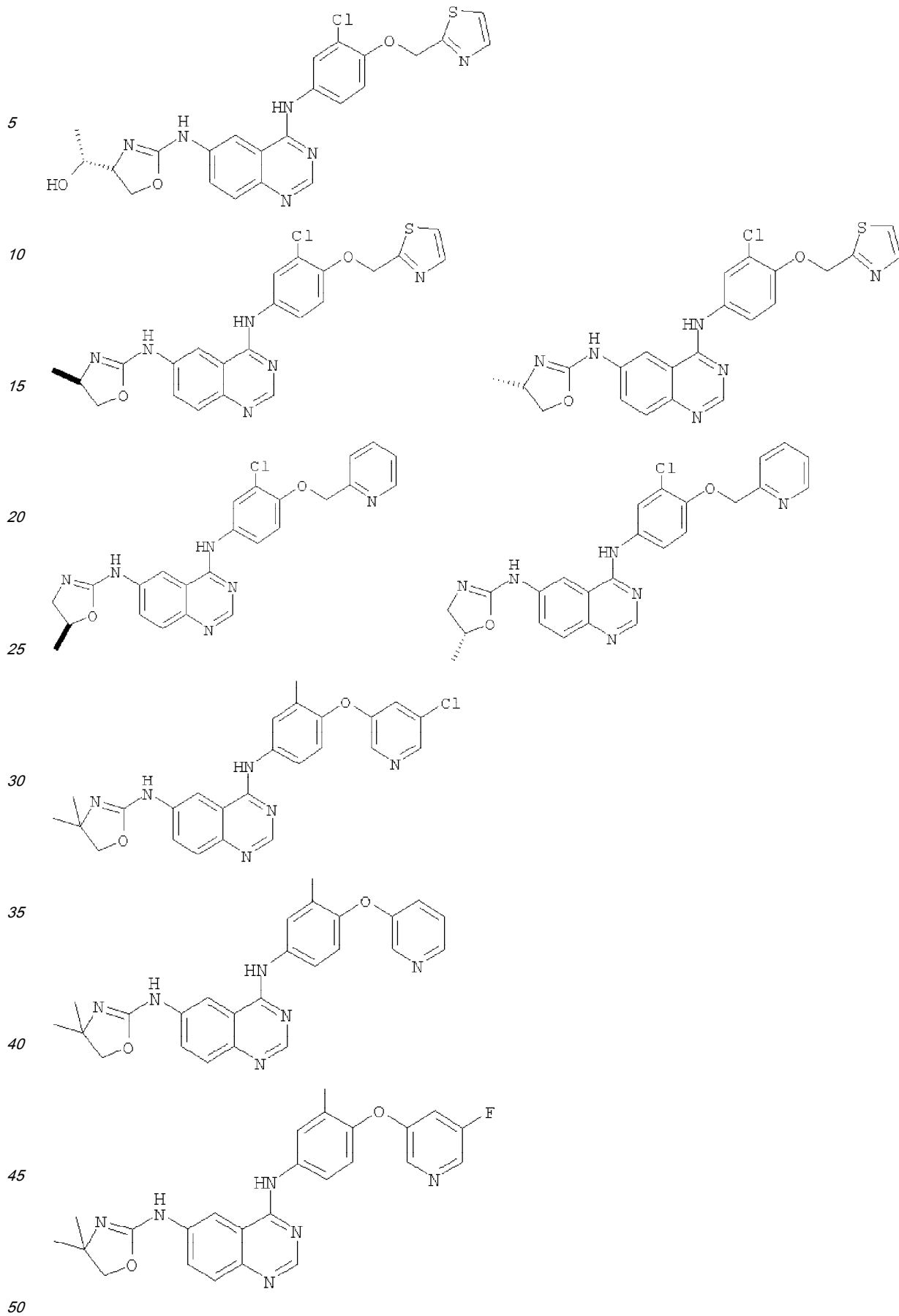
50

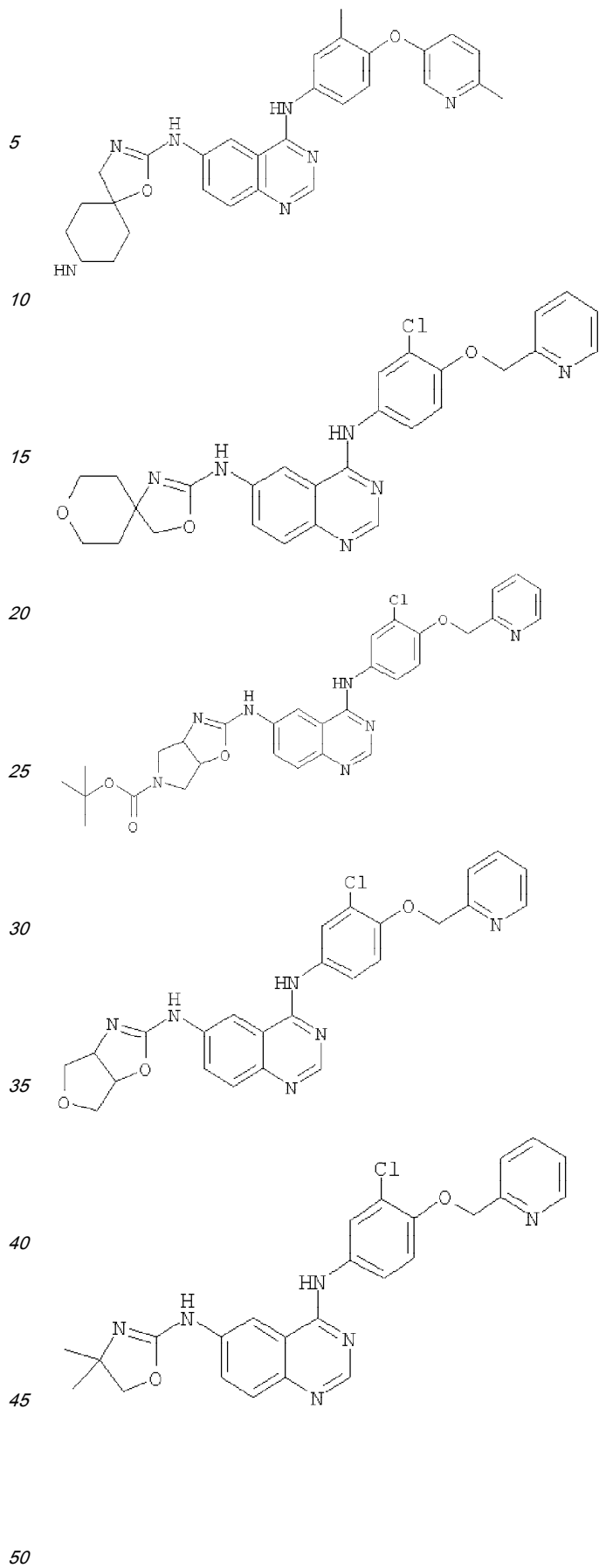


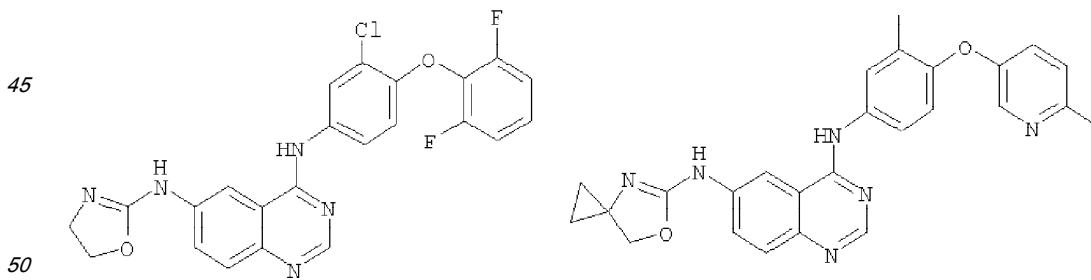
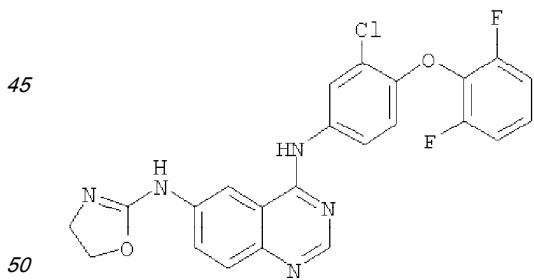
