



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **110793** (13) **C2**  
(51) МПК (2016.01)

**C07D 403/04** (2006.01)  
**C07D 403/14** (2006.01)  
**C07D 405/14** (2006.01)  
**C07D 409/14** (2006.01)  
**C07D 413/14** (2006.01)  
**C07D 487/08** (2006.01)  
**A61K 31/498** (2006.01)  
**A61P 35/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

(21) Номер заявки: **а 2012 13685**  
(22) Дата подання заявки: **28.04.2011**  
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **25.02.2016**  
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **61/329,884, 1007286.6**  
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **30.04.2010, 30.04.2010**  
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заяву: **US, GB**  
(41) Публікація відомостей про заявку: **11.03.2013, Бюл.№ 5**  
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **25.02.2016, Бюл.№ 4**  
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **PCT/GB2011/050851, 28.04.2011**

(72) Винахідник(и):  
**Саксті Гордон (GB),  
Мюррей Крістофер Уїлльям (GB),  
Бердіні Валеріо (GB),  
Безонг Гілберт Ебай (DE),  
Хамлетт Крістофер Чарльз Фредерік (GB),  
Джонсон Крістофер Норберт (GB),  
Вудхед Стівен Джон (US),  
Рідер Майкл (GB),  
Ріс Девід Чарльз (GB),  
Мевеллек Лоранс Анн (FR),  
Анжибо Патрік Рене (FR),  
Фрейн Едді Жан Едгар (BE),  
Говартс Том Корнеліс Хортенсе (BE),  
Вертс Йохан Ервін Едмонд (BE),  
Перера Тімоті П'єтро Сурен (BE),  
Гіліссен Роналдус Арнодус Хендріка Йозеф (BE),  
Вробловські Бертольд (BE),  
Лакрамп Жан Фернан Арман (FR),  
Папанікос Александра (BE),  
Керроль Олів'є Алексіс Жорж (FR),  
Паск'є Елізабет Тереза Жанна (FR),  
Пійят Ізабелль Нелль Констанс (FR),  
Бонне Паскаль Гіслен Андре (BE),  
Ембрехтс Вернер Констант Йохан (BE),  
Аккарі Рхалід (FR),  
Мерпул Лівен (BE)**  
(73) Власник(и):  
**АСТЕКС ТЕРАП'ЮТИКС ЛІМІТЕД,  
436 Cambridge Science Park, Milton Road,  
Cambridge Cambridgeshire CB4 0QA, United Kingdom (GB)**  
(74) Представник:  
**Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115**  
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:  
**WO 2005061463 (A1), 07.07.2005  
WO 2008141065 (A1), 20.11.2008  
WO 2008078091 (A1), 03.07.2008**

UA 110793 C2

**(54) ПІРАЗОЛІЛХІНОКСАЛІНОВІ ІНГІБІТОРИ КІНАЗИ**

---

**(57) Реферат:**

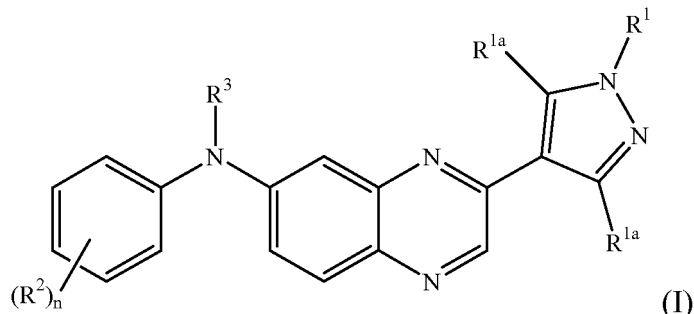
Винахід стосується нових сполук, які є хіноксаліновими похідними, фармацевтичних композицій, що містять вказані сполуки, способів отримання вказаних сполук і застосування вказаних сполук для лікування захворювань, наприклад раку.

Галузь техніки, до якої належить винахід

Даний винахід стосується нових сполук, що являють собою хіноксалінові похідні, фармацевтичних композицій, що містять вказані сполуки, способів отримання вказаних сполук і застосування вказаних сполук в лікуванні захворювань, наприклад, раку.

5 Короткий опис винаходу

Відповідно до першого аспекту даного винаходу, забезпечуються сполуки формули (I):



включаючи їх будь-яку таутомерну або стереохімічно ізомерну форму, де

n являє собою ціле число, що має значення 0, 1, 2, 3 або 4;

10 R<sup>1</sup> являє собою водень, C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>2-4</sub>алкеніл, гідроксіC<sub>1-6</sub>алкіл, галогенC<sub>1-6</sub>алкіл, гідроксигалогенC<sub>1-6</sub>алкіл, ціаноC<sub>1-4</sub>алкіл, C<sub>1-6</sub>алкоксіC<sub>1-6</sub>алкіл, де кожний C<sub>1-6</sub>алкіл, необов'язково, може бути заміщений однією або двома гідроксильними групами, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -C(=O)-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкіл, -S(=O)<sub>2</sub>-галогенC<sub>1-6</sub>алкіл, -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -S(=O)<sub>2</sub>-галогенC<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -NH-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -NH-S(=O)<sub>2</sub>-галогенC<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -NR<sup>12</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, R<sup>6</sup>, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою R<sup>6</sup>, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -C(=O)-R<sup>6</sup>, гідроксіC<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою R<sup>6</sup>, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -P(=O)(OH)<sub>2</sub>, або C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -P(=O)(OC<sub>1-6</sub>алкіл)<sub>2</sub>;

кожний R<sup>1a</sup> незалежно вибраний з водню, C<sub>1-4</sub>алкілу, гідроксіC<sub>1-4</sub>алкілу, C<sub>1-4</sub>алкілу, заміщеного групою аміно або моно- або ді(C<sub>1-4</sub>алкіл)аміно або -NH(C<sub>3-8</sub>циклоалкіл), ціаноC<sub>1-4</sub>алкілу, C<sub>1-4</sub>алкоксіC<sub>1-4</sub>алкілу і C<sub>1-4</sub>алкілу, заміщеного одним або декількома атомами фтору;

кожний R<sup>2</sup> незалежно вибраний з гідроксилу, галогену, ціано, C<sub>1-4</sub>алкілу, C<sub>2-4</sub>алкенілу, C<sub>2-4</sub>алкінілу, C<sub>1-4</sub>алкокси, гідроксіC<sub>1-4</sub>алкілу, гідроксіC<sub>1-4</sub>алкокси, галогенC<sub>1-4</sub>алкілу, галогенC<sub>1-4</sub>алкокси, гідроксигалогенC<sub>1-4</sub>алкілу, гідроксигалогенC<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>1-4</sub>алкоксіC<sub>1-4</sub>алкілу, галогенC<sub>1-4</sub>алкоксіC<sub>1-4</sub>алкілу, C<sub>1-4</sub>алкоксіC<sub>1-4</sub>алкілу, де кожний C<sub>1-4</sub>алкіл, необов'язково, може бути заміщений однією або двома гідроксильними групами, гідроксигалогенC<sub>1-4</sub>алкоксіC<sub>1-4</sub>алкілу, R<sup>13</sup>, C<sub>1-4</sub>алкілу, заміщеного групою R<sup>13</sup>, C<sub>1-4</sub>алкілу, заміщеного групою -C(=O)-R<sup>13</sup>, C<sub>1-4</sub>алкокси, заміщеного групою R<sup>13</sup>, C<sub>1-4</sub>алкокси, заміщеного групою -C(=O)-R<sup>13</sup>, -C(=O)-R<sup>13</sup>, C<sub>1-4</sub>алкілу, заміщеного групою -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, C<sub>1-4</sub>алкілу, заміщеного групою -C(=O)-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, C<sub>1-4</sub>алкокси, заміщеного групою -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, C<sub>1-4</sub>алкокси, заміщеного групою -C(=O)-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> і -C(=O)-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, або коли дві R<sup>2</sup> групи зв'язані зі суміжними атомами вуглецю, вони можуть бути взяті разом з утворенням радикала формули:

-O-(C(R<sup>17</sup>)<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-;

-X-CH=CH-; або

-X-CH=N-; де R<sup>17</sup> являє собою водень або фтор, p має значення 1 або 2, і X являє собою O або S;

R<sup>3</sup> являє собою гідроксил, C<sub>1-6</sub>алкокси, гідроксіC<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>алкокси, заміщений групою -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>2-6</sub>алкеніл, C<sub>2-6</sub>алкініл, галогенC<sub>1-6</sub>алкіл, необов'язково заміщений групою -O-C(=O)-C<sub>1-6</sub>алкіл, гідроксіC<sub>1-6</sub>алкіл, необов'язково заміщений групою -O-C(=O)-C<sub>1-6</sub>алкіл, гідроксигалогенC<sub>1-6</sub>алкіл, ціаноC<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений карбоксилдом, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою

-C(=O)-C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -C(=O)-O-C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою C<sub>1-6</sub>алкоксіC<sub>1-6</sub>алкіл-O-C(=O)-, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою C<sub>1-6</sub>алкоксіC<sub>1-6</sub>алкіл-C(=O)-, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -O-C(=O)-C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>1-6</sub>алкоксіC<sub>1-6</sub>алкіл, де кожний C<sub>1-6</sub>алкіл, необов'язково, може бути заміщений однією або двома гідроксильними групами або групою -O-C(=O)-C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>2-6</sub>алкеніл, заміщений групою C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>2-6</sub>алкініл, заміщений групою C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою R<sup>9</sup> і необов'язково заміщений групою -O-C(=O)-C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -C(=O)-R<sup>9</sup>, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений гідроксидом і R<sup>9</sup>, C<sub>2-6</sub>алкеніл,

заміщений групою  $R^9$ ,  $C_{2-6}$ алкініл, заміщений групою  $R^9$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-NR^{10}R^{11}$ ,  $C_{2-6}$ алкеніл, заміщений групою  $-NR^{10}R^{11}$ ,  $C_{2-6}$ алкініл, заміщений групою  $-NR^{10}R^{11}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений гідроксильною групою  $-NR^{10}R^{11}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений одним або двома атомами галогену і  $-NR^{10}R^{11}$ ,  $-C_{1-6}$ алкіл- $C(R^{12})=N-O-R^{12}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-O-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ ,  $-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкіл,  $-S(=O)_2$ -галоген $C_{1-6}$ алкіл,  $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-S(=O)_2$ -галоген $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-NR^{12}-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-NH-S(=O)_2$ -галоген $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ ,  $R^{13}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-P(=O)(OH)_2$ , або  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-P(=O)(OC_{1-6}алкіл)_2$ ;

$R^4$  і  $R^5$ , кожний незалежно, являють собою водень,  $C_{1-6}$ алкіл, гідроксі $C_{1-6}$ алкіл, галоген $C_{1-6}$ алкіл, гідроксигалоген $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкоксі $C_{1-6}$ алкіл, де кожний  $C_{1-6}$ алкіл, необов'язково, може бути заміщений однією або двома гідроксильними групами,  $-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкіл,  $-S(=O)_2$ -галоген $C_{1-6}$ алкіл,  $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-S(=O)_2$ -галоген $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-NH-S(=O)_2$ -галоген $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ ,  $R^{13}$  або  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^{13}$ ;

$R^6$  являє собою  $C_{3-8}$ циклоалкіл,  $C_{3-8}$ циклоалкеніл, феніл, 4-7-членний моноциклічний гетероцикліл, що містить щонайменше один гетероатом, вибраний з N, O або S; при цьому вказані  $C_{3-8}$ циклоалкіл,  $C_{3-8}$ циклоалкеніл, феніл, 4-7-членний моноциклічний гетероцикліл, необов'язково і кожний незалежно, заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, де кожний замісник незалежно вибраний з ціано,  $C_{1-6}$ алкілу, ціано $C_{1-6}$ алкілу, гідроксилу, карбоксилу, гідроксі $C_{1-6}$ алкілу, галогену, галоген $C_{1-6}$ алкілу, гідроксигалоген $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ алкоксі $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ алкіл- $O-C(=O)-$ ,  $-NR^{14}R^{15}$ ,  $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$ ,  $C_{1-6}$ алкілу, заміщеного групою  $-NR^{14}R^{15}$ ,  $C_{1-6}$ алкілу, заміщеного групою  $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$ ,  $-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкілу,  $-S(=O)_2$ -галоген $C_{1-6}$ алкілу,  $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ ,  $C_{1-6}$ алкілу, заміщеного групою  $-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкілу, заміщеного групою  $-S(=O)_2$ -галоген $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкілу, заміщеного групою  $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ ,  $C_{1-6}$ алкілу, заміщеного групою  $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкілу, заміщеного групою  $-NH-S(=O)_2$ -галоген $C_{1-6}$ алкіл, або  $C_{1-6}$ алкілу, заміщеного групою  $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ ;

$R^7$  і  $R^8$ , кожний незалежно, являють собою водень,  $C_{1-6}$ алкіл, гідроксі $C_{1-6}$ алкіл, галоген $C_{1-6}$ алкіл, гідроксигалоген $C_{1-6}$ алкіл або  $C_{1-6}$ алкоксі $C_{1-6}$ алкіл;