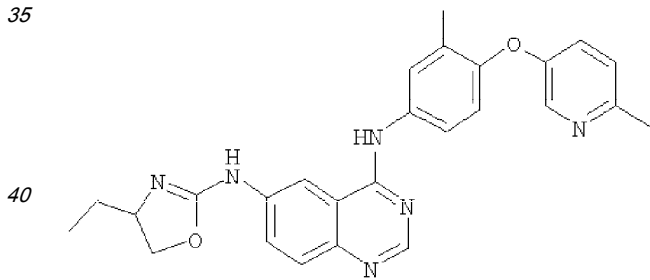
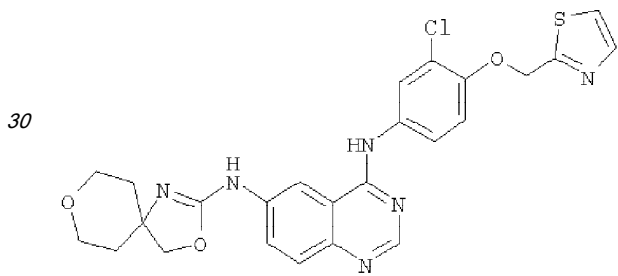
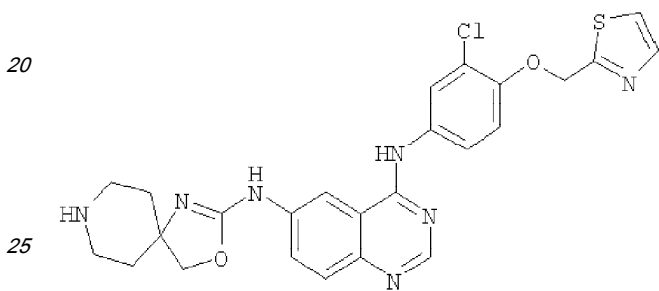
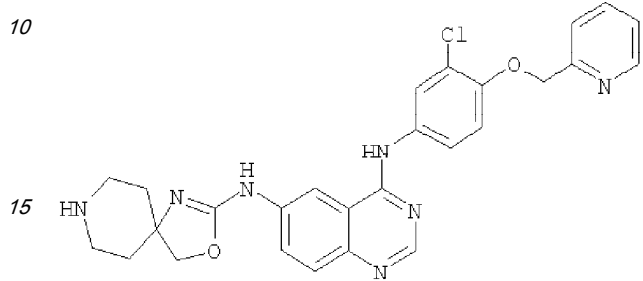
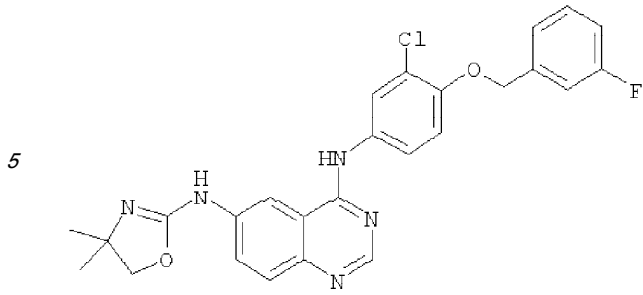