$R^9$  являє собою  $C_{3-8}$ циклоалкіл,  $C_{3-8}$ циклоалкеніл, феніл, нафтил або 3-12-членний моноциклічний або біциклічний гетероцикліл, що містить щонайменше один гетероатом, вибраний з N, O або S, при цьому вказані  $C_{3-8}$ циклоалкіл,  $C_{3-8}$ циклоалкеніл, феніл, нафтил або 3-12-членний моноциклічний або біциклічний гетероцикліл, кожний необов'язково і кожний незалежно, заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, де кожний замісник незалежно вибраний з  $=O$ ,  $C_{1-4}$ алкілу, гідроксилу, карбоксилу, гідроксі $C_{1-4}$ алкілу, ціано, ціано $C_{1-4}$ алкілу,  $C_{1-4}$ алкіл- $O-C(=O)-$ ,  $C_{1-4}$ алкілу, заміщеного групою  $C_{1-4}$ алкіл- $O-C(=O)-$ ,  $C_{1-4}$ алкіл- $C(=O)-$ ,  $C_{1-4}$ алкоксі $C_{1-4}$ алкілу, де кожний  $C_{1-4}$ алкіл, необов'язково, може бути заміщений однією або двома гідроксильними групами, галогену, галоген $C_{1-4}$ алкілу, гідроксигалоген $C_{1-4}$ алкілу,  $-NR^{14}R^{15}$ ,  $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$ ,  $C_{1-4}$ алкілу, заміщеного групою  $-NR^{14}R^{15}$ ,  $C_{1-4}$ алкілу, заміщеного групою  $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$ ,  $C_{1-4}$ алкокси,  $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкілу,  $-S(=O)_2$ -галоген $C_{1-4}$ алкілу,  $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ ,  $C_{1-4}$ алкілу, заміщеного групою  $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ ,  $C_{1-4}$ алкілу, заміщеного групою  $-NH-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкіл,  $C_{1-4}$ алкілу, заміщеного групою  $-NH-S(=O)_2$ -галоген $C_{1-4}$ алкіл,  $C_{1-4}$ алкілу, заміщеного групою  $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ ,  $R^{13}$ ,  $-C(=O)-R^{13}$ ,  $C_{1-4}$ алкілу, заміщеного групою  $R^{13}$ , фенілу, необов'язково заміщеним групою  $R^{16}$ , феніл $C_{1-6}$ алкілу, де феніл необов'язково заміщений групою  $R^{16}$ , 5 або 6-членного ароматичного моноциклічного гетероциклілу, що містить щонайменше один гетероатом, вибраний з N, O або S, де вказаний гетероцикліл необов'язково заміщений групою  $R^{16}$ ; або коли два із замісників  $R^9$  приєднані до одного і того ж атому, вони можуть бути взяті разом з утворенням 4-7-членного насиченого моноциклічного гетероциклілу, що містить щонайменше один гетероатом, вибраний з N, O або S;

$R^{10}$  і  $R^{11}$ , кожний незалежно, являють собою водень, карбоксил,  $C_{1-6}$ алкіл, ціано $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-NR^{14}R^{15}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$ , галоген $C_{1-6}$ алкіл, гідроксі $C_{1-6}$ алкіл, гідроксигалоген $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ алкоксі $C_{1-6}$ алкіл, де кожний  $C_{1-6}$ алкіл, необов'язково, може бути заміщений однією або двома гідроксильними групами,  $R^6$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^6$ ,  $-C(=O)-R^6$ ,  $-C(=O)-C_{1-6}$ алкіл,  $-C(=O)-гідроксіC_{1-6}$ алкіл,  $-C(=O)-галогенC_{1-6}$ алкіл,  $-C(=O)-гідроксигалогенC_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-Si(CH_3)_3$ ,  $-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкіл,  $-S(=O)_2$ -галоген $C_{1-6}$ алкіл,  $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-S(=O)_2$ -галоген $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-$



$S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-NH-S(=O)_2$ -галоген $C_{1-6}$ алкіл, або  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ ;

$R^{12}$  являє собою водень або  $C_{1-4}$ алкіл, необов'язково заміщений групою  $C_{1-4}$ алкокси;

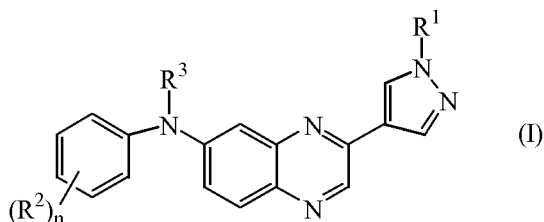
$R^{13}$  являє собою  $C_{3-8}$ циклоалкіл або насичений 4-6-членний моноциклічний гетероциклічний, що містить щонайменше один гетероатом, вибраний з N, O або S, де вказаний  $C_{3-8}$ циклоалкіл або моноциклічний гетероциклічний необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з галогену, гідроксилу,  $C_{1-6}$ алкілу,  $-C(=O)-C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ алкокси або  $-NR^{14}R^{15}$ ;

$R^{14}$  і  $R^{15}$ , кожний незалежно, являють собою водень, або галоген $C_{1-4}$ алкіл, або  $C_{1-4}$ алкіл, необов'язково заміщений замісником, вибраним з гідроксилу,  $C_{1-4}$ алкокси, аміно або моно- або ді( $C_{1-4}$ алкіл)аміно;

$R^{16}$  являє собою гідроксил, галоген, ціано,  $C_{1-4}$ алкіл,  $C_{1-4}$ алкокси,  $-NR^{14}R^{15}$  або  $-C(=O)NR^{14}R^{15}$ ;

їх N-оксиди, їх фармацевтично прийнятні солі або їх сольвати.

У одному варіанті втілення, забезпечуються сполука формули (I<sup>0</sup>):



включаючи їх будь-яку стереохімічно ізомерну форму, де

$n$  являє собою ціле число, що має значення 0, 1, 2, 3 або 4;

$R^1$  являє собою водень,  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{2-4}$ алкеніл, гідроксі $C_{1-6}$ алкіл, галоген $C_{1-6}$ алкіл, гідроксигалоген $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкоксі $C_{1-6}$ алкіл, де кожний  $C_{1-6}$ алкіл, необов'язково, може бути заміщений однією або двома гідроксильними групами,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-NR^4R^5$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-C(=O)-NR^4R^5$ ,  $-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкіл,  $-S(=O)_2$ -галоген $C_{1-6}$ алкіл,  $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-S(=O)_2$ -галоген $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-NH-S(=O)_2$ -галоген $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ ,  $R^6$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^6$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-C(=O)-R^6$ , гідроксі $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^6$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-Si(CH_3)_3$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-P(=O)(OH)_2$ , або  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-P(=O)(OC_{1-6}алкіл)_2$ ;

кожний  $R^2$  незалежно вибраний з галогену, ціано,  $C_{1-4}$ алкілу,  $C_{2-4}$ алкенілу,  $C_{2-4}$ алкінілу,  $C_{1-4}$ алкокси, гідроксі $C_{1-4}$ алкілу, гідроксі $C_{1-4}$ алкокси, галоген $C_{1-4}$ алкілу, галоген $C_{1-4}$ алкокси, гідроксигалоген $C_{1-4}$ алкілу, гідроксигалоген $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{1-4}$ алкоксі $C_{1-4}$ алкілу, галоген $C_{1-4}$ алкоксі $C_{1-4}$ алкілу,  $C_{1-4}$ алкоксі $C_{1-4}$ алкілу, де кожний  $C_{1-4}$ алкіл, необов'язково, може бути заміщений однією або двома гідроксильними групами, гідроксигалоген $C_{1-4}$ алкоксі $C_{1-4}$ алкілу,  $R^{13}$ ,  $C_{1-4}$ алкілу, заміщеного групою  $R^{13}$ ,  $C_{1-4}$ алкілу, заміщеного групою  $-C(=O)-R^{13}$ ,  $C_{1-4}$ алкокси, заміщеного групою  $R^{13}$ ,  $C_{1-4}$ алкокси, заміщеного групою  $-C(=O)-R^{13}$ ,  $-C(=O)-R^{13}$ ,  $C_{1-4}$ алкілу, заміщеного групою  $-NR^7R^8$ ,  $C_{1-4}$ алкілу, заміщеного групою  $-C(=O)-NR^7R^8$ ,  $C_{1-4}$ алкокси, заміщеного групою  $-NR^7R^8$ ,  $C_{1-4}$ алкокси, заміщеного групою  $-C(=O)-NR^7R^8$ ,  $-NR^7R^8$  або  $-C(=O)-NR^7R^8$ ;

$R^3$  являє собою гідроксил,  $C_{1-6}$ алкокси, гідроксі $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ алкокси, заміщений групою  $-NR^{10}R^{11}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{2-6}$ алкеніл,  $C_{2-6}$ алкініл, галоген $C_{1-6}$ алкіл, гідроксі $C_{1-6}$ алкіл, гідрокси $C_{2-6}$ алкеніл, гідрокси $C_{2-6}$ алкініл, гідроксигалоген $C_{1-6}$ алкіл, ціано $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений карбоксилем,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-C(=O)-C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-C(=O)-O-C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $C_{1-6}$ алкоксі $C_{1-6}$ алкіл- $O-C(=O)-$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $C_{1-6}$ алкоксі $C_{1-6}$ алкіл- $C(=O)-$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-O-C(=O)-C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкоксі $C_{1-6}$ алкіл, де кожний  $C_{1-6}$ алкіл, необов'язково, може бути заміщений однією або двома гідроксильними групами,  $C_{2-6}$ алкеніл, заміщений групою  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{2-6}$ алкініл, заміщений групою  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^9$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-C(=O)-R^9$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений гідроксидом і  $R^9$ ,  $C_{2-6}$ алкеніл, заміщений групою  $R^9$ ,  $C_{2-6}$ алкініл, заміщений групою  $R^9$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-NR^{10}R^{11}$ ,  $C_{2-6}$ алкеніл, заміщений групою  $-NR^{10}R^{11}$ ,  $C_{2-6}$ алкініл, заміщений групою  $-NR^{10}R^{11}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений гідроксидом і  $-NR^{10}R^{11}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений одним або двома атомами галогену і  $-NR^{10}R^{11}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл- $C(R^{12})=N-O-R^{12}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-O-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ ,  $-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкіл,  $-S(=O)_2$ -галоген $C_{1-6}$ алкіл,  $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкіл,

C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -S(=O)<sub>2</sub>-галогенC<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -NR<sup>12</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -NH-S(=O)<sub>2</sub>-галогенC<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -NR<sup>12</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, R<sup>13</sup>, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -P(=O)(OH)<sub>2</sub>, або C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -P(=O)(OC<sub>1-6</sub>алкіл)<sub>2</sub>;

5 R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> незалежно являють собою водень, C<sub>1-6</sub>алкіл, гідроксіC<sub>1-6</sub>алкіл, галогенC<sub>1-6</sub>алкіл, гідроксигалогенC<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>1-6</sub>алкоксіC<sub>1-6</sub>алкіл, де кожний C<sub>1-6</sub>алкіл, необов'язково, може бути заміщений однією або двома гідроксильними групами, -S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкіл, -S(=O)<sub>2</sub>-галогенC<sub>1-6</sub>алкіл, -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -S(=O)<sub>2</sub>-галогенC<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -NH-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -NH-S(=O)<sub>2</sub>-галогенC<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -NH-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, R<sup>13</sup> або C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою R<sup>13</sup>;

10 R<sup>6</sup> являє собою C<sub>3-8</sub>циклоалкіл, C<sub>3-8</sub>циклоалкеніл, феніл, 4-7-членний моноциклічний гетероцикліл, що містить щонайменше один гетероатом, вибраний з N, O або S; при цьому вказані C<sub>3-8</sub>циклоалкіл, C<sub>3-8</sub>циклоалкеніл, феніл, 4-7-членний моноциклічний гетероцикліл, необов'язково і кожний незалежно, заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, де кожний замісник незалежно вибраний з ціано, C<sub>1-6</sub>алкілу, ціаноC<sub>1-6</sub>алкілу, гідроксилу, карбоксилу, гідроксіC<sub>1-6</sub>алкілу, галогену, галогенC<sub>1-6</sub>алкілу, гідроксигалогенC<sub>1-6</sub>алкілу, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>алкоксіC<sub>1-6</sub>алкілу, C<sub>1-6</sub>алкіл-O-C(=O)-, -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, -C(=O)-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, C<sub>1-6</sub>алкілу, заміщеного групою -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, C<sub>1-6</sub>алкілу, заміщеного групою -C(=O)-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкілу, -S(=O)<sub>2</sub>-галогенC<sub>1-6</sub>алкілу, S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, C<sub>1-6</sub>алкілу, заміщеного групою -S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>1-6</sub>алкілу, заміщеного групою -S(=O)<sub>2</sub>-галогенC<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>1-6</sub>алкілу, заміщеного групою -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, C<sub>1-6</sub>алкілу, заміщеного групою -NH-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>1-6</sub>алкілу, заміщеного групою -NH-S(=O)<sub>2</sub>-галогенC<sub>1-6</sub>алкіл, або C<sub>1-6</sub>алкілу, заміщеного групою -NH-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>;

25 R<sup>7</sup> і R<sup>8</sup> незалежно являють собою водень, C<sub>1-6</sub>алкіл, гідроксіC<sub>1-6</sub>алкіл, галогенC<sub>1-6</sub>алкіл, гідроксигалогенC<sub>1-6</sub>алкіл або C<sub>1-6</sub>алкоксіC<sub>1-6</sub>алкіл;

R<sup>9</sup> являє собою C<sub>3-8</sub>циклоалкіл, C<sub>3-8</sub>циклоалкеніл, феніл, нафтил або 3-12-членний моноциклічний або біциклічний гетероцикліл, що містить щонайменше один гетероатом, вибраний з N, O або S, при цьому вказані C<sub>3-8</sub>циклоалкіл, C<sub>3-8</sub>циклоалкеніл, феніл, нафтил або 3-12-членний моноциклічний або біциклічний гетероцикліл, кожний необов'язково і кожний незалежно, заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, де кожний замісник незалежно вибраний з =O, C<sub>1-4</sub>алкілу, гідроксилу, карбоксилу, гідроксіC<sub>1-4</sub>алкілу, ціано, ціаноC<sub>1-4</sub>алкілу, C<sub>1-4</sub>алкіл-O-C(=O)-, C<sub>1-4</sub>алкілу, заміщеного групою C<sub>1-4</sub>алкіл-O-C(=O)-, C<sub>1-4</sub>алкіл-C(=O)-, C<sub>1-4</sub>алкоксіC<sub>1-4</sub>алкілу, де кожний C<sub>1-4</sub>алкіл, необов'язково, може бути заміщений однією або двома гідроксильними групами, галогену, галогенC<sub>1-4</sub>алкілу, гідроксигалогенC<sub>1-4</sub>алкілу, -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, -C(=O)-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, C<sub>1-4</sub>алкілу, заміщеного групою -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, C<sub>1-4</sub>алкілу, заміщеного групою -C(=O)-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, C<sub>1-4</sub>алкокси, -S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>алкілу, -S(=O)<sub>2</sub>-галогенC<sub>1-4</sub>алкілу, -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, C<sub>1-4</sub>алкілу, заміщеного групою -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, C<sub>1-4</sub>алкілу, заміщеного групою -NH-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>алкіл, C<sub>1-4</sub>алкілу, заміщеного групою -NH-S(=O)<sub>2</sub>-галогенC<sub>1-4</sub>алкіл, C<sub>1-4</sub>алкілу, заміщеного групою -NH-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, R<sup>13</sup>, -C(=O)-R<sup>13</sup>, C<sub>1-4</sub>алкілу, заміщеного групою R<sup>13</sup>, фенілу, необов'язково заміщеним групою R<sup>16</sup>, фенілC<sub>1-6</sub>алкілу, де феніл необов'язково заміщений групою R<sup>16</sup>, 5 або 6-членного ароматичного моноциклічного гетероциклілу, що містить щонайменше один гетероатом, вибраний з N, O або S, де вказаний гетероцикліл необов'язково заміщений групою R<sup>16</sup>, або коли два із замісників R<sup>9</sup> приєднані до одного і того ж атому, вони можуть бути взяті разом з утворенням 4-7-членного насиченого моноциклічного гетероциклілу, що містить щонайменше один гетероатом, вибраний з N, O або S;

45 R<sup>10</sup> і R<sup>11</sup>, кожний незалежно, являють собою водень, C<sub>1-6</sub>алкіл, ціаноC<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, галогенC<sub>1-6</sub>алкіл, гідроксіC<sub>1-6</sub>алкіл, гідроксигалогенC<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>1-6</sub>алкоксіC<sub>1-6</sub>алкіл, де кожний C<sub>1-6</sub>алкіл, необов'язково, може бути заміщений однією або двома гідроксильними групами, R<sup>6</sup>, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою R<sup>6</sup>, -C(=O)-R<sup>6</sup>, -C(=O)-C<sub>1-6</sub>алкіл, -C(=O)-гідроксіC<sub>1-6</sub>алкіл, -C(=O)-галогенC<sub>1-6</sub>алкіл, -C(=O)-гідроксигалогенC<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкіл, -S(=O)<sub>2</sub>-галогенC<sub>1-6</sub>алкіл, -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -S(=O)<sub>2</sub>-галогенC<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -NH-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -NH-S(=O)<sub>2</sub>-галогенC<sub>1-6</sub>алкіл, або C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -NH-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>;

R<sup>12</sup> являє собою водень або C<sub>1-4</sub>алкіл, необов'язково заміщений групою C<sub>1-4</sub>алкокси;

R<sup>13</sup> являє собою C<sub>3-8</sub>циклоалкіл або насичений 4-6-членний моноциклічний гетероцикліл, що містить щонайменше один гетероатом, вибраний з N, O або S, де вказаний C<sub>3-8</sub>циклоалкіл або моноциклічний гетероцикліл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, кожний з яких

незалежно вибраний з галогену, гідроксилу,  $C_{1-6}$ алкілу,  $-C(=O)-C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ алкокси або  $-NR^{14}R^{15}$ ;

$R^{14}$  і  $R^{15}$ , кожний незалежно, являють собою водень або галоген  $C_{1-4}$ алкіл або  $C_{1-4}$ алкіл, необов'язково заміщений замісником, вибраним з гідроксилу,  $C_{1-4}$ алкокси, аміно або моно- або ді( $C_{1-4}$ алкіл)аміно;

$R^{16}$  являє собою гідроксил, галоген, ціано,  $C_{1-4}$ алкіл,  $C_{1-4}$ алкокси,  $-NR^{14}R^{15}$  або  $-C(=O)NR^{14}R^{15}$ ;

їх N-оксиди, їх фармацевтично прийнятні солі або їх сольвати.

WO2006/092430, WO2008/003702, WO01/68047, WO2005/007099, WO2004/098494, WO2009/141386, WO 2004/030635, WO 2008/141065, WO 2011/026579, WO2011/028947 і WO 00/42026, кожний з яких розкривають ряд гетероциклічних похідних.

Докладний опис винаходу

Якщо в контексті не вказане інше, посилання на формулу (I) у всіх розділах цього документа (включаючи застосування, способи і інші аспекти даного винаходу) включають посилання на всі інші підгрупи формул (наприклад, I', I'', I''', I<sup>0</sup>, I<sup>0'</sup>, I<sup>0''</sup>, I<sup>0'''</sup>), підгрупи, переваги, варіанти втілення і приклади, визначені в даній заявці.

Префікс " $C_{x-y}$ " (де x і y являють собою цілі числа), як він використовується в даній заявці, стосується кількості атомів вуглецю в даній групі. Таким чином,  $C_{1-6}$ алкільна група містить від 1 до 6 атомів вуглецю,  $C_{3-6}$ циклоалкільна група містить від 3 до 6 атомів вуглецю,  $C_{1-4}$ алкоксигрупа містить від 1 до 4 атомів вуглецю і т. д.

Термін 'гало' або 'галоген', як він використовується в даній заявці, стосується атома фтору, хлору, бромю або йоду.

Термін ' $C_{1-6}$ алкіл' або ' $C_{1-6}$ алкіл', як він використовується в даній заявці, як група або частина групи, стосується лінійної або розгалуженої насиченої вуглеводневої групи, що містить від 1 до 4 або 1 до 6 атомів вуглецю. Приклади таких груп включають метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, ізопентил, неопентил або гексил і подібні.

Термін ' $C_{2-4}$ алкеніл' або ' $C_{2-6}$ алкеніл', як він використовується в даній заявці, як група або частина групи, стосується лінійної або розгалуженої вуглеводневої групи, що містить від 2 до 4 або від 2 до 6 атомів вуглецю, і що містить вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок.

Термін ' $C_{2-4}$ алкініл' або ' $C_{2-6}$ алкініл', як він використовується в даній заявці, як група або частина групи, стосується лінійної або розгалуженої вуглеводневої групи, що містить від 2 до 4 або від 2 до 6 атомів вуглецю, і що містить вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок.

Термін ' $C_{1-4}$ алкокси' або ' $C_{1-6}$ алкокси', як він використовується в даній заявці, як група або частина групи, стосується  $-O-C_{1-4}$ алкільної групи або  $-O-C_{1-6}$ алкільної групи, де  $C_{1-4}$ алкіл і  $C_{1-6}$ алкіл мають значення, визначені в даній заявці. Приклади таких груп включають метокси, етокси, пропокси, бутокси і подібні.

Термін ' $C_{1-4}$ алкоксі- $C_{1-4}$ алкіл' або ' $C_{1-6}$ алкоксі- $C_{1-6}$ алкіл', як він використовується в даній заявці, як група або частина групи, стосується  $C_{1-4}$ алкіл- $O-C_{1-4}$ алкільної групи або  $C_{1-6}$ алкіл- $O-C_{1-6}$ алкільної групи, де  $C_{1-4}$ алкіл і  $C_{1-6}$ алкіл мають значення, визначені в даній заявці. Приклади таких груп включають метоксіетил, етоксіетил, пропоксиметил, бутоксипропіл і подібні.

Термін ' $C_{3-8}$ циклоалкіл', як він використовується в даній заявці, стосується насиченого моноциклічного вуглеводневого кільця, що включає від 3 до 8 атомів вуглецю. Приклади таких груп включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил або циклооктил і подібні.

Термін ' $C_{3-8}$ циклоалкеніл', як він використовується в даній заявці, стосується моноциклічного вуглеводневого кільця, що включає від 3 до 8 атомів вуглецю, що містить вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок.

Термін 'гідроксі- $C_{1-4}$ алкіл' або 'гідроксі- $C_{1-6}$ алкіл', як він використовується в даній заявці, як група або частина групи, стосується  $C_{1-4}$ алкільної або  $C_{1-6}$ алкільної групи, визначеної в даній заявці, де один або більше ніж один атом водню заміщений гідроксильною групою. Терміни 'гідроксі- $C_{1-4}$ алкіл' або 'гідроксі- $C_{1-6}$ алкіл' тому включають моногідроксі- $C_{1-4}$ алкіл, моногідроксі- $C_{1-6}$ алкіл, а також полігідроксі- $C_{1-4}$ алкіл і полігідроксі- $C_{1-6}$ алкіл. Один, два, три або більше атомів водню можуть бути заміщені гідроксильною групою, таким чином, гідроксі- $C_{1-4}$ алкіл або гідроксі- $C_{1-6}$ алкіл можуть містити одну, дві, три або більше гідроксильних груп. Приклади таких груп включають гідроксиметил, гідроксіетил, гідроксипропіл і подібні.

Термін 'галоген- $C_{1-4}$ алкіл' або 'галоген- $C_{1-6}$ алкіл', як він використовується в даній заявці, як група або частина групи, стосується  $C_{1-4}$ алкільної або  $C_{1-6}$ алкільної групи, визначеної в даній заявці, де один або більше ніж один атом водню заміщений атомом галогену. Термін 'галоген- $C_{1-4}$ алкіл' або 'галоген- $C_{1-6}$ алкіл' тому включає моногалоген- $C_{1-4}$ алкіл, моногалоген- $C_{1-6}$ алкіл, а також полігалоген- $C_{1-4}$ алкіл і полігалоген- $C_{1-6}$ алкіл. Один, два, три або більше атомів водню можуть

бути заміщені атомом галогену, таким чином, галогенC<sub>1-4</sub>алкіл або галогенC<sub>1-6</sub>алкіл можуть містити один, два, три або більше атомів галогену. Приклади таких груп включають фторетил, фторметил, трифторметил або трифторетил і подібні.

Термін 'гідроксигалогенC<sub>1-4</sub>алкіл' або 'гідроксигалогенC<sub>1-6</sub>алкіл', як він використовується в даній заявці, як група або частина групи, стосується C<sub>1-4</sub>алкільної або C<sub>1-6</sub>алкільної групи, визначеної в даній заявці, де один або більше ніж один атом водню заміщений гідроксильною групою, і один або більше ніж один атом водню заміщений атомом галогену. Термін 'гідроксигалогенC<sub>1-4</sub>алкіл' або 'гідроксигалогенC<sub>1-6</sub>алкіл' тому стосується C<sub>1-4</sub>алкільної або C<sub>1-6</sub>алкільної групи, де один, два, три або більше атомів водню заміщені гідроксильною групою, і один, два, три або більше атомів водню заміщені атомом галогену.

Термін 'гідроксіC<sub>1-4</sub>алкокси' або 'гідроксіC<sub>1-6</sub>алкокси', як він використовується в даній заявці, як група або частина групи, стосується -O-C<sub>1-4</sub>алкільної групи або -O-C<sub>1-6</sub>алкільної групи, де C<sub>1-4</sub>алкільна і C<sub>1-6</sub>алкільна група має значення, визначене вище, і один або більше ніж один атом водню C<sub>1-4</sub>алкільної або C<sub>1-6</sub>алкільної групи заміщений гідроксильною групою. Термін 'гідроксіC<sub>1-4</sub>алкокси' або 'гідроксіC<sub>1-6</sub>алкокси' тому включають моногідроксіC<sub>1-4</sub>алкокси, моногідроксіC<sub>1-6</sub>алкокси, а також полігідроксіC<sub>1-4</sub>алкокси і полігідроксіC<sub>1-6</sub>алкокси. Один, два, три або більше атомів водню можуть бути заміщені гідроксильною групою, таким чином, гідроксіC<sub>1-4</sub>алкокси або гідроксіC<sub>1-6</sub>алкокси можуть містити одну, дві, три або більше гідроксильних груп. Приклади таких груп включають гідроксиметокси, гідроксіетокси, гідроксипропокси і подібні.

Термін 'галогенC<sub>1-4</sub>алкокси' або 'галогенC<sub>1-6</sub>алкокси', як він використовується в даній заявці, як група або частина групи, стосується -O-C<sub>1-4</sub>алкільної групи або -O-C<sub>1-6</sub>алкільної групи, визначеної в даній заявці, де один або більше ніж один атом водню заміщений атомом галогену. Терміни 'галогенC<sub>1-4</sub>алкокси' або 'галогенC<sub>1-6</sub>алкокси' тому включають моногалогенC<sub>1-4</sub>алкокси, моногалогенC<sub>1-6</sub>алкокси, а також полігалогенC<sub>1-4</sub>алкокси і полігалогенC<sub>1-6</sub>алкокси. Один, два, три або більше атомів водню можуть бути заміщені атомом галогену, таким чином, галогенC<sub>1-4</sub>алкокси або галогенC<sub>1-6</sub>алкокси можуть містити один, два, три або більше атомів галогену. Приклади таких груп включають фторетилокси, дифторметокси або трифторметокси і подібні.

Термін 'гідроксигалогенC<sub>1-4</sub>алкокси', як він використовується в даній заявці, як група або частина групи, стосується -O-C<sub>1-4</sub>алкільної групи, де C<sub>1-4</sub>алкільна група має значення, визначене в даній заявці, і де один або більше ніж один атом водню заміщений гідроксильною групою, і один або більше ніж один атом водню заміщений атомом галогену. Термін 'гідроксигалогенC<sub>1-4</sub>алкокси' тому стосується -O-C<sub>1-4</sub>алкільної групи, де один, два, три або більше атомів водню заміщені гідроксильною групою, і один, два, три або більше атомів водню заміщені атомом галогену.

Термін 'галогенC<sub>1-4</sub>алкоксіC<sub>1-4</sub>алкіл', як він використовується в даній заявці, як група або частина групи, стосується C<sub>1-4</sub>алкіл-O-C<sub>1-4</sub>алкільної групи, де C<sub>1-4</sub>алкіл має значення, визначене в даній заявці, і де в одній або в обох C<sub>1-4</sub>алкільних групах один або більше ніж один атом водню заміщений атомом галогену. Термін 'галогенC<sub>1-4</sub>алкоксіC<sub>1-4</sub>алкіл' тому стосується C<sub>1-4</sub>алкіл-O-C<sub>1-4</sub>алкільної групи, де в одній або в обох C<sub>1-4</sub>алкільних групах один, два, три або більше атомів водню заміщені атомом галогену, і де C<sub>1-4</sub>алкіл має значення, визначене в даній заявці. Переважно, в одній з C<sub>1-4</sub>алкільних груп один або більше ніж один атом водню заміщений атомом галогену. Переважно, галогенC<sub>1-4</sub>алкоксіC<sub>1-4</sub>алкіл означає C<sub>1-4</sub>алкіл, заміщений групою галогенC<sub>1-4</sub>алкокси.

Термін 'гідроксигалогенC<sub>1-4</sub>алкоксіC<sub>1-4</sub>алкіл', як він використовується в даній заявці, стосується C<sub>1-4</sub>алкіл-O-C<sub>1-4</sub>алкільної групи, де C<sub>1-4</sub>алкіл має значення, визначене в даній заявці, і де в одній або в обох C<sub>1-4</sub>алкільних групах один або більше ніж один атом водню заміщений гідроксильною групою, і один або більше ніж один атом водню заміщений атомом галогену. Терміни 'гідроксигалогенC<sub>1-4</sub>алкоксіC<sub>1-4</sub>алкіл' тому стосуються C<sub>1-4</sub>алкіл-O-C<sub>1-4</sub>алкільної групи, де в одній або в обох C<sub>1-4</sub>алкільних групах один, два, три або більше атомів водню заміщені гідроксильною групою, і один, два, три або більше атомів водню заміщені атомом галогену і де C<sub>1-4</sub>алкіл має значення, визначене в даній заявці.