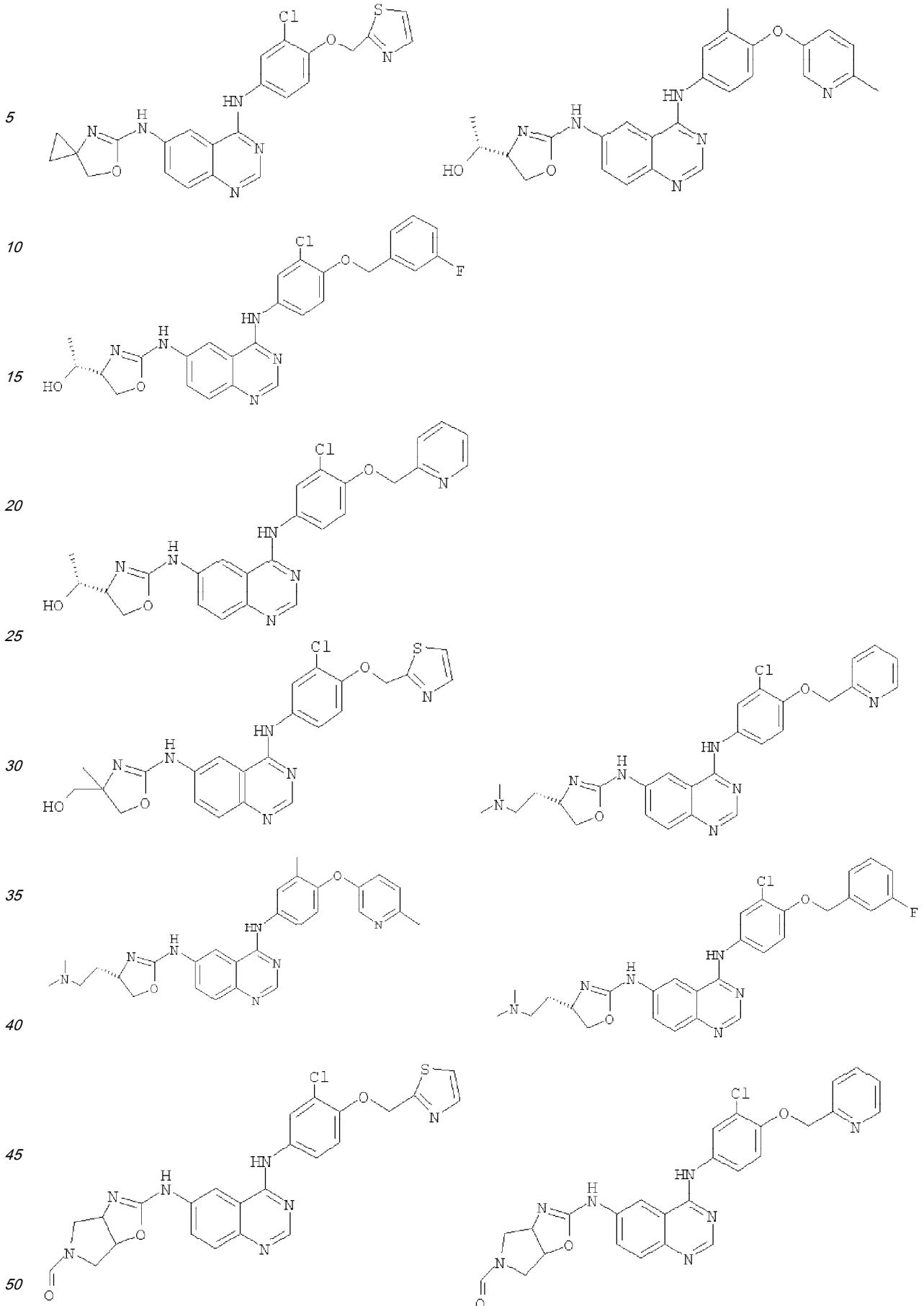


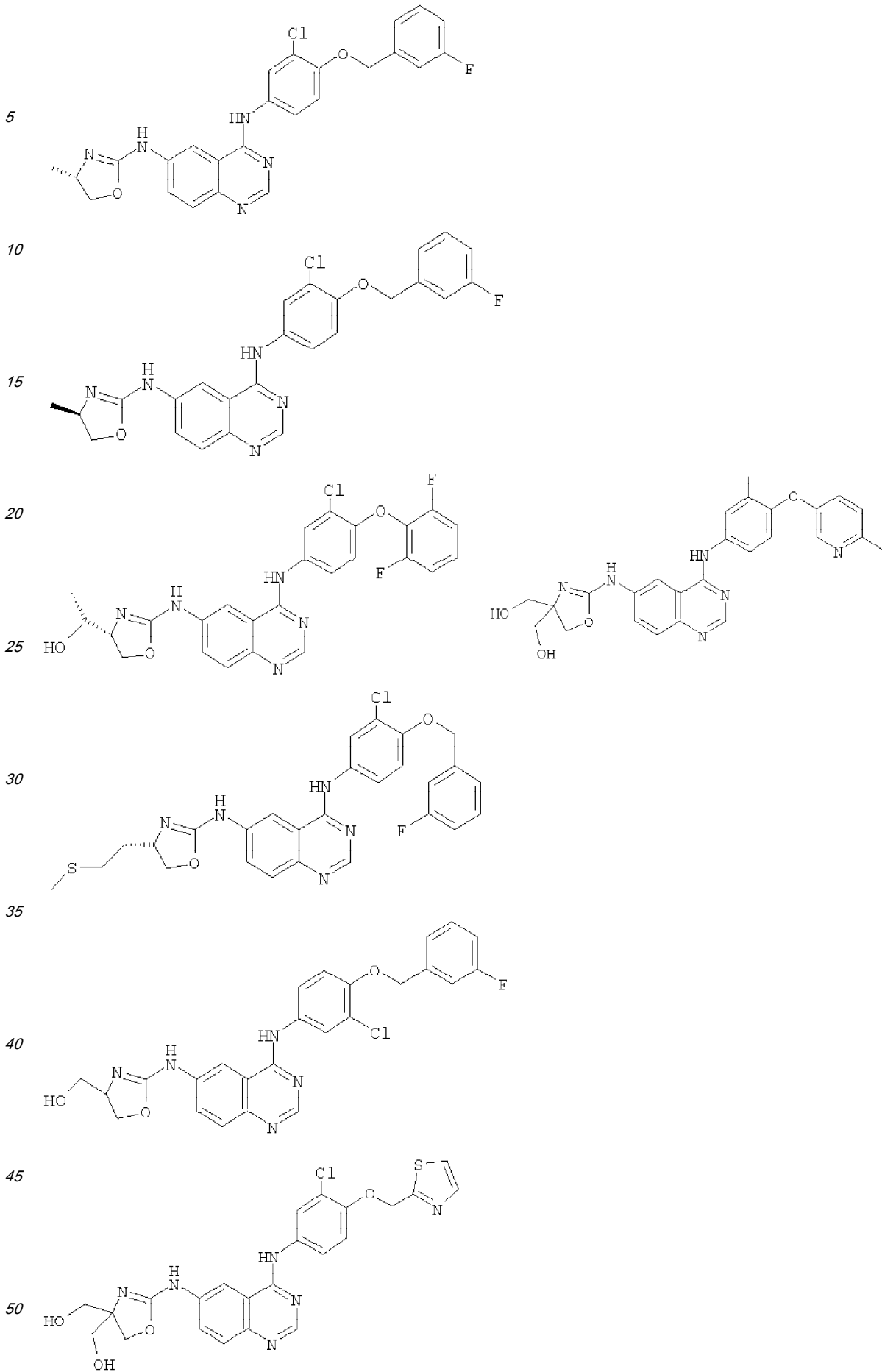


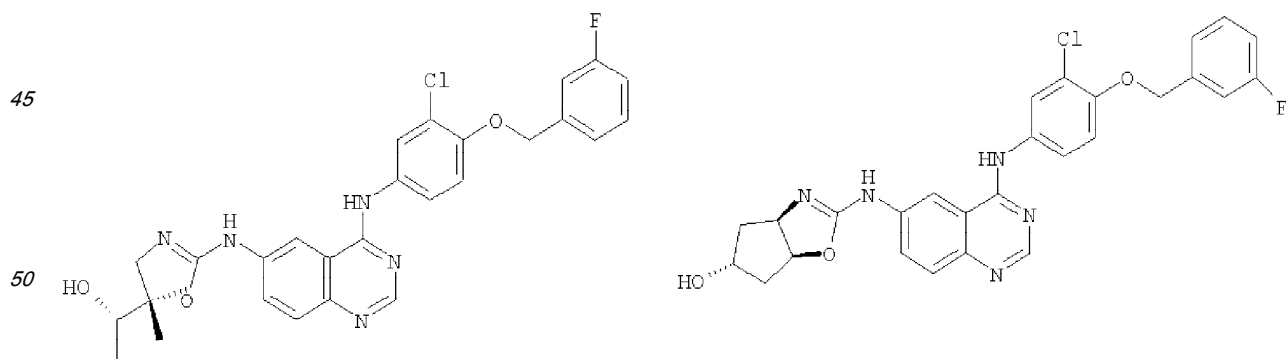
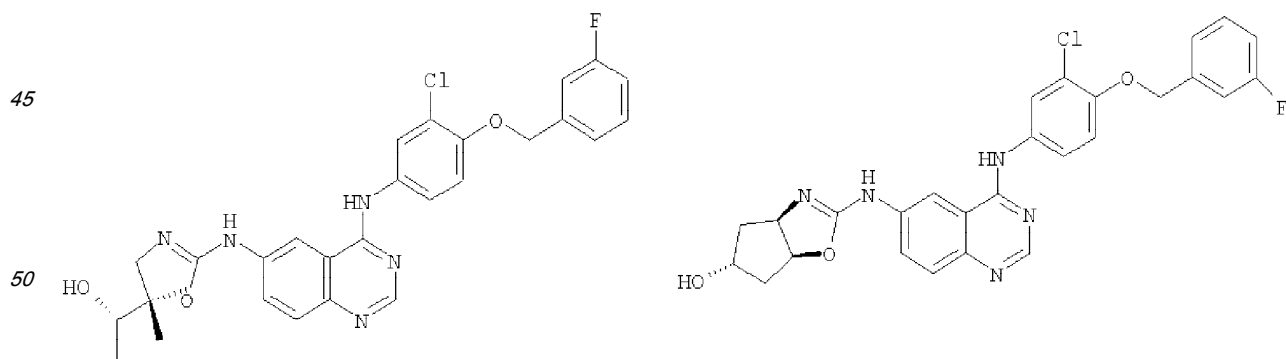
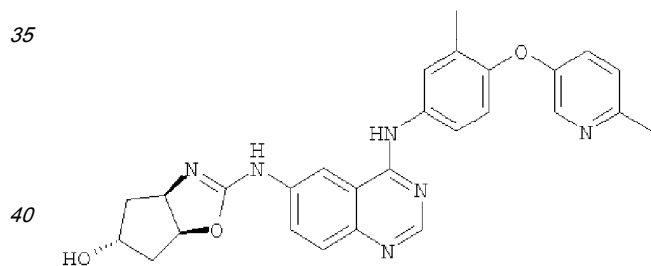