Термін 'гідроксіC<sub>2-6</sub>алкеніл', як він використовується в даній заявці, стосується C<sub>2-6</sub>алкенільної групи, де один або більше ніж один атом водню заміщений гідроксильною групою, і де C<sub>2-6</sub>алкеніл має значення, визначене в даній заявці.

Термін 'гідроксіC<sub>2-6</sub>алкініл', як він використовується в даній заявці, стосується C<sub>2-6</sub>алкінільної групи, де один або більше ніж один атом водню заміщений гідроксильною групою, і де C<sub>2-6</sub>алкініл має значення, визначене в даній заявці.

Термін фенілC<sub>1-6</sub>алкіл, як він використовується в даній заявці, стосується C<sub>1-6</sub>алкільної групи, визначеної в даній заявці, яка заміщена однією фенільною групою.

Термін  $\text{ціаноC}_{1-4}\text{алкіл}$  або  $\text{ціаноC}_{1-6}\text{алкіл}$ , як він використовується в даній заявці, стосується  $\text{C}_{1-4}\text{алкільної}$  або  $\text{C}_{1-6}\text{алкільної}$  групи, визначеної в даній заявці, яка заміщена однією ціаногрупою.

Термін "гетероцикліл", як він використовується в даній заявці, включає, якщо в контексті не вказане інше, як ароматичне, так і неароматичні кільцеві системи. Таким чином, наприклад, термін "гетероциклільна група" включає в межах охоплюваного об'єму ароматичні, неароматичні, ненасичені, частково насичені і повністю насичені гетероциклічні кільцеві системи. Як правило, якщо в контексті не вказане інше, такі групи можуть бути моноциклічними або біциклічними і можуть містити, наприклад, від 3 до 12 кільцевих членів, в більшості випадків від 5 до 10 кільцевих членів. Посилання на від 4 до 7 кільцевих членів включають 4, 5, 6 або 7 атомів в кільці, і посилання на від 4 до 6 кільцевих членів включають 4, 5 або 6 атомів в кільці. Приклади моноциклічних груп включають групи, що містять 3, 4, 5, 6, 7 і 8 кільцевих членів, в більшості випадків від 3 до 7, і переважно 5, 6 або 7 кільцевих членів, більш переважно 5 або 6 кільцевих членів. Прикладами біциклічних груп є групи, що містять 8, 9, 10, 11 і 12 кільцевих членів, і в більшості випадків 9 або 10 кільцевих членів. Коли в даній заявці робиться посилання на гетероциклільні групи, гетероциклічне кільце може бути, якщо в контексті не вказане інше, необов'язково заміщеним (тобто незаміщеним або заміщеним) одним або декількома замісниками, які обговорюються в даній заявці.

Гетероциклільні групи можуть являти собою гетероарильні групи, що містять від 5 до 12 кільцевих членів, в більшості випадків від 5 до 10 кільцевих членів. Термін "гетероарил" використовується в даній заявці для позначення гетероциклільної групи ароматичного типу. Термін "гетероарил" охоплює поліциклічні (наприклад, біциклічні) кільцеві системи, де одне або декілька кілець є неароматичними, за умови, що щонайменше одне кільце є ароматичним. У таких поліциклічних системах група може бути приєднана за допомогою ароматичного кільця або за допомогою неароматичного кільця.

Прикладами гетероарильних груп є моноциклічні і біциклічні групи, що містять від п'яти до дванадцяти кільцевих членів, і в більшості випадків від п'яти до десяти кільцевих членів. Гетероарильна група може являти собою, наприклад, п'ятичленне або шестичленне моноциклічне кільце або біциклічну структуру, утворену з конденсованих п'яти- і шестичленного кілець, або двох конденсованих шестичленних кілець, або двох конденсованих п'ятичленних кілець. Кожне кільце може містити до близько п'яти гетероатомів, типово вибраних з азоту, сірки і кисню. Типово гетероарильне кільце містить до 4 гетероатомів, більш типово до 3 гетероатомів, в більшості випадків до 2, наприклад, один гетероатом. У одному варіанті втілення, гетероарильне кільце містить щонайменше один кільцевий атом азоту. Атоми азоту в гетероарильних кільцях можуть бути основними, як у випадку імідазолу або піридину, або по суті неосновними, як у випадку азоту індолу або піролу. Як правило, кількість основних атомів азоту, присутніх в гетероарильній групі, включаючи будь-які аміно-замісники в кільці, повинна бути меншою п'яти.

Приклади п'ятичленних гетероарильних груп включають, але не обмежуються цим, пірольну, фуранову, тіофенову, імідазольну, фуразанову, оксазольну, оксадіазольну, оксатриазольну, ізоксазольну, тіазольну, тіадіазольну, ізотіазольну, піразольну, триазольну і тетразольну групи.

Приклади шестичленних гетероарильних груп включають, але не обмежуються цим, піридин, піразин, піридазин, піримідин і триазин.

Біциклічна гетероарильна група може, наприклад, являти собою групу, вибрану з наступних:

a) бензольне кільце, конденсоване з 5- або 6-членним кільцем, що містить 1, 2 або 3 кільцеві гетероатоми;

b) піридинове кільце, конденсоване з 5- або 6-членним кільцем, що містить 0, 1, 2 або 3 кільцеві гетероатоми;

c) піримідинове кільце, конденсоване з 5- або 6-членним кільцем, що містить 0, 1 або 2 кільцеві гетероатоми;

d) пірольне кільце, конденсоване з 5- або 6-членним кільцем, що містить 0, 1, 2 або 3 кільцеві гетероатоми;

e) піразольне кільце, конденсоване з 5- або 6-членним кільцем, що містить 0, 1 або 2 кільцеві гетероатоми;

f) імідазольне кільце, конденсоване з 5- або 6-членним кільцем, що містить 0, 1 або 2 кільцеві гетероатоми;

g) оксазольне кільце, конденсоване з 5- або 6-членним кільцем, що містить 0, 1 або 2 кільцеві гетероатоми;

h) ізоксазольне кільце, конденсоване з 5- або 6-членним кільцем, що містить 0, 1 або 2 кільцеві гетероатоми;

i) тіазольне кільце, конденсоване з 5- або 6-членним кільцем, що містить 0, 1 або 2 кільцеві гетероатоми;

5 j) ізотіазольне кільце, конденсоване з 5- або 6-членним кільцем, що містить 0, 1 або 2 кільцеві гетероатоми;

k) тіофенове кільце, конденсоване з 5- або 6-членним кільцем, що містить 0, 1, 2 або 3 кільцеві гетероатоми;

10 l) фуранове кільце, конденсоване з 5- або 6-членним кільцем, що містить 0, 1, 2 або 3 кільцеві гетероатоми;

m) циклогексильне кільце, конденсоване з 5- або 6-членним кільцем, що містить 1, 2 або 3 кільцеві гетероатоми; and

n) цикlopентильне кільце, конденсоване з 5- або 6-членним кільцем, що містить 1, 2 або 3 кільцеві гетероатоми.

15 Конкретні приклади біциклічних гетероарильних груп, що містять п'ятичленне кільце, конденсоване з іншим п'ятичленним кільцем, включають, але не обмежуються цим, імідазотіазол (наприклад, імідазо[2,1-b]тіазол) і імідазоімідазол (наприклад, імідазо[1,2-a]імідазол).

20 Конкретні приклади біциклічних гетероарильних груп, що містять шестичленне кільце, конденсоване з п'ятичленним кільцем, включають, але не обмежуються цим, бензофуранову, бензотіофенову, бензімідазольну, бензоксазольну, ізобензоксазольну, бензізоксазольну, бензтіазольну, бензізотіазольну, ізобензофуранову, індольну, ізоіндольну, індолізинову, індолінову, ізоіндолінову, пуринову (наприклад, аденінову, гуанінову), індазольну, піразолопіримідинову (наприклад, піразоло[1,5-a]піримідинову), триазолопіримідинову (наприклад, [1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідинову), бензодіоксольну, імідазопіридинову і піразолопіридинову (наприклад, піразоло[1,5-a]піридинову) групи.

25 Конкретні приклади біциклічних гетероарильних груп, що містять два конденсованих шестичленних кільця, включають, але не обмежуються цим, хінолінову, ізохінолінову, хроманову, тіохроманову, хроменову, ізохроменову, хроманову, ізохроманову, бензодіоксанову, хінолізинову, бензоксазинову, бензодіазинову, піридопіридинову, хіноксалінову, хіназолінову, цинолінову, фталазинову, нафтиридинову і птеридинову групи.

30 Приклади поліциклічних гетероарильних груп, що містять ароматичне кільце і неароматичне кільце, включають, тетрагідроізохінолінову, тетрагідрохінолінову, дигідробензтієнову, дигідробензфуранову, 2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксинову, бензо[1,3]діоксольну, 4,5,6,7-тетрагідробензофуранову, тетрагідротриазолопіразинову (наприклад, 5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піразинову), індолінову і інданову групи.

35 Азотовмісне гетероарильне кільце повинно містити щонайменше один кільцевий атом азоту. Кожне кільце може, крім того, містити аж до близько чотирьох інших гетероатомів, типово вибраних з азоту, сірки і кисню. Типово, гетероарильне кільце містить аж до 3 гетероатомів, наприклад, 1, 2 або 3, в більшості випадків аж до 2 атомів азоту, наприклад, один атом азоту. Атоми азоту в гетероарильних кільцях можуть бути основними, як у випадку імідазолу або піридину, або по суті неосновними, як у випадку азоту індолу або піролу. Як правило, кількість основних атомів азоту, присутніх в гетероарильній групі, включаючи будь-які аміно-замісники в кільці, повинна бути меншою п'яти.

45 Приклади азотовмісних гетероарильних груп включають, але не обмежуються цим, піридил, піроліл, імідазоліл, оксазоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, оксатриазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, фуразаніл, піразоліл, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, триазиніл, триазоліл (наприклад, 1,2,3-триазоліл, 1,2,4-триазоліл), тетразоліл, хінолініл, ізохінолініл, бензімідазоліл, бензоксазоліл, бензізоксазол, бензтіазоліл і бензізотіазол, індоліл, 3H-індоліл, ізоіндоліл, індолізиніл, ізоіндолініл, пуриніл (наприклад, аденін [6-амінопурин], гуанін [2-аміно-6-гідроксипурин]), індазоліл, хінолізиніл, бензоксазиніл, бензодіазиніл, піридопіридиніл, хіноксалініл, хіназолініл, цинолініл, фталазиніл, нафтиридиніл і птеридиніл.

Приклади азотовмісних поліциклічних гетероарильних груп, що містять ароматичне кільце і неароматичне кільце, включають тетрагідроізохінолініл, тетрагідрохінолініл і індолініл.

55 Термін "неароматична група" охоплює, якщо в контексті не вказане інше, ненасичені кільцеві системи, що не мають ароматичного характеру, частково насичені і повністю насичені гетероциклічні кільцеві системи. Терміни "ненасичений" і "частково насичений" стосуються кілець, де кільцева структура(структури) містить атоми, що спільно мають більше ніж один валентний зв'язок, тобто кільце містить щонайменше один множинний зв'язок, наприклад, C=C, C≡C або N=C зв'язок. Термін "повністю насичений" стосується кілець, де відсутні які-небудь

множинні зв'язки між кільцевими атомами. Насичені гетероциклільні групи включають піперидин, морфолін, тіоморфолін, піперазин. Частково насичені гетероциклільні групи включають піразоліни, наприклад, 2-піразолін і 3-піразолін.

Приклади неароматичних гетероциклільних групи включають групи, що містять від 3 до 12 кільцевих членів, в більшості випадків від 5 до 10 кільцевих членів. Такі групи можливо, наприклад, моноциклічними або біциклічними, і типово містять від 1 до 5 гетероатомів як кільцеві члени (в більшості випадків 1, 2, 3 або 4 гетероатоми як кільцеві члени), звичайно вибраних з азоту, кисню і сірки. Гетероциклільні групи можуть містити, наприклад, циклічні ефірні частини (наприклад, як в тетрагідрофурані і діоксані), циклічні тіоефірні частини (наприклад, як в тетрагідротіофені і дитіані), циклічні амінові частини (наприклад, як в піролідіні), циклічні амідні частини (наприклад, як в піролідоні), циклічні тіоаміди, циклічні тіоефіри, циклічні сечовини (наприклад, як в імідазолідин-2-оні) циклічні складноефірні частини (наприклад, як в бутиролактоні), циклічні сульфони (наприклад, як в сульфолані і сульфолені), циклічні сульфокси, циклічні сульфонаміди і їх сполучення (наприклад, тіоморфолін).

Конкретні приклади включають морфолін, піперидин (наприклад, 1-піперидиніл, 2-піперидиніл, 3-піперидиніл і 4-піперидиніл), піперидон, піролідін (наприклад, 1-піролідиніл, 2-піролідиніл і 3-піролідиніл), піролідон, азетидин, піран (2H-піран або 4H-піран), дигідротіофен, дигідропіран, дигідрофуран, дигідротіазол, тетрагідрофуран, тетрагідротіофен, діоксан, тетрагідропіран (наприклад, 4-тетрагідропіраніл), імідазолін, імідазолідинон, оксазолін, тіазолін, 2-піразолін, піразолідин, піперазон, піперазин і N-алкілпіперазини, такі як N-метилпіперазин. Як правило, переважні неароматичні гетероциклільні групи включають насичені групи, такі як піперидин, піролідін, азетидин, морфолін, піперазин і N-алкілпіперазини.

У азотовмісному неароматичному гетероциклічному кільці кільце повинно містити щонайменше один кільцевий атом азоту. Гетероциклічні групи можуть містити, наприклад, циклічні амінові частини (наприклад, як в піролідіні), циклічні аміди (такі як піролідинон, піперидон або капролактамі), циклічні сульфонаміди (такі як ізотіазолідин 1,1-діоксид, [1,2]тіазинан 1,1-діоксид або [1,2]тіазепан 1,1-діоксид) і їх сполучення. Конкретні приклади азотовмісних неароматичних гетероциклільних груп включають азиридин, морфолін, тіоморфолін, піперидин (наприклад, 1-піперидиніл, 2-піперидиніл, 3-піперидиніл і 4-піперидиніл), піролідін (наприклад, 1-піролідиніл, 2-піролідиніл і 3-піролідиніл), піролідон, дигідротіазол, імідазолін, імідазолідинон, оксазолін, тіазолін, 6H-1,2,5-тіадіазин, 2-піразолін, 3-піразолін, піразолідин, піперазин і N-алкілпіперазини, такі як N-метилпіперазин.