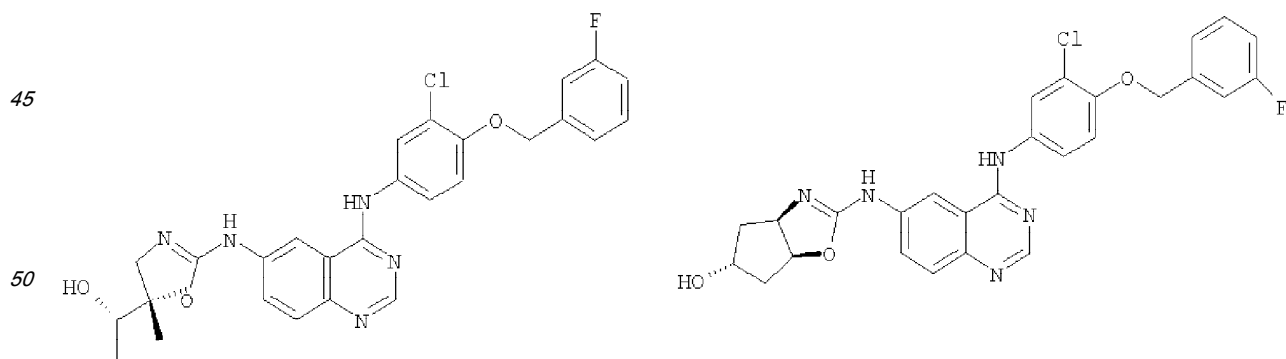
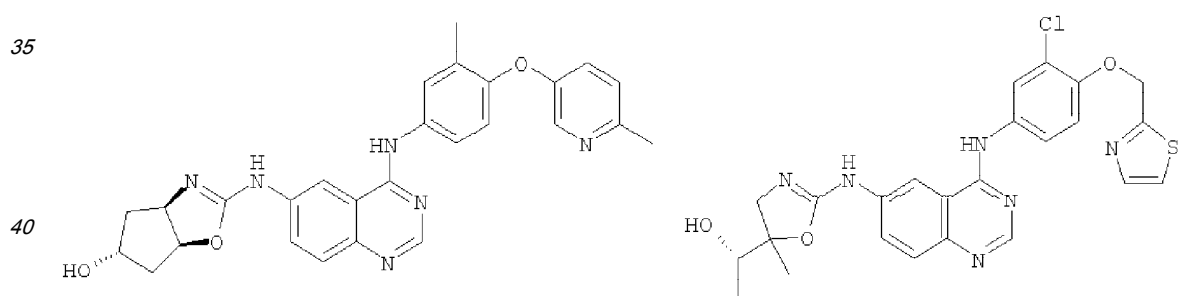
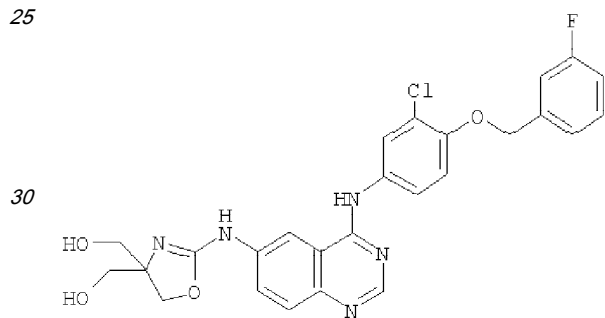
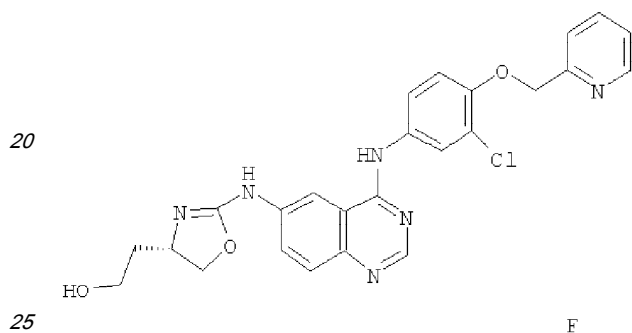
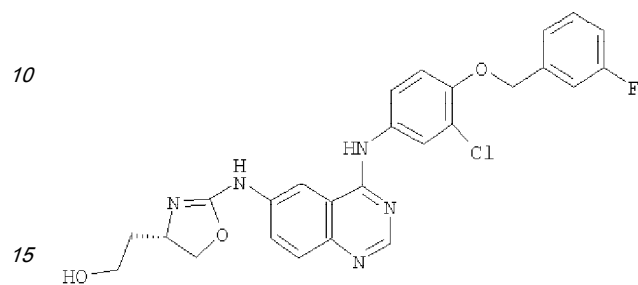
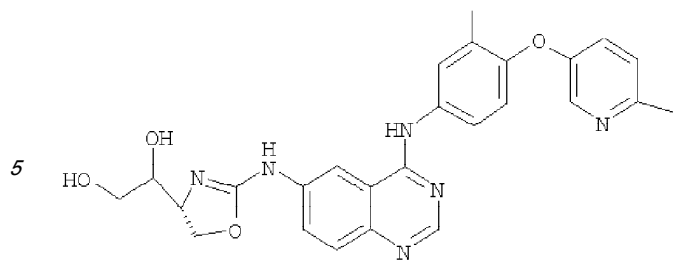


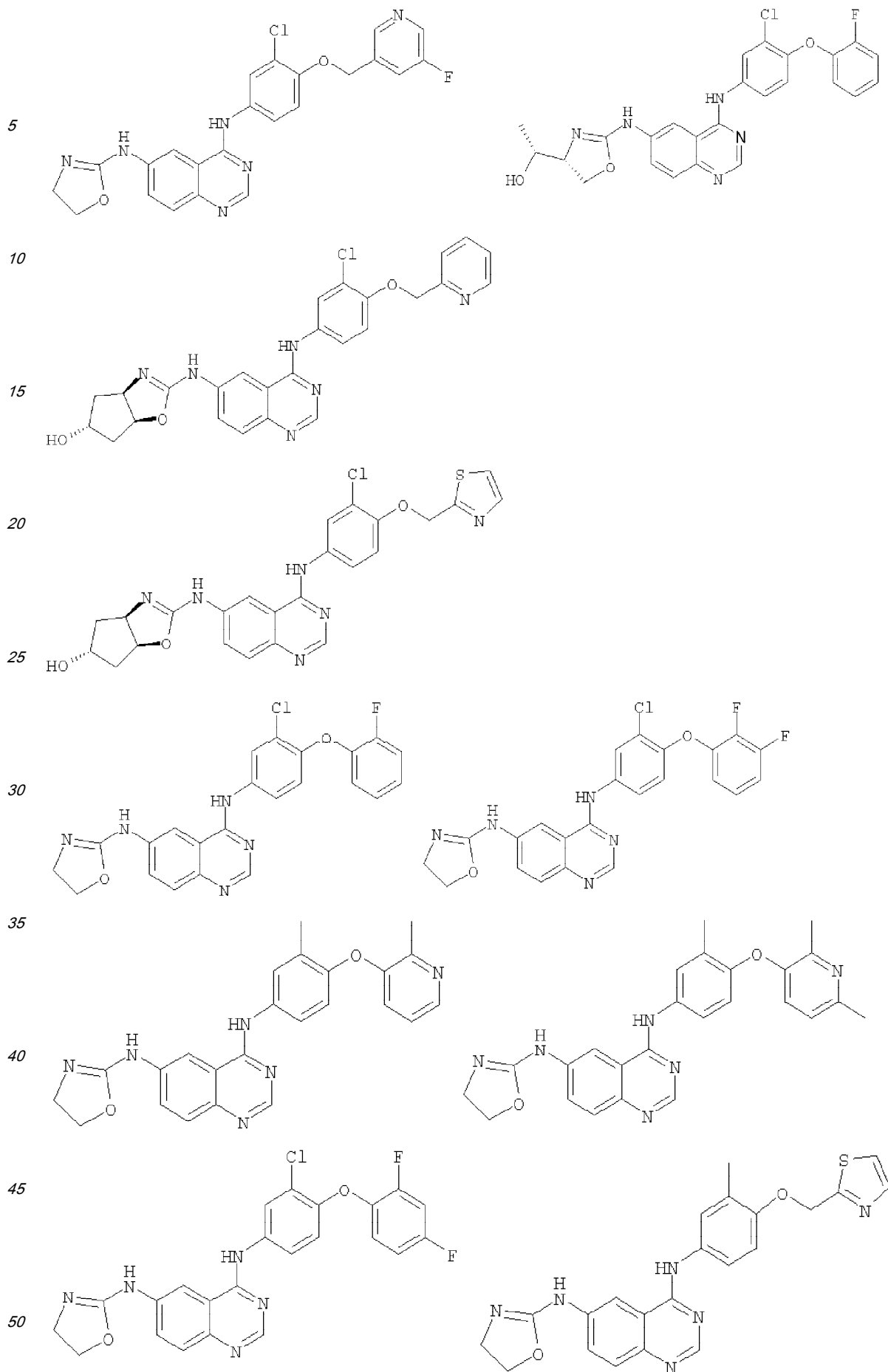


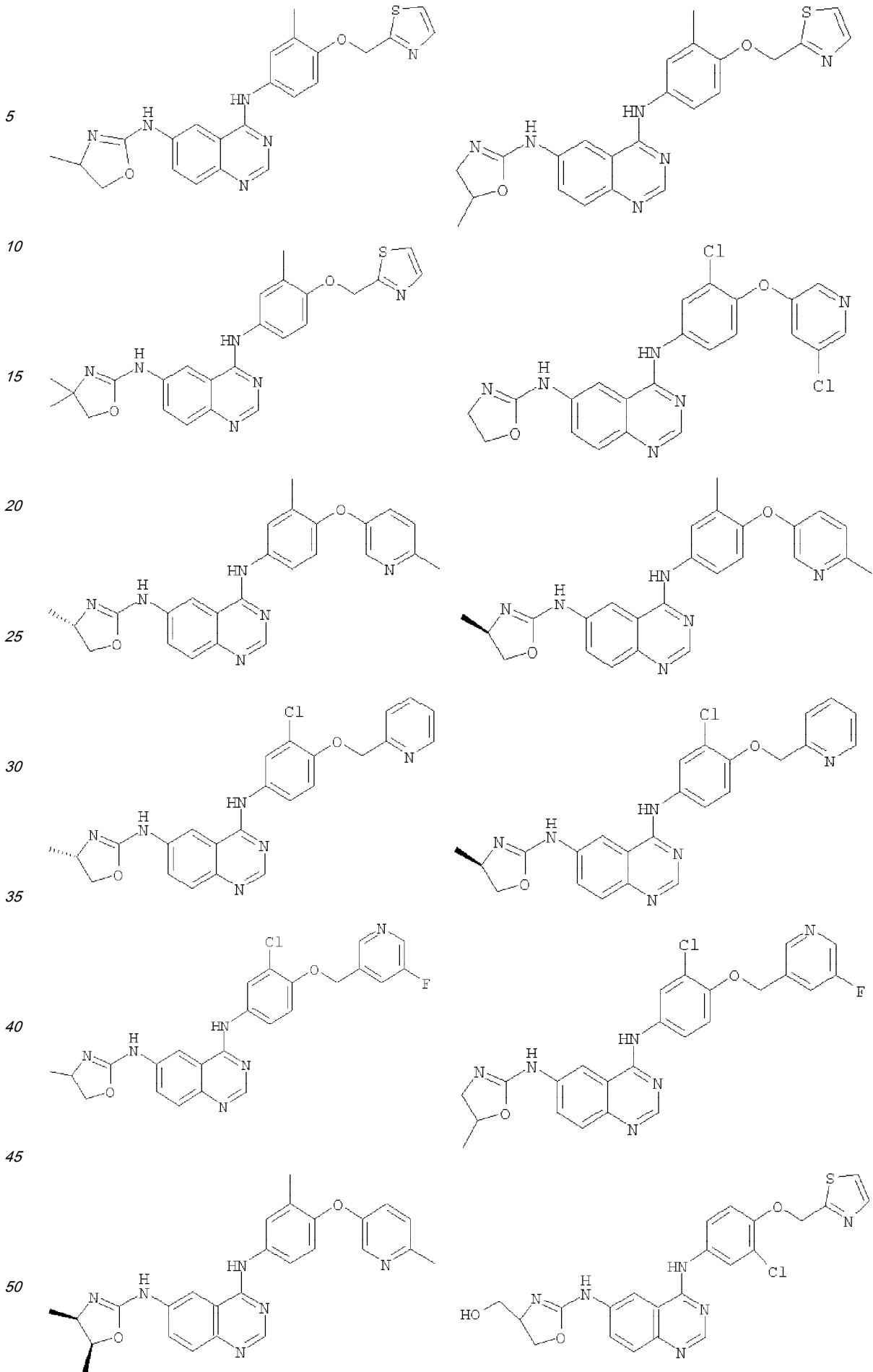




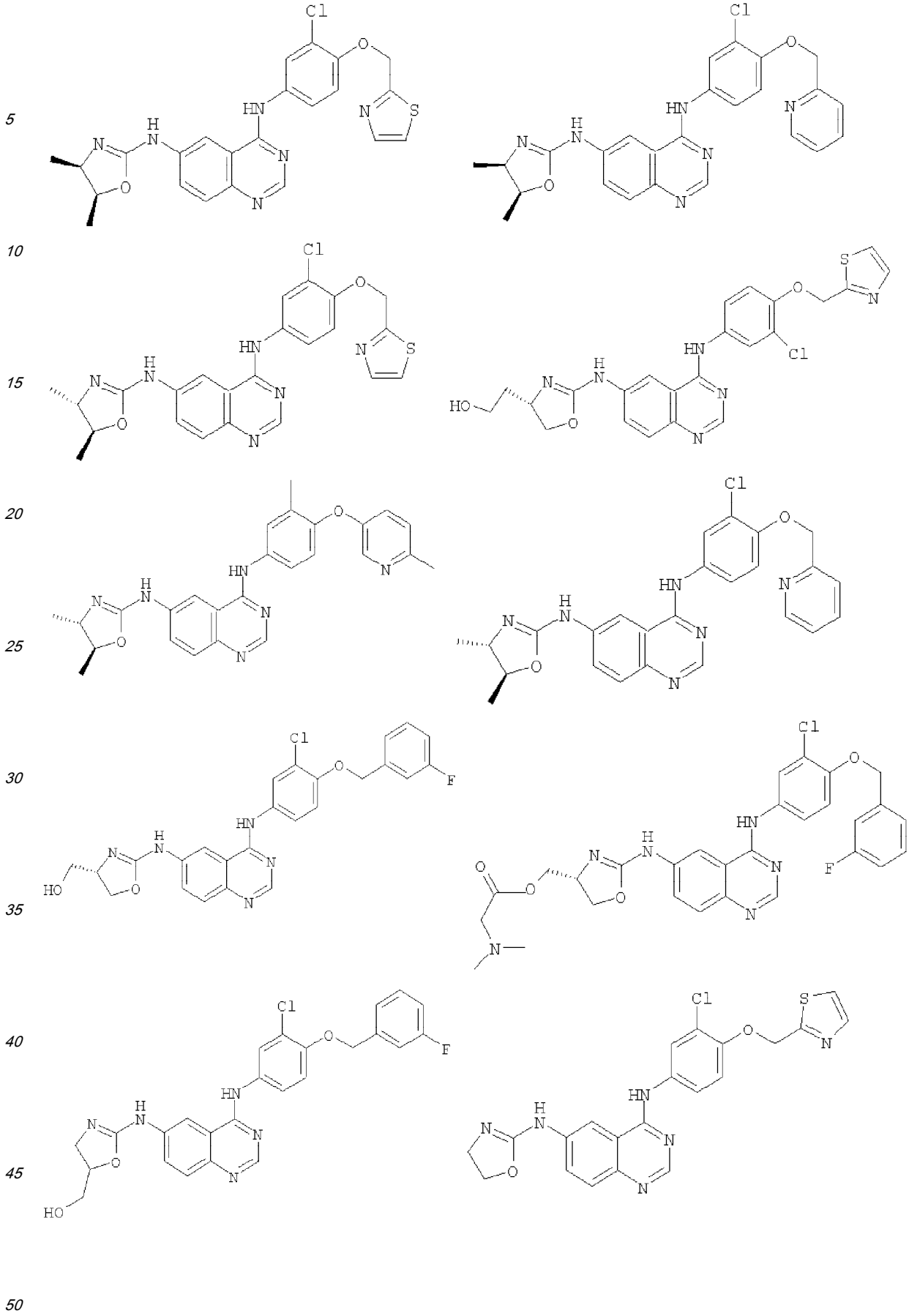


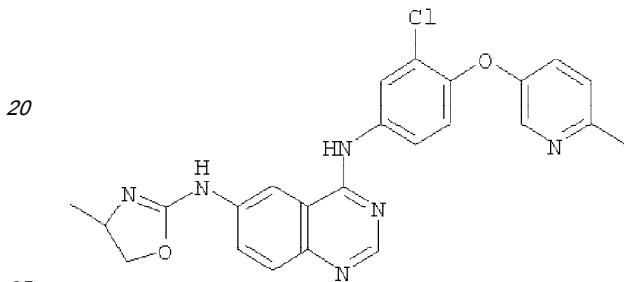