Гетероциклільні групи можуть являти собою поліциклічні конденсовані кільцеві системи або зв'язані містчковим зв'язком кільцеві системи, такі як окса- і аза-аналоги біциклоалканів, трициклоалканів (наприклад, адамантан і окса-адамантан). Пояснення різниці між конденсованими і пов'язаними містчковим зв'язком кільцевими системами див. в *Advanced Organic Chemistry*, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages 131-133, 1992.

Гетероциклільні групи, кожна, можуть бути незаміщеними або заміщені однією або декількома групами замісників. Наприклад, гетероциклільні групи можуть бути незаміщеними або заміщені 1, 2, 3 або 4 замісниками. Коли гетероциклільна група є моноциклічною або біциклічною, вона типово є незаміщеною або містить 1, 2 або 3 замісники.

Термін 'арил', як він використовується в даній заявці, стосується карбоциклічних ароматичних груп, що включають фенільну, нафтильну, інденільну і тетрагідронафтильну групи.

У одному варіанті втілення  $R^1$  являє собою водень,  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{2-4}$ алкеніл, гідроксі $C_{1-6}$ алкіл, галоген $C_{1-6}$ алкіл, гідроксигалоген $C_{1-6}$ алкіл, ціано $C_{1-4}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкоксі $C_{1-6}$ алкіл, де кожний  $C_{1-6}$ алкіл, необов'язково, може бути заміщений однією або двома гідроксильними групами,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-NR^4R^5$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-C(=O)-NR^4R^5$ ,  $-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкіл,  $-S(=O)_2$ -галоген $C_{1-6}$ алкіл,  $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-S(=O)_2$ -галоген $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-NH-S(=O)_2$ -галоген $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ ,  $R^6$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^6$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-C(=O)-R^6$ , гідроксі $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^6$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-Si(CH_3)_3$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-P(=O)(OH)_2$ , або  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-P(=O)(OC_{1-6}алкіл)_2$ .

У одному варіанті втілення  $R^1$  являє собою водень,  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{2-4}$ алкеніл, гідроксі $C_{1-6}$ алкіл, галоген $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкоксі $C_{1-6}$ алкіл, де кожний  $C_{1-6}$ алкіл, необов'язково, може бути заміщений однією або двома гідроксильними групами,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-NR^4R^5$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-C(=O)-NR^4R^5$ ,  $-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкіл,  $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою

-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -NH-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкіл, R<sup>6</sup>, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою R<sup>6</sup>, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -C(=O)-R<sup>6</sup>, гідроксіC<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою R<sup>6</sup>, або C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>.

У одному варіанті втілення R<sup>1</sup> являє собою водень.

5 У одному варіанті втілення R<sup>1</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>алкіл. R<sup>1</sup> може являти собою -CH<sub>3</sub>, -CD<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. У одному варіанті втілення R<sup>1</sup> являє собою -CH<sub>3</sub>. У іншому варіанті втілення R<sup>1</sup> являє собою -CD<sub>3</sub>.

У одному варіанті втілення R<sup>1</sup> являє собою C<sub>2-4</sub>алкеніл. R<sup>1</sup> може являти собою -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>.

10 У одному варіанті втілення R<sup>1</sup> являє собою гідроксіC<sub>1-6</sub>алкіл. R<sup>1</sup> може являти собою -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH або CH<sub>2</sub>CHOHCH<sub>2</sub>OH.

У одному варіанті втілення R<sup>1</sup> являє собою галогенC<sub>1-6</sub>алкіл. R<sup>1</sup> може являти собою -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl або CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br.

15 У одному варіанті втілення R<sup>1</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>алкоксіC<sub>1-6</sub>алкіл, де кожний C<sub>1-6</sub>алкіл, необов'язково, може бути заміщений однією або двома гідроксильними групами. R<sup>1</sup> може являти собою -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>.

У одному варіанті втілення R<sup>1</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>.

У одному варіанті втілення, коли R<sup>1</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, тоді R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup>, кожний, являють собою водень. R<sup>1</sup> може являти собою -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> або -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.

20 У іншому варіанті втілення, коли R<sup>1</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, один з R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> являє собою водень, а інший являє собою C<sub>1-6</sub>алкіл, наприклад, -CH<sub>3</sub>. R<sup>1</sup> може являти собою -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>.

У іншому варіанті втілення, коли R<sup>1</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, один з R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> являє собою водень, а інший являє собою -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, де R<sup>14</sup> і R<sup>15</sup>, кожний, являють собою C<sub>1-4</sub>алкіл, необов'язково заміщений гідроксилом, наприклад, -CH<sub>3</sub>. R<sup>1</sup> може являти собою -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHS(=O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

25 У іншому варіанті втілення, коли R<sup>1</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, один з R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> являє собою водень, а інший являє собою -S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкіл. R<sup>1</sup> може являти собою -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHS(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

30 У одному варіанті втілення R<sup>1</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -C(=O)-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>.

У одному варіанті втілення, коли R<sup>1</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -C(=O)-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, тоді R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup>, кожний, являють собою C<sub>1-6</sub>алкіл, наприклад, -CH<sub>3</sub>. R<sup>1</sup> може являти собою -CH<sub>2</sub>C(=O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. У іншому варіанті втілення, коли R<sup>1</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -C(=O)-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, один з R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> являє собою водень, а інший являє собою C<sub>1-6</sub>алкіл, наприклад, -CH<sub>3</sub>. R<sup>1</sup> може являти собою -CH<sub>2</sub>C(=O)NHCH<sub>3</sub> або -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(=O)NHCH<sub>3</sub>.

35 У іншому варіанті втілення, коли R<sup>1</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -C(=O)-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, один з R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> являє собою водень, а інший являє собою гідроксіC<sub>1-6</sub>алкіл, наприклад, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH. R<sup>1</sup> може являти собою -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(=O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH або -CH<sub>2</sub>C(=O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH.

40 У іншому варіанті втілення, коли R<sup>1</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -C(=O)-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, один з R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> являє собою водень, а інший являє собою C<sub>1-6</sub>алкоксіC<sub>1-6</sub>алкіл, де кожний C<sub>1-6</sub>алкіл, необов'язково, може бути заміщений однією або двома гідроксильними групами, наприклад, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>. R<sup>1</sup> може являти собою -CH<sub>2</sub>C(=O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> або -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(=O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>.

45 У іншому варіанті втілення, коли R<sup>1</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -C(=O)-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, один з R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> являє собою водень, а інший являє собою C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою R<sup>13</sup>. R<sup>13</sup> може являти собою насичений 5-членний моноциклічний гетероциклі, що містить щонайменше один гетероатом азоту, наприклад, піролідін. R<sup>1</sup> може являти собою -CH<sub>2</sub>-C(=O)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(піролідін-1-іл).

50 У іншому варіанті втілення, коли R<sup>1</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -C(=O)-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, один з R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> являє собою водень, а інший являє собою C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкіл. R<sup>1</sup> може являти собою -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-S(=O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>.

У одному варіанті втілення R<sup>1</sup> являє собою -S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкіл. R<sup>1</sup> може являти собою -S(=O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>.

55 У одному варіанті втілення R<sup>1</sup> являє собою -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>. R<sup>14</sup> і R<sup>15</sup> можуть являти собою, кожний, C<sub>1-4</sub>алкіл, необов'язково заміщений гідроксилом, наприклад, R<sup>14</sup> і R<sup>15</sup> обидва можуть являти собою -CH<sub>3</sub>. R<sup>1</sup> може являти собою -S(=O)<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

У одному варіанті втілення R<sup>1</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкіл. R<sup>1</sup> може являти собою -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(=O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>.

60 У одному варіанті втілення R<sup>1</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -NH-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкіл. R<sup>1</sup> може являти собою -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHS(=O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>.



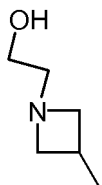
У одному варіанті втілення  $R^1$  являє собою  $R^6$ .  $R^6$  може являти собою насичений 4, 5 або 6-членний моноциклічний гетероциклі, що містить щонайменше один гетероатом, вибраний з N, O або S, який, необов'язково, може бути заміщений.

У одному варіанті втілення, коли  $R^1$  являє собою  $R^6$ ,  $R^6$  являє собою піперидиніл, наприклад, 4-піперидиніл.

У одному варіанті втілення, коли  $R^1$  являє собою  $R^6$ ,  $R^6$  являє собою тетрагідропіраніл, наприклад, 2-тетрагідропіраніл або 4-тетрагідропіраніл.

У одному варіанті втілення, коли  $R^1$  являє собою  $R^6$ ,  $R^6$  являє собою тетрагідрофураніл, наприклад, 3-тетрагідрофураніл.

У іншому варіанті втілення, коли  $R^1$  являє собою  $R^6$ ,  $R^6$  являє собою азетидиніл, заміщений однією гідроксис<sub>1-6</sub>алкільною групою. Гідроксис<sub>1-6</sub>алкільна група може являти собою  $-CH_2CH_2OH$ .



$R^6$  може являти собою

У іншому варіанті втілення, коли  $R^1$  являє собою  $R^6$ ,  $R^6$  являє собою піперидиніл, заміщений однією  $C_{1-6}$ алкіл- $O-C(=O)-$ групою. Група  $C_{1-6}$ алкіл- $O-C(=O)-$  може являти собою  $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$ .  $R^6$  може являти собою 4-піперидиніл, заміщений по атому азоту групою  $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$ . У іншому варіанті втілення, коли  $R^1$  являє собою  $R^6$ ,  $R^6$  являє собою піперидиніл, заміщений однією  $-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкільною групою.  $-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкільна група може являти собою  $-S(=O)_2CH_3$ .  $R^6$  може являти собою 4-піперидиніл, заміщений по атому азоту групою  $-S(=O)_2CH_3$ . У іншому варіанті втілення, коли  $R^1$  являє собою  $R^6$ ,  $R^6$  являє собою піперидиніл, заміщений однією  $C_{1-6}$ алкільною групою.  $C_{1-6}$ алкільна група може являти собою  $-CH_3$ .  $R^6$  може являти собою 4-піперидиніл, заміщений по атому азоту групою  $-CH_3$ .

У одному варіанті втілення  $R^1$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^6$ .  $R^6$  може являти собою насичений 4, 5 або 6-членний моноциклічний гетероциклі, що містить щонайменше один гетероатом, вибраний з N, O або S, який, необов'язково, може бути заміщений.  $R^6$  може являти собою піролідиніл, тіофеніл, піперидиніл, морфолініл, піперазиніл, тетрагідропіраніл.  $R^1$  може являти собою метил або етил, кожний з яких заміщений 4-піперидинілом, 4-піперазинілом, 1-піролідинілом або 4-тетрагідропіранілом.  $R^1$  може являти собою пропіл, заміщений морфолінілом, де морфолініл зв'язаний з пропілом через N гетероатом. У іншому варіанті втілення гетероциклі може бути заміщений одним замісником, вибраним з галогену,  $C_{1-6}$ алкілу, гідроксилу, гідроксис<sub>1-6</sub>алкілу,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ алкіл- $O-C(=O)-$ . Замісник може являти собою  $-Cl$ ,  $-CH_3$ ,  $-OH$ ,  $-CH_2CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2CH_2OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$ .

$R^1$  може являти собою метил, етил або пропіл, кожний з яких заміщений 4-піперидинілом, заміщеним по атому азоту групою  $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$ , 4-піперидинілом, заміщеним по атому азоту групою  $-CH_3$ , 4-піперазинілом, заміщеним по атому азоту (N1) групою  $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$ , 4-піперазинілом, заміщеним по атому азоту (N1) групою  $-CH_2CH_2OH$ , 4-піперазинілом, заміщеним по атому азоту (N1) групою  $-CH_2CH_2CH_2OH$ , 4-піперидинілом, заміщеним в 4-положенні групою  $-OH$ , або 4-піперидинілом, заміщеним в 4-положенні групою  $-O-CH_3$ .  $R^1$  може являти собою метил, заміщений 2-тіофенілом, заміщеним в 5-положенні хлором. У іншому варіанті втілення гетероциклі може бути заміщений двома замісниками, вибраними з гідроксилу,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ алкіл- $O-C(=O)-$ . Замісник може являти собою  $-OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$ .  $R^1$  може являти собою метил, заміщений 4-піперидинілом, заміщеним по атому азоту групою  $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$  і в 4-положенні групою  $-OH$ .

У одному варіанті втілення  $R^1$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-C(=O)-R^6$ .  $R^6$  може являти собою насичений 4, 5 або 6-членний моноциклічний гетероциклі, що містить щонайменше один гетероатом, вибраний з N, O або S, який, необов'язково, може бути заміщений.  $R^6$  може являти собою піперазиніл або піролідиніл.

У одному варіанті втілення, коли  $R^1$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-C(=O)-R^6$ ,  $R^6$  являє собою піперазиніл.  $R^1$  може являти собою  $-C(CH_3)_2-C(=O)-$ (піперазин-4-іл).

У іншому варіанті втілення, коли  $R^1$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-C(=O)-R^6$ ,  $R^6$  являє собою піперазиніл, заміщений однією групою  $C_{1-6}$ алкіл- $O-C(=O)-$ , наприклад,  $C(CH_3)_3-O-C(=O)-$ .  $R^1$  може являти собою  $-C(CH_3)_2-C(=O)-$ (піперазин-4-іл), заміщений по атому азоту в 1-положенні групою  $C(CH_3)_3-O-C(=O)-$ .

У іншому варіанті втілення, коли  $R^1$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-C(=O)-R^6$ ,  $R^6$  являє собою піролідиніл, заміщений однією гідроксильною групою.  $R^1$  може являти собою  $-CH_2-C(=O)-$ (піролідин-1-іл), заміщений в 3-положенні групою  $-OH$ .

У одному варіанті втілення  $R^1$  являє собою гідроксис<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою  $R^6$ ,  $R^6$  може являти собою насичений 4, 5 або 6-членний моноциклічний гетероцикліл, що містить щонайменше один гетероатом, вибраний з N, O або S, який, необов'язково, може бути заміщений.  $R^6$  може являти собою піперидиніл, наприклад, 1-піперидиніл.  $R^1$  може являти собою -CH<sub>2</sub>CHONCH<sub>2</sub>-піперидин-1-іл.