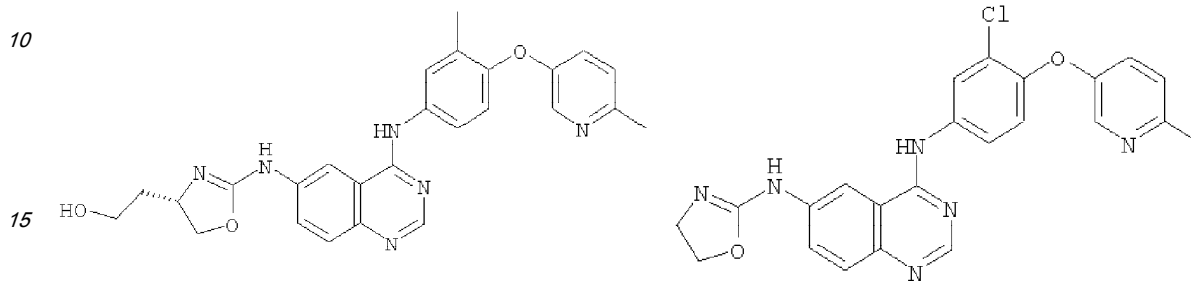
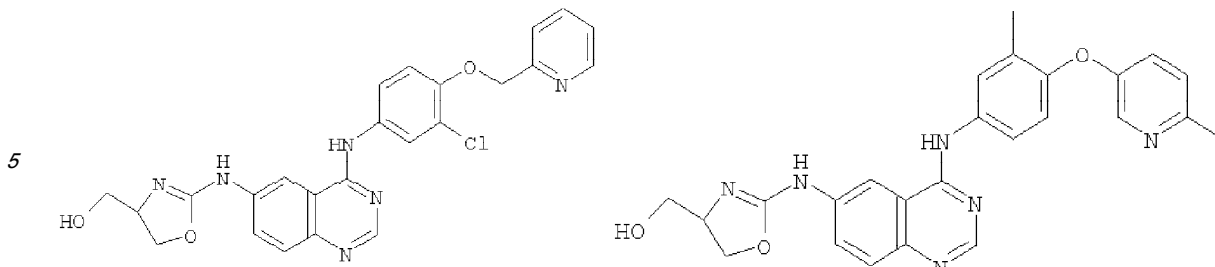












20

5. Соединение по п.2 или 3, где R<sup>6</sup> - это C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкил.

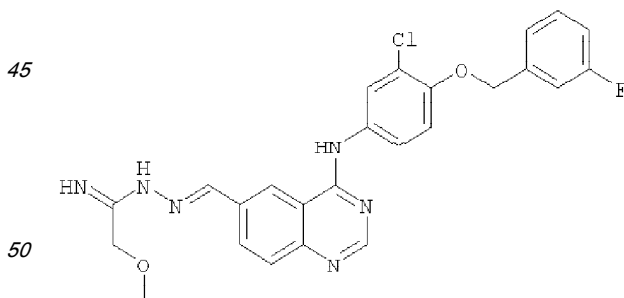
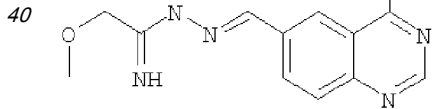
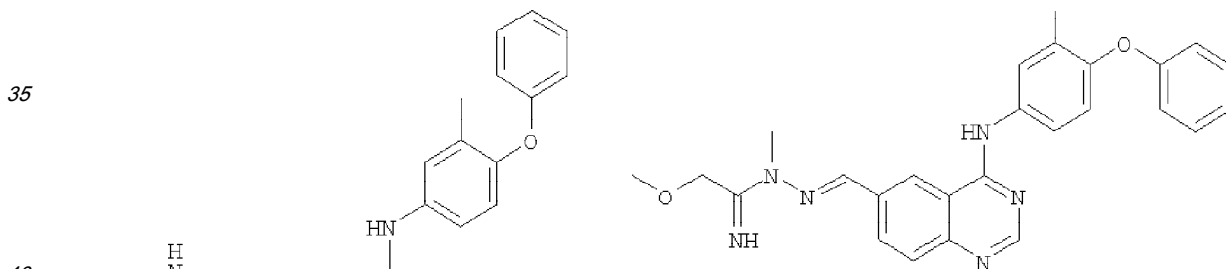
6. Соединение по п.5, где соединение формулы I - это N4-[3-хлоро-4-(3-фторбензилокси)-фенил]-N6-(4,5-дигидро-оксазол-2-ил)-N6-метилхиназолин-4,6-диамин.

7. Соединение по п.1, где А является Q.

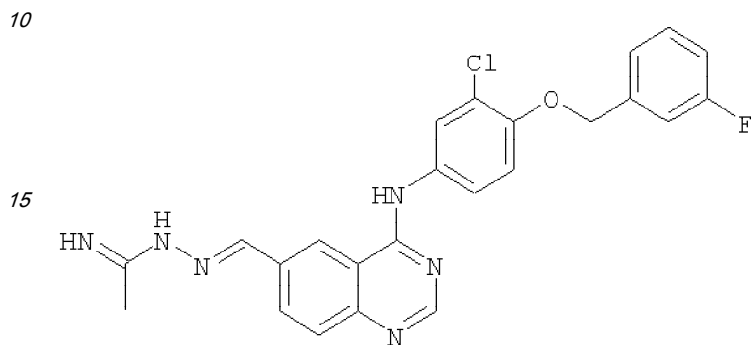
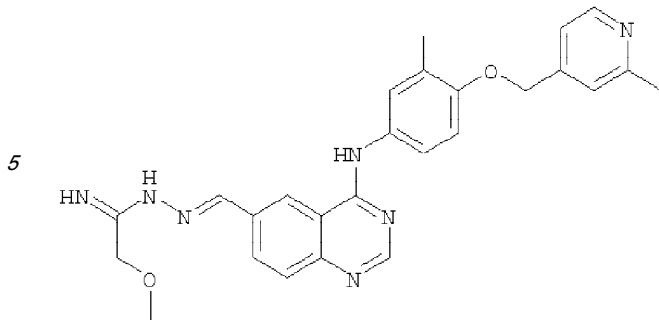
8. Соединение по п.7, где Q связано с углеродом в положении 6 бициклического кольца.

9. Соединение по п.8, где R<sup>6</sup> - это H.

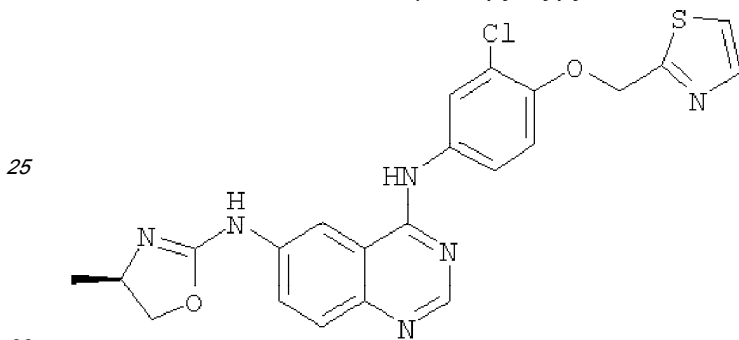
10. Соединение по п.7, где соединение формулы I выбирается из структур:



50



20 11. Соединение, имеющее структуру:



30 и его фармацевтически приемлемые соли.

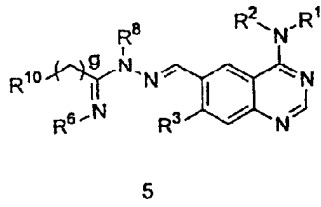
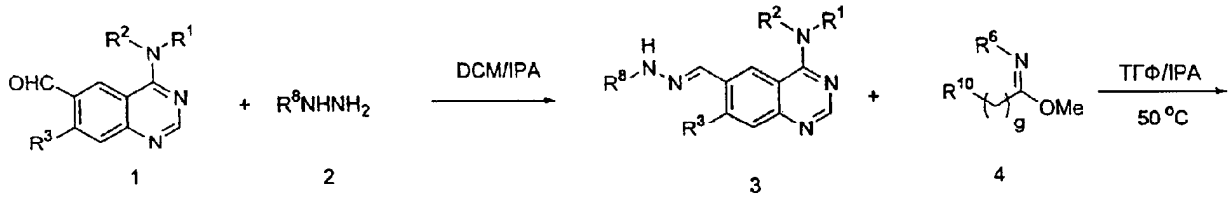
12. Способ лечения гиперпролиферативного заболевания у млекопитающего, включающий в себя введение терапевтически эффективного количества соединения по пп. 1-11, которое ингибирует рецептор тирозин киназ типа I у млекопитающего.

35 13. Применение соединения, которое ингибирует рецептор тирозин киназ типа I по любому из пп. 1-11 в производстве лекарственного средства для лечения гиперпролиферативного заболевания.