У одному варіанті втілення  $R^1$  являє собою C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>.  $R^1$  може являти собою -CH<sub>2</sub>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>.

У одному варіанті втілення  $R^1$  являє собою ціаноC<sub>1-4</sub>алкіл.  $R^1$  може являти собою -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN.

У одному варіанті втілення кожний  $R^{1a}$  незалежно вибраний з водню, C<sub>1-4</sub>алкілу, гідроксис<sub>1-4</sub>алкілу, C<sub>1-4</sub>алкілу, заміщеного групою аміно або моно- або ді(C<sub>1-4</sub>алкіл)аміно, або -NH(C<sub>3-8</sub>циклоалкіл), ціаноC<sub>1-4</sub>алкілу, C<sub>1-4</sub>алкоксис<sub>1-4</sub>алкілу і C<sub>1-4</sub>алкілу, заміщеного одним або декількома атомами фтору.

У одному варіанті втілення кожний  $R^{1a}$  незалежно вибраний з водню, C<sub>1-4</sub>алкілу, гідроксис<sub>1-4</sub>алкілу, C<sub>1-4</sub>алкілу, заміщеного групою ді(C<sub>1-4</sub>алкіл)аміно, і C<sub>1-4</sub>алкілу, заміщеним одним або декількома атомами фтору.

У одному варіанті втілення один або два  $R^{1a}$  являють собою водень. У одному варіанті втілення кожний  $R^{1a}$  являє собою водень.

У одному варіанті втілення один або два  $R^{1a}$  являють собою C<sub>1-4</sub>алкіл, наприклад, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. У одному варіанті втілення кожний  $R^{1a}$  являє собою C<sub>1-4</sub>алкіл, наприклад, -CH<sub>3</sub>.

У одному варіанті втілення один або два  $R^{1a}$  являють собою гідроксис<sub>1-4</sub>алкіл, наприклад, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH.

У одному варіанті втілення один або два  $R^{1a}$  являють собою C<sub>1-4</sub>алкіл, заміщений групою ді(C<sub>1-4</sub>алкіл)аміно, наприклад, -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. У одному варіанті втілення один або два  $R^{1a}$  являють собою C<sub>1-4</sub>алкіл, заміщений одним або декількома атомами фтору, наприклад, -CF<sub>3</sub>.

У одному варіанті втілення:

(i) один  $R^{1a}$  являє собою водень, а інший  $R^{1a}$  являє собою C<sub>1-4</sub>алкіл, наприклад, -CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

(ii) один  $R^{1a}$  являє собою водень, а інший  $R^{1a}$  являє собою гідроксис<sub>1-4</sub>алкіл, наприклад, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH;

(iii) один  $R^{1a}$  являє собою водень, а інший  $R^{1a}$  являє собою C<sub>1-4</sub>алкіл, заміщений одним або декількома атомами фтору, наприклад, -CF<sub>3</sub>; або

(iv) кожний  $R^{1a}$  незалежно являє собою C<sub>1-4</sub>алкіл, наприклад, кожний  $R^{1a}$  являє собою -CH<sub>3</sub>.

У одному варіанті втілення,  $R^1$  являє собою метил, і  $R^{1a}$  являє собою водень або метил.

У одному варіанті втілення кожний  $R^2$  незалежно вибраний з гідроксилу, галогену, ціано, C<sub>1-4</sub>алкілу, C<sub>2-4</sub>алкенілу, C<sub>1-4</sub>алкокси, гідроксис<sub>1-4</sub>алкілу, гідроксис<sub>1-4</sub>алкокси, галогенс<sub>1-4</sub>алкілу, галогенс<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>1-4</sub>алкоксис<sub>1-4</sub>алкілу, R<sup>13</sup>, C<sub>1-4</sub>алкокси, заміщеного групою R<sup>13</sup>, -C(=O)-R<sup>13</sup>, C<sub>1-4</sub>алкілу, заміщеного групою NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, C<sub>1-4</sub>алкокси, заміщеного групою NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> і -C(=O)-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>; або коли дві  $R^2$  групи зв'язані із суміжними атомами вуглецю, вони можуть бути взяті разом з утворенням радикала формули -O-(C(R<sup>17</sup>)<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-, де R<sup>17</sup> являє собою водень або фтор, і p має значення 1 або 2.

У одному варіанті втілення кожний  $R^2$  незалежно вибраний з галогену, ціано, C<sub>1-4</sub>алкілу, C<sub>2-4</sub>алкенілу, C<sub>1-4</sub>алкокси, гідроксис<sub>1-4</sub>алкілу, гідроксис<sub>1-4</sub>алкокси, галогенс<sub>1-4</sub>алкілу, C<sub>1-4</sub>алкоксис<sub>1-4</sub>алкілу, R<sup>13</sup>, C<sub>1-4</sub>алкокси, заміщеного групою R<sup>13</sup>, -C(=O)-R<sup>13</sup>, C<sub>1-4</sub>алкілу, заміщеного групою NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, C<sub>1-4</sub>алкокси, заміщеного групою NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> або -C(=O)-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>;

У одному варіанті втілення один або декілька  $R^2$  являє собою гідроксил.

У одному варіанті втілення один або декілька  $R^2$  являють собою галоген, наприклад, фтор, хлор або бром.

У одному варіанті втілення один або декілька  $R^2$  являють собою ціано.

У одному варіанті втілення один або декілька  $R^2$  являють собою C<sub>1-4</sub>алкіл, наприклад, -CH<sub>3</sub>.

У одному варіанті втілення один або декілька  $R^2$  являють собою C<sub>2-4</sub>алкеніл, наприклад, -CH=CH<sub>2</sub>.

У одному варіанті втілення один або декілька  $R^2$  являють собою C<sub>1-4</sub>алкокси, наприклад, CH<sub>3</sub>O-, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHO-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O- або CD<sub>3</sub>O-.

У одному варіанті втілення один або декілька  $R^2$  являють собою гідроксис<sub>1-4</sub>алкіл, наприклад, -CH<sub>2</sub>OH.

У одному варіанті втілення один або декілька  $R^2$  являють собою гідроксис<sub>1-4</sub>алкокси, наприклад, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH.

У одному варіанті втілення один або декілька  $R^2$  являють собою галогенс<sub>1-4</sub>алкіл, наприклад, -CF<sub>3</sub>.

У одному варіанті втілення один або декілька  $R^2$  являють собою галоген $C_{1-4}$ алкокси, наприклад,  $-OCH_2CH_2F$  або  $-O-CHF_2$ . В одному варіанті втілення один або декілька  $R^2$  являють собою  $-OCH_2CH_2F$  або  $-O-CHF_2$  або  $-OCF_3$ .

У одному варіанті втілення один або декілька  $R^2$  являють собою  $C_{1-4}$ алкоксі $C_{1-4}$ алкіл, наприклад,  $-CH_2CH_2OCH_3$ .

У одному варіанті втілення один або декілька  $R^2$  являють собою  $R^{13}$ .  $R^{13}$  може являти собою насичений 5-членний моноциклічний гетероцикліл, що містить два кисневих гетероатоми, наприклад, діоксоланіл, зокрема, 2-діоксоланіл.

У одному варіанті втілення один або декілька  $R^2$  являють собою  $C_{1-4}$ алкокси, заміщений групою  $R^{13}$ .  $R^{13}$  може являти собою  $C_{3-8}$ циклоалкіл, наприклад, циклопропіл. Один або декілька  $R^2$  можуть являти собою  $-OCH_2C_3H_5$ .

У одному варіанті втілення один або декілька  $R^2$  являють собою  $-C(=O)-R^{13}$ .  $R^{13}$  може являти собою насичений 5-членний моноциклічний гетероцикліл, що містить один гетероатом азоту, наприклад, піролідиніл.  $R^2$  може являти собою  $-C(=O)-(1\text{-піролідиніл})$ .

У одному варіанті втілення один або декілька  $R^2$  являють собою  $C_{1-4}$ алкіл, заміщений групою  $-NR^7R^8$ . У одному варіанті втілення  $R^7$  і  $R^8$ , кожного, являють собою водень. Один або декілька  $R^2$  можуть являти собою  $-CH_2NH_2$ . У іншому варіанті втілення  $R^7$  і  $R^8$ , кожного, незалежно, може являти собою  $C_{1-6}$ алкіл, наприклад,  $-CH_2CH_3$  або  $-CH_3$ . Один або декілька  $R^2$  можуть являти собою  $-CH_2N(CH_2CH_3)_2$ ,  $-CH_2N(CH_3)_2$  або  $-CH_2N(CH_2CH_3)(CH_3)$ .

У одному варіанті втілення один або декілька  $R^2$  являють собою  $C_{1-4}$ алкокси, заміщений групою  $-NR^7R^8$ . У одному варіанті втілення один з  $R^7$  і  $R^8$  являє собою водень, а інший являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, наприклад,  $-CH_3$ . Один або декілька  $R^2$  можуть являти собою  $-OCH_2CH_2NHCH_3$ . У одному варіанті втілення  $R^7$  і  $R^8$ , кожного, являють собою водень. Один або декілька  $R^2$  можуть являти собою  $-OCH_2CH_2NH_2$ .

У одному варіанті втілення один або декілька  $R^2$  являють собою  $-NR^7R^8$ . У одному варіанті втілення один з  $R^7$  і  $R^8$  являє собою водень, а інший являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, наприклад,  $-CH_3$ . У одному варіанті втілення кожний з  $R^7$  і  $R^8$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, наприклад,  $-CH_3$ .

У одному варіанті втілення один або декілька  $R^2$  являють собою  $-C(=O)-NR^7R^8$ . У одному варіанті втілення один з  $R^7$  і  $R^8$  являє собою водень, а інший являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, наприклад,  $-CH_3$ . У одному варіанті втілення, коли дві  $R^2$  групи зв'язані із суміжними атомами вуглецю, вони можуть бути взяті разом з утворенням радикала формули  $-O-(C(R^{17})_2)_p-O-$ , де  $R^{17}$  являє собою водень, і  $p$  має значення 1.

У одному варіанті втілення  $p$  має значення 0. В одному варіанті втілення  $p$  має значення 1. В одному варіанті втілення  $p$  має значення 2. В одному варіанті втілення  $p$  має значення 3. В одному варіанті втілення  $p$  має значення 4.

У одному варіанті втілення  $p$  має значення 1.  $R^2$  може знаходитися в 3-положенні.  $R^2$  може являти собою

- (i) галоген $C_{1-4}$ алкокси, наприклад,  $-O-CHF_2$ ;
- (ii)  $C_{1-4}$ алкокси, наприклад,  $CH_3O-$  або  $(CH_3)_2CHO-$ ;
- (iii) ціано; або
- (iv)  $-NR^7R^8$ , наприклад,  $-NHCH_3$ .

У одному варіанті втілення  $p$  має значення 1.  $R^2$  може знаходитися в 3-положенні.  $R^2$  може являти собою галоген $C_{1-4}$ алкокси, наприклад,  $-OCF_3$ .

У одному варіанті втілення  $p$  має значення 1.  $R^2$  може знаходитися в 3-положенні.  $R^2$  може являти собою  $C_{1-4}$ алкокси, наприклад,  $CH_3O-$ . В одному варіанті втілення  $p$  має значення 1.  $R^2$  може знаходитися в 3-положенні.  $R^2$  може являти собою  $-NR^7R^8$ , де  $R^7$  і  $R^8$ , кожний незалежно, являють собою  $C_{1-6}$ алкіл, наприклад,  $-N(CH_3)_2$ .

У одному варіанті втілення  $p$  має значення 2. Один  $R^2$  може знаходитися в 3-положенні, а інший може знаходитися в 5-положенні:

(i) кожний  $R^2$  може являти собою  $C_{1-4}$ алкокси, наприклад, кожний  $R^2$  може являти собою  $CH_3O-$ , або  $R^2$  в 3-положенні може являти собою  $(CH_3)_2CHO-$ , а  $R^2$  в 5-положенні може являти собою  $CH_3O-$ , або  $R^2$  в 3-положенні може являти собою  $CH_3O-$ , а  $R^2$  в 5-положенні може являти собою  $CD_3O-$ ;

(ii)  $R^2$  в 3-положенні може являти собою галоген, наприклад, фтор, хлор або бром, і  $R^2$  в 5-положенні може являти собою  $C_{1-4}$ алкокси, наприклад,  $CH_3O-$ ,  $CD_3O-$  або  $CH_3CH_2O-$ ;

(iii)  $R^2$  в 3-положенні може являти собою  $C_{1-4}$ алкіл, наприклад,  $-CH_3$ , а  $R^2$  в 5-положенні може являти собою  $C_{1-4}$ алкокси, наприклад,  $CH_3O-$ ;

(iv)  $R^2$  в 3-положенні може являти собою ціано, а  $R^2$  в 5-положенні може являти собою  $C_{1-4}$ алкокси, наприклад,  $CH_3O-$ ;

(v)  $R^2$  в 3-положенні може являти собою  $C_{1-4}$ алкіл, заміщений групою  $NR^7R^8$ , наприклад,  $-CH_2NH_2$  або  $-CH_2N(CH_3)_2$  або  $-CH_2N(CH_2CH_3)_2$  або  $-CH_2N(CH_2CH_3)(CH_3)$ , а  $R^2$  в 5-положенні може являти собою  $C_{1-4}$ алкокси, наприклад,  $CH_3O-$ ;

(vi)  $R^2$  в 3-положенні може являти собою  $C_{1-4}$ алкокси, наприклад,  $CH_3O-$ , а  $R^2$  в 5-положенні може являти собою  $-C(=O)-NR^7R^8$ , наприклад,  $-C(=O)NHCH_3$  або  $-C(=O)NH_2$ ;

(vii)  $R^2$  в 3-положенні може являти собою гідроксі $C_{1-4}$ алкокси, наприклад,  $-OCH_2CH_2OH$ , а  $R^2$  в 5-положенні може являти собою  $C_{1-4}$ алкокси, наприклад,  $CH_3O-$ ;

(viii)  $R^2$  в 3-положенні може являти собою  $-C(=O)-R^{13}$ , наприклад,  $-C(=O)-(піролідін-1-іл)$ , а  $R^2$  в 5-положенні може являти собою  $C_{1-4}$ алкокси, наприклад,  $CH_3O-$ ;

(ix)  $R^2$  в 3-положенні може являти собою  $C_{1-4}$ алкокси, заміщений групою  $R^{13}$ , наприклад,  $-OCH_2C_3H_5$ , а  $R^2$  в 5-положенні може являти собою  $C_{1-4}$ алкокси, наприклад,  $CH_3O-$ ;

(x)  $R^2$  в 3-положенні може являти собою  $C_{1-4}$ алкокси, наприклад,  $CH_3O-$ , а  $R^2$  в 5-положенні може являти собою  $C_{1-4}$ алкокси, заміщений групою  $NR^7R^8$ , наприклад,  $-OCH_2CH_2NHCH_3$  або  $-OCH_2CH_2NH_2$ ;

(xi)  $R^2$  в 3-положенні може являти собою  $C_{1-4}$ алкокси, наприклад,  $CH_3O-$ , а  $R^2$  в 5-положенні може являти собою  $C_{2-4}$ алкеніл, наприклад,  $-CH=CH_2$ ;

(xii)  $R^2$  в 3-положенні може являти собою  $C_{1-4}$ алкокси, наприклад,  $CH_3O-$ , а  $R^2$  в 5-положенні може являти собою  $C_{1-4}$ алкоксі $C_{1-4}$ алкіл, наприклад,  $-CH_2CH_2OCH_3$ ; або  $R^2$  в 3-положенні може являти собою  $CH_3O-$ , а  $R^2$  в 5-положенні може являти собою  $CH_3OCH_2-$ ;

(xiii)  $R^2$  в 3-положенні може являти собою  $R^{13}$ , наприклад, 2-діоксоланіл, а  $R^2$  в 5-положенні може являти собою  $C_{1-4}$ алкокси, наприклад,  $CH_3O-$ ;

(xiv)  $R^2$  в 3-положенні може являти собою гідроксі $C_{1-4}$ алкокси, наприклад,  $-OCH_2CH_2OH$ , а  $R^2$  в 5-положенні може являти собою галоген, наприклад, фтор;

(xv)  $R^2$  в 3-положенні може являти собою галоген- $C_{1-4}$ алкокси, наприклад,  $-OCH_2CH_2F$ , а  $R^2$  в 5-положенні може являти собою  $C_{1-4}$ алкокси, наприклад,  $CH_3O-$ ;

(xvi)  $R^2$  в 3-положенні може являти собою галоген, наприклад, фтор, а  $R^2$  в 5-положенні може являти собою  $-C(=O)-NR^7R^8$ , наприклад,  $-C(=O)NHCH_3$ ;

(xvii)  $R^2$  в 3-положенні може являти собою  $C_{1-4}$ алкокси, наприклад,  $CH_3O-$ , а  $R^2$  в 5-положенні може являти собою галоген, наприклад, фтор; або

(xviii)  $R^2$  в 3-положенні може являти собою гідроксі $C_{1-6}$ алкіл, наприклад,  $-CH_2OH$ , а  $R^2$  в 5-положенні може являти собою  $C_{1-4}$ алкокси, наприклад,  $CH_3O-$ .

У одному варіанті втілення n має значення 2. Один  $R^2$  може знаходитися в 3-положенні, а інший може знаходитися в 5-положенні:

(i)  $R^2$  в 3-положенні може являти собою гідроксил, а  $R^2$  в 5-положенні може являти собою  $C_{1-4}$ алкокси, наприклад,  $CH_3O-$ ;

(ii) кожний  $R^2$  може являти собою галоген, наприклад, хлор;

(iii)  $R^2$  в 3-положенні може являти собою  $C_{1-4}$ алкокси, наприклад,  $CH_3O-$ , а  $R^2$  в 5-положенні може являти собою  $C_{1-4}$ алкіл, заміщений групою  $-NR^7R^8$ , де  $R^7$  і  $R^8$ , кожний незалежно, можуть являти собою  $C_{1-6}$ алкіл, наприклад,  $-CH_2N(CH_2CH_3)_2$ ;

(iv)  $R^2$  в 3-положенні може являти собою  $C_{1-4}$ алкокси, наприклад,  $CH_3O-$ , а  $R^2$  в 5-положенні може являти собою галоген $C_{1-4}$ алкокси, наприклад,  $-OCHF_2$ ;

(v)  $R^2$  в 3-положенні може являти собою  $C_{1-4}$ алкокси, наприклад,  $CH_3O-$ , а  $R^2$  в 5-положенні може являти собою галоген $C_{1-4}$ алкіл, наприклад,  $-CHF_2$ ; або

(vi) кожний  $R^2$  може являти собою гідроксил.

У одному варіанті втілення n має значення 2. Один  $R^2$  може знаходитися в 3-положенні, а інший може знаходитися в 5-положенні. Кожний  $R^2$  може являти собою  $C_{1-4}$ алкокси, наприклад, кожний  $R^2$  може являти собою  $CH_3O-$ ,  $(CH_3)_2CHO-$ ,  $CH_3CH_2O-$ ,  $CD_3O-$ . В одному варіанті втілення обидва  $R^2$  являють собою, наприклад,  $CH_3O-$  або  $CD_3O-$ . В одному варіанті втілення обидва  $R^2$  являють собою  $CH_3O-$ .

У одному варіанті втілення n має значення 2. Один  $R^2$  може знаходитися в 4-положенні, а інший може знаходитися в 5-положенні. Кожний  $R^2$  може являти собою  $C_{1-4}$ алкокси, наприклад, кожний  $R^2$  може являти собою  $CH_3O-$ .

У одному варіанті втілення n має значення 2. Один  $R^2$  може знаходитися в 5-положенні, а інший може знаходитися в 6-положенні. Кожний  $R^2$  може являти собою  $C_{1-4}$ алкокси, наприклад, кожний  $R^2$  може являти собою  $CH_3O-$ .

У одному варіанті втілення n має значення 2. Один  $R^2$  може знаходитися в 2-положенні, а інший може знаходитися в 5-положенні:

(i) кожний  $R^2$  може являти собою  $C_{1-4}$ алкокси, наприклад, кожний  $R^2$  може являти собою  $CH_3O-$ ; або

(ii)  $R^2$  в 2-положенні може являти собою галоген, наприклад, хлор, а  $R^2$  в 5-положенні може являти собою  $C_{1-4}$ алкокси, наприклад,  $CH_3O-$ .

У одному варіанті втілення  $n$  має значення 3. Один  $R^2$  може знаходитися в 2-положенні, один може знаходитися в 3-положенні, і один може знаходитися в 5-положенні:

5 (i)  $R^2$  в 2-положенні може являти собою галоген, наприклад, хлор,  $R^2$  в 3-положенні і в 5-положенні можуть являти собою, кожний,  $C_{1-4}$ алкокси, наприклад, кожний з цих  $R^2$  може являти собою  $CH_3O-$ ; або

(ii)  $R^2$  в 2-положенні може являти собою  $C_{1-4}$ алкіл, наприклад,  $-CH_3$ ,  $R^2$  в 3-положенні і в 5-положенні можуть являти собою, кожний,  $C_{1-4}$ алкокси, наприклад, кожний з цих  $R^2$  може являти собою  $CH_3O-$ .

10 У одному варіанті втілення  $n$  має значення 3. Один  $R^2$  може знаходитися в 3-положенні, один може знаходитися в 4-положенні, і один може знаходитися в 5-положенні:

(i)  $R^2$  в 3-положенні може являти собою  $C_{1-4}$ алкокси, наприклад,  $CH_3O-$ ,  $R^2$  в 4-положенні і в 5-положенні можуть являти собою, кожний, галоген, наприклад, фтор; або;

15 (ii)  $R^2$  в 3-положенні може являти собою  $C_{1-4}$ алкокси, наприклад,  $CH_3O-$ ,  $R^2$  в 4-положенні і в 5-положенні можуть бути взяті разом з утворенням радикала формули  $-O-(C(R^{17})_2)_p-O-$ , де  $R^{17}$  являє собою водень, і  $p$  має значення 1.

У одному варіанті втілення  $n$  має значення 3. Один  $R^2$  може знаходитися в 2-положенні, один може знаходитися в 3-положенні, і один може знаходитися в 5-положенні:

20 (i)  $R^2$  в 2-положенні може являти собою галоген, наприклад, фтор,  $R^2$  в 3-положенні і в 5-положенні можуть являти собою, кожний,  $C_{1-4}$ алкокси, наприклад,  $CH_3O-$ .

У одному варіанті втілення  $n$  має значення 4. Один  $R^2$  може знаходитися в 2-положенні, один може знаходитися в 3-положенні, один може знаходитися в 5-положенні, і один може знаходитися в 6-положенні,  $R^2$  в 2-положенні і в 6-положенні можуть являти собою, кожний, галоген, наприклад, хлор або фтор,  $R^2$  в 3-положенні і в 5-положенні можуть являти собою, кожний,  $C_{1-4}$ алкокси, наприклад,  $CH_3O-$ .

$R^3$  може являти собою  $C_{1-6}$ алкіл, гідроксі $C_{1-6}$ алкіл, гідроксигалоген $C_{1-6}$ алкіл, гідроксі $C_{2-6}$ алкіл, галоген $C_{1-6}$ алкіл, галоген $C_{1-6}$ алкіл, необов'язково заміщений (наприклад, заміщений) групою  $-O-C(=O)-C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-C(=O)-C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкоксі $C_{1-6}$ алкіл, де кожний  $C_{1-6}$ алкіл, необов'язково, може бути заміщений однією або двома гідроксильними групами,  $C_{1-6}$ алкоксі $C_{1-6}$ алкіл, де кожний  $C_{1-6}$ алкіл, необов'язково, може бути заміщений однією або двома гідроксильними групами або групою  $-O-C(=O)-C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^9$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-NR^{10}R^{11}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений гідроксилом і  $-NR^{10}R^{11}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений одним або двома атомами галогену і  $-NR^{10}R^{11}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-C(=O)-O-C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений карбоксилом,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-O-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-NR^{12}-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^9$  і необов'язково заміщеним групою  $O-C(=O)-C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений гідроксилом і  $R^9$ ,  $-C_{1-6}$ алкіл  $-C(R^{12})=N-O-R^{12}$ ,  $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-C(=O)-R^9$ ,  $C_{2-6}$ алкеніл, заміщений групою  $R^9$ ,  $C_{2-6}$ алкініл, заміщений групою  $R^9$ , гідроксі $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{2-6}$ алкеніл,  $C_{2-6}$ алкініл,  $R^{13}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $C_{1-6}$ алкоксі- $C_{1-6}$ алкіл- $C(=O)-$ , або  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-P(=O)(OC_{1-6}алкіл)_2$ .

$R^3$  може являти собою  $C_{1-6}$ алкіл, гідроксі $C_{1-6}$ алкіл, гідроксигалоген $C_{1-6}$ алкіл, галоген $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-C(=O)-C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкоксі $C_{1-6}$ алкіл, де кожний  $C_{1-6}$ алкіл, необов'язково, може бути заміщений однією або двома гідроксильними групами,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^9$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-NR^{10}R^{11}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений гідроксилом і  $-NR^{10}R^{11}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений одним або двома атомами галогену і  $-NR^{10}R^{11}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-C(=O)-O-C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений карбоксилом,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-O-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-NR^{12}-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений гідроксилом і  $R^9$ ,  $-C_{1-6}$ алкіл $C(R^{12})=N-O-R^{12}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-C(=O)-R^9$ ,  $C_{2-6}$ алкініл, заміщений групою  $R^9$ , гідроксі $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{2-6}$ алкеніл,  $C_{2-6}$ алкініл,  $R^{13}$  або  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $C_{1-6}$ алкоксі $C_{1-6}$ алкіл- $C(=O)-$ .

55 У одному варіанті втілення  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл.  $R^3$  може являти собою  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_3$  або  $-CH_2CH(CH_3)_2$ .

У одному варіанті втілення  $R^3$  являє собою гідроксі $C_{1-6}$ алкіл.  $R^3$  може являти собою  $-CH_2CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2CH_2OH$ ,  $-CH_2CHONCH_3$ ,  $-CH_2CHONCH_2CH_3$ ,  $-CH_2CHONCH(CH_3)_2$ ,  $-$

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CHONCH}_2\text{OH}$  або  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ .  $\text{R}^3$  може являти собою  $-\text{CD}_2\text{CD}_2\text{OH}$  або  $-\text{CD}_2\text{CD}_2\text{CD}_2\text{OH}$ .  $\text{R}^3$  може являти собою  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ .

У одному варіанті втілення  $\text{R}^3$  являє собою галоген $\text{C}_{1-6}$ алкіл.  $\text{R}^3$  може являти собою  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$  або  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ .  $\text{R}^3$  може являти собою  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$  або  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{I}$ .

5 У одному варіанті втілення  $\text{R}^3$  являє собою галоген $\text{C}_{1-6}$ алкіл, необов'язково заміщений групою  $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$ алкіл.  $\text{R}^3$  може являти собою  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CF}_3)-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ .

У одному варіанті втілення  $\text{R}^3$  являє собою гідроксигалоген $\text{C}_{1-6}$ алкіл, наприклад,  $\text{R}^3$  може являти собою  $-\text{CH}_2\text{CHONCF}_3$ .

10 У одному варіанті втілення  $\text{R}^3$  являє собою гідроксі $\text{C}_{2-6}$ алкініл, наприклад,  $\text{R}^3$  може являти собою  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{OH}$  або  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ .

У одному варіанті втілення  $\text{R}^3$  являє собою  $\text{C}_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ алкіл, наприклад,  $\text{R}^3$  може являти собою  $\text{CH}_3-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-$ .

15 У одному варіанті втілення  $\text{R}^3$  являє собою  $\text{C}_{1-6}$ алкоксі $\text{C}_{1-6}$ алкіл, де кожний  $\text{C}_{1-6}$ алкіл, необов'язково, може бути заміщений однією або двома гідроксильними групами.  $\text{R}^3$  може являти собою  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$  або  $-\text{CH}_2\text{CHONCH}_2\text{OCH}_3$ .

У одному варіанті втілення  $\text{R}^3$  являє собою  $\text{C}_{1-6}$ алкоксі $\text{C}_{1-6}$ алкіл, де кожний  $\text{C}_{1-6}$ алкіл, необов'язково, може бути заміщений однією або двома гідроксильними групами або групою  $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ алкіл.  $\text{R}^3$  може являти собою  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OCH}_3$ .

У одному варіанті втілення  $\text{R}^3$  являє собою  $\text{C}_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $\text{R}^9$ .