40 14. Фармацевтическая композиция, ингибирующая рецептор тирозин киназ типа I, содержащая соединение формулы I по пп. 1-11, или его фармацевтически приемлемая соль и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

45

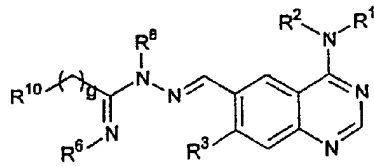
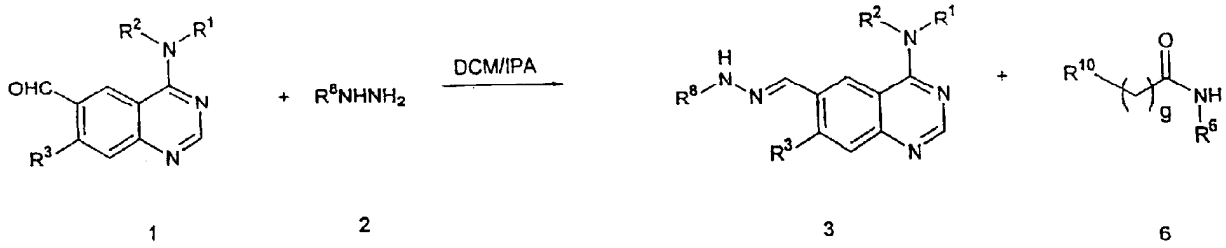
50



5

g = 1 - 3

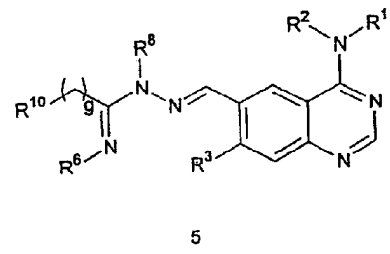
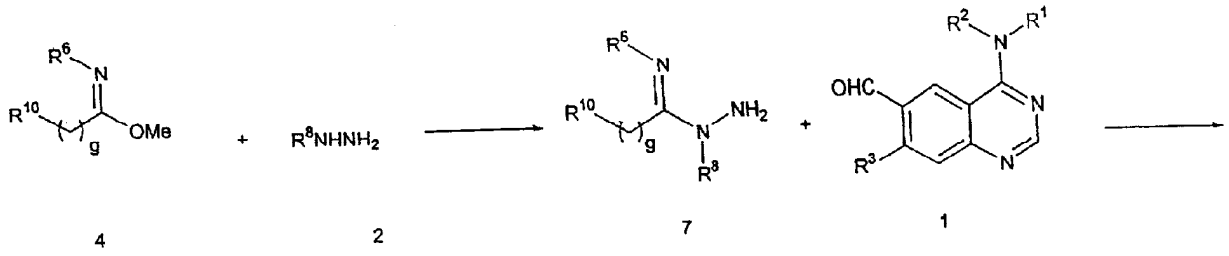
Фиг. 1



5

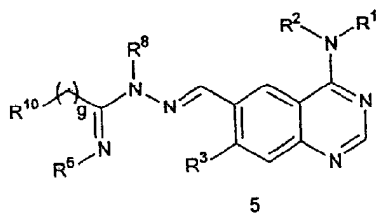
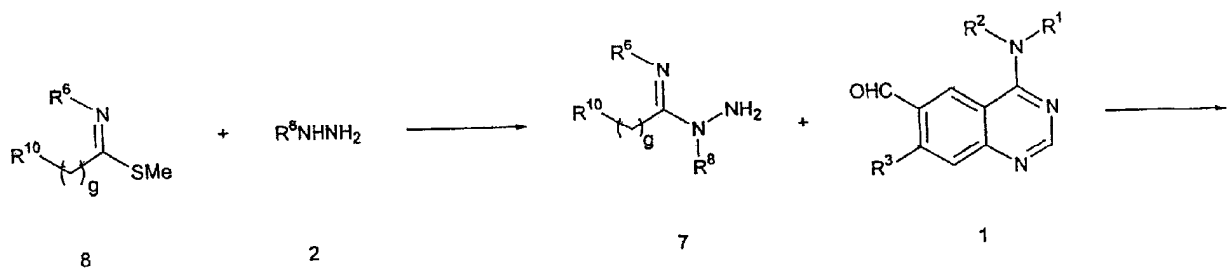
g = 1 - 3

Фиг. 2



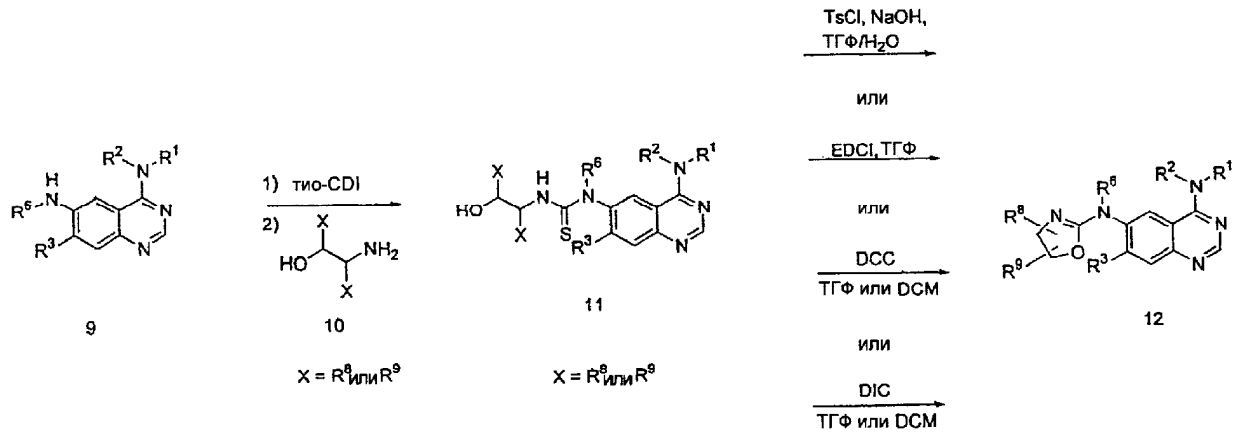
$g = 1 - 3$

Фиг. 3

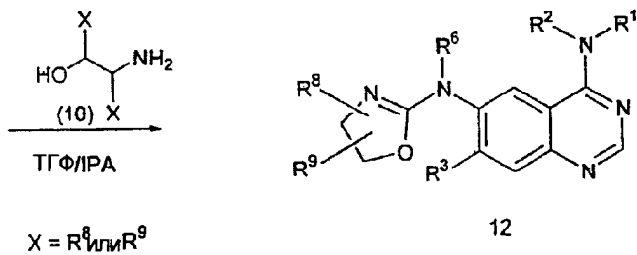
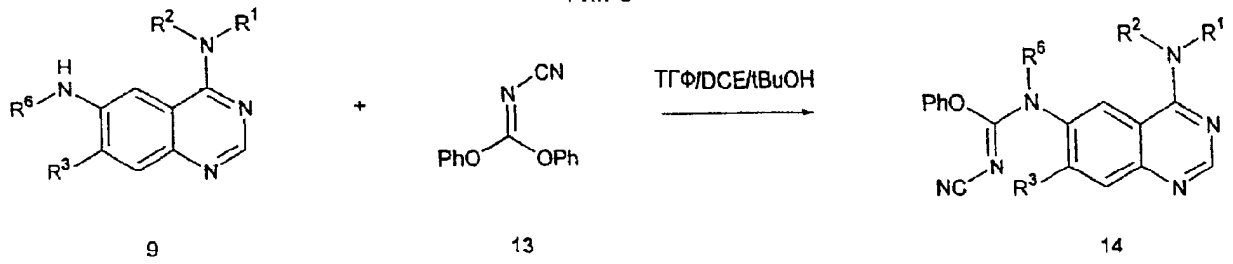


$g = 1 - 3$

Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6