20 У одному варіанті втілення, коли  $\text{R}^3$  являє собою  $\text{C}_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $\text{R}^9$ ,  $\text{R}^9$  являє собою необов'язково заміщений  $\text{C}_{3-8}$ циклоалкіл, наприклад, циклопропіл або цикlopентил.  $\text{R}^3$  може являти собою  $-\text{CH}_2-\text{C}_3\text{H}_5$  або  $-\text{CH}_2\text{C}_5\text{H}_9$ .

У одному варіанті втілення, коли  $\text{C}_{3-8}$ циклоалкіл являє собою циклопропіл, він заміщений одним гідроксі $\text{C}_{1-4}$ алкілом, наприклад,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ .

25 У одному варіанті втілення, коли  $\text{C}_{3-8}$ циклоалкіл являє собою циклопропіл, він заміщений одним 6-членним ароматичним моноциклічним гетероциклілом, що містить один гетероатом азоту, наприклад, 4-піридинілом.

У іншому варіанті втілення, коли  $\text{C}_{3-8}$ циклоалкіл являє собою циклопропіл, він заміщений однією групою  $\text{C}_{1-6}$ алкіл- $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$ , наприклад,  $\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$ .

30 У одному варіанті втілення, коли  $\text{R}^3$  являє собою  $\text{C}_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $\text{R}^9$ ,  $\text{R}^9$  являє собою необов'язково заміщений ароматичний 5-членний моноциклічний гетероцикліл, що містить гетероатом азоту і кисню, наприклад, ізоксазоліл. У одному варіанті втілення гетероцикліл заміщений однією або двома  $\text{C}_{1-4}$ алкільними групами, наприклад,  $-\text{CH}_3$  групами.  $\text{R}^3$  може являти собою метил, заміщений 5-ізоксазолілом, заміщеним в 3 положенні групою  $-\text{CH}_3$ , або метил, заміщений 3-ізоксазолілом, заміщеним в 5 положенні групою  $-\text{CH}_3$ .

35 У одному варіанті втілення, коли  $\text{R}^3$  являє собою  $\text{C}_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $\text{R}^9$ ,  $\text{R}^9$  являє собою необов'язково заміщений насичений 6-членний моноциклічний гетероцикліл, що містить гетероатом азоту і кисню, наприклад, морфолініл.  $\text{R}^3$  може являти собою етил або пропіл, заміщений 4-морфолінілом.  $\text{R}^3$  може являти собою метил, заміщений 3-морфолінілом.  $\text{R}^3$  може являти собою метил, заміщений 6-морфолінілом.

40 У одному варіанті втілення гетероцикліл заміщений однією або двома  $\text{C}_{1-4}$ алкільними групами, наприклад,  $-\text{CH}_3$  групами.  $\text{R}^3$  може являти собою етил або пропіл, заміщений 4-морфолінілом, заміщеним в 2 і 6 положеннях групою  $-\text{CH}_3$ .  $\text{R}^3$  може являти собою метил, заміщений 3-морфолінілом, заміщеним в 5 положенні двома  $-\text{CH}_3$ .  $\text{R}^3$  може являти собою метил, заміщений 6-морфолінілом, заміщеним в 4 положенні групою  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ . У одному варіанті втілення гетероцикліл заміщений однією  $\text{C}_{1-4}$ алкільною групою, наприклад  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ , і однією групою  $=\text{O}$ .  $\text{R}^3$  може являти собою метил, заміщений 6-морфолінілом, заміщеним в 3 положенні групою  $=\text{O}$  і 4 положенні групою  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ .

50 У іншому варіанті втілення гетероцикліл заміщений групою феніл $\text{C}_{1-6}$ алкіл, де феніл необов'язково заміщений групою  $\text{R}^{16}$ , наприклад,  $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ .  $\text{R}^3$  може являти собою метил, заміщений 2-морфолінілом, заміщеним в 4 положенні групою  $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ .

55 У одному варіанті втілення, коли  $\text{R}^3$  являє собою  $\text{C}_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $\text{R}^9$ ,  $\text{R}^9$  являє собою насичений або ароматичний 3, 4, 5 або 6-членний моноциклічний гетероцикліл, що містить один або два гетероатоми кисню, наприклад, етиленоксид (оксираніл), триметиленоксид (оксетаніл), тетрагідрофураніл, діоксоланіл, тетрагідропіраніл або фураніл.  $\text{R}^3$  може являти собою метил, заміщений 2-тетрагідрофуранілом, 2-діоксоланом, етиленоксидом, 2-фуранілом або 4-тетрагідропіранілом.

У одному варіанті втілення, коли  $\text{R}^3$  являє собою  $\text{C}_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $\text{R}^9$ ,  $\text{R}^9$  являє собою необов'язково заміщений 4-членний гетероцикліл, що містить один гетероатом кисню,

наприклад, оксетаніл, і гетероцикліл заміщений однією  $C_{1-4}$ алкільною групою, наприклад,  $-CH_3$ .  $R^3$  може являти собою метил, заміщений 3-оксетанілом, заміщеним в 3 положенні групою  $-CH_3$ .

У одному варіанті втілення, коли  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^9$ ,  $R^9$  являє собою необов'язково заміщений 4-членний гетероцикліл, що містить один гетероатом кисню, наприклад, оксетаніл, і гетероцикліл заміщений однією  $C_{1-4}$ алкільною групою, заміщеною групою  $-NR^{14}R^{15}$ , де один з  $R^{14}$  і  $R^{15}$  являє собою водень, а інший являє собою  $C_{1-4}$ алкіл, наприклад,  $-CH(CH_3)_2$ .  $R^3$  може являти собою метил, заміщений 3-оксетанілом, заміщеним в 3 положенні групою  $-CH_2NHCH(CH_3)_2$ .

У одному варіанті втілення, коли  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^9$ ,  $R^9$  являє собою необов'язково заміщений ароматичний 6-членний моноциклічний гетероцикл, що містить один або два гетероатоми азоту, наприклад, піридиніл або піразиніл.  $R^3$  може являти собою метил, заміщений 3-піридинілом або 2-піразинілом.  $R^3$  може являти собою пропіл, заміщений 4-піридинілом.

У одному варіанті втілення, коли  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^9$ ,  $R^9$  являє собою необов'язково заміщений ароматичний 6-членний моноциклічний гетероцикл, що містить два гетероатоми азоту, наприклад, піримідиніл.  $R^3$  може являти собою метил або пропіл, заміщений 2-піримідинілом.

У одному варіанті втілення, коли  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^9$ ,  $R^9$  являє собою необов'язково заміщений ароматичний 6-членний моноциклічний гетероцикліл, що містить один гетероатом азоту, наприклад, піридиніл, заміщений одним галогеном, наприклад, хлором або бромом.  $R^3$  може являти собою метил, заміщений 3-піридинілом, заміщеним в 6 положенні хлором, або 2-піридинілом, заміщеним в 6 положенні бромом.

У одному варіанті втілення, коли  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^9$ ,  $R^9$  являє собою необов'язково заміщений ароматичний 6-членний моноциклічний гетероцикліл, що містить один гетероатом азоту, наприклад, піридиніл, заміщений:

(i) однією  $C_{1-4}$ алкільною групою, наприклад,  $-CH_3$ .  $R^3$  може являти собою пропіл, заміщений 6-піридинілом, заміщеним в 4 положенні групою  $-CH_3$ ; або

(ii) однією  $C_{1-4}$ алкоксигрупою, наприклад,  $-OCH_3$ .  $R^3$  може являти собою пропіл, заміщений 2-піридинілом, заміщеним в 3 положенні групою  $-OCH_3$ .  $R^3$  може являти собою метил, заміщений 2-піридинілом, заміщеним в 6 положенні групою  $-OCH_3$ ;

(iii) однією  $C_{1-4}$ алкільною групою, заміщеною групою  $-NR^{14}R^{15}$ . У одному варіанті втілення  $R^{14}$  і  $R^{15}$ , кожного, являють собою водень.  $R^3$  може являти собою метил, заміщений 6-піридинілом, заміщеним в 2 положенні групою  $-CH_2NH_2$ ; або

(iv) однією групою  $-NR^{14}R^{15}$ . У одному варіанті втілення один з  $R^{14}$  і  $R^{15}$  являє собою водень, а інший являє собою  $C_{1-4}$ алкіл, наприклад,  $-CH_3$ .  $R^3$  може являти собою метил, заміщений 6-піридинілом, заміщеним в 2 положенні групою  $-NHCH_3$ .

У одному варіанті втілення, коли  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^9$ ,  $R^9$  являє собою необов'язково заміщений ароматичний 6-членний моноциклічний гетероцикліл, що містить два гетероатоми азоту, наприклад, піримідиніл, заміщений:

(i) однією або двома  $C_{1-4}$ алкоксигрупами, наприклад,  $-OCH_3$ .  $R^3$  може являти собою пропіл, заміщений 2-піримідинілом, заміщеним в 4 положенні групою  $-OCH_3$ .  $R^3$  може являти собою метил, заміщений 2-піримідинілом, заміщеним в 4 і 6 положеннях групою  $-OCH_3$ ;

(ii) однією гідроксильною групою, наприклад,  $-OH$ .  $R^3$  може являти собою пропіл, заміщений 2-піримідинілом, заміщеним в 4 положенні групою  $-OH$ .

У одному варіанті втілення, коли  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^9$ ,  $R^9$  являє собою необов'язково заміщений насичений 6-членний моноциклічний гетероцикліл, що містить два гетероатоми азоту, наприклад, піперазиніл.  $R^3$  може являти собою метил, заміщений 3-піперазинілом.

У одному варіанті втілення, коли  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^9$ ,  $R^9$  являє собою необов'язково заміщений насичений 6-членний моноциклічний гетероцикліл, що містить два гетероатоми азоту, наприклад, піперазиніл, заміщений групою  $R^{13}$ , наприклад, вказаний  $R^{13}$ , що являє собою піперидиніл, є заміщеним однією групою  $C_{1-4}$ алкіл  $-C(=O)-$ , наприклад,  $-C(=O)-CH_3$ .  $R^3$  може являти собою етил, заміщений 1-піперазинілом, заміщеним в 4 положенні 4-піперидинілом, заміщеним в 1 положенні групою  $-C(=O)-CH_3$ .

У одному варіанті втілення, коли  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^9$ ,  $R^9$  являє собою необов'язково заміщений насичений 6-членний моноциклічний гетероцикліл, що містить два гетероатоми азоту, наприклад, піперазиніл, заміщений  $C_{1-4}$ алкілом, заміщеним групою  $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$ .  $R^3$  може являти собою етил, заміщений 1-піперазинілом, заміщеним в 4 положенні групою  $-CH_2C(=O)NHCH(CH_3)_2$ .

У одному варіанті втілення, коли  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^9$ ,  $R^9$  являє собою частково насичений 6-членний моноциклічний гетероциклі, що містить один гетероатом азоту, який, необов'язково, може бути заміщений.  $R^3$  може являти собою етил або пропіл, заміщений 1,2,3,6-тетрагідропіридином.

5 У іншому варіанті втілення, коли  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^9$ ,  $R^9$  являє собою необов'язково заміщений насичений 4-членний моноциклічний гетероциклі, що містить один гетероатом азоту, наприклад, азетидиніл.

У іншому варіанті втілення, коли  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^9$ ,  $R^9$  являє собою насичений 4-членний моноциклічний гетероциклі, що містить один гетероатом азоту, наприклад, азетидиніл, і гетероциклі заміщений одним або двома атомами галогену, наприклад, фтору.  $R^3$  може являти собою пропіл, заміщений 1-азетидинілом, заміщеним в 3 положенні двома атомами фтору. У іншому варіанті втілення, коли  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^9$ ,  $R^9$  являє собою насичений 4-членний моноциклічний гетероциклі, що містить один гетероатом азоту, наприклад, азетидиніл, і гетероциклі заміщений однією гідроксильною групою.  $R^3$  може являти собою пропіл, заміщений 1-азетидинілом, заміщеним в 3 положенні однією групою -OH.

У іншому варіанті втілення, коли  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^9$ ,  $R^9$  являє собою насичений 5-членний моноциклічний гетероциклі, що містить один гетероатом азоту, наприклад, піролідиніл.  $R^3$  може являти собою етил або пропіл, заміщений 1-піролідинілом або 2-піролідинілом.

У іншому варіанті втілення, коли  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^9$ ,  $R^9$  являє собою насичений 5-членний моноциклічний гетероциклі, що містить один гетероатом азоту, наприклад, піролідиніл, і гетероциклі є заміщеним. Наприклад, гетероциклі заміщений:

а) одним або двома атомами галогену, наприклад, фтору.  $R^3$  може являти собою пропіл, заміщений 1-піролідинілом, заміщеним в 3 положенні двома атомами фтору, або 1-піролідинілом, заміщеним в 3 положенні одним атомом фтору;

б) одним галоген $C_{1-4}$ алкілом, наприклад,  $-CH_2Cl$ .  $R^3$  може являти собою пропіл, заміщений 1-піролідинілом, заміщеним в 2 положенні групою  $-CH_2Cl$ ;

с) однією гідроксильною групою.  $R^3$  може являти собою етил або пропіл, заміщений 1-піролідинілом, заміщеним в 3 положенні групою -OH;

д) однією  $=O$  групою.  $R^3$  може являти собою етил або пропіл, заміщений 1-піролідинілом, заміщеним в 2 положенні групою  $=O$ ;

е) однією  $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкільною групою, і  $C_{1-4}$ алкіл може являти собою  $-CH_3$ .  $R^3$  може являти собою пропіл, заміщений 1-піролідинілом, заміщеним в 3 положенні групою  $-S(=O)_2-CH_3$ ;

35 ф) однією  $-NR^{14}R^{15}$  групою. У одному варіанті втілення  $R^{14}$  і  $R^{15}$ , кожного, являють собою водень.  $R^3$  може являти собою етил або пропіл, заміщений 1-піролідинілом, заміщеним в 3 положенні групою  $-NH_2$ . У іншому варіанті втілення  $R^{14}$  і  $R^{15}$ , кожного незалежно, являють собою  $C_{1-4}$ алкіл, необов'язково заміщений гідроксилом, наприклад,  $-CH_3$ .  $R^3$  може являти собою етил, заміщений 1-піролідинілом, заміщеним в 3 положенні групою  $-N(CH_3)_2$ . У іншому варіанті втілення один з  $R^{14}$  і  $R^{15}$  являє собою водень, а інший являє собою  $C_{1-4}$ алкіл, необов'язково заміщений гідроксилом, наприклад,  $-CH_3$ .  $R^3$  може являти собою пропіл, заміщений 1-піролідинілом, заміщеним в 3 положенні групою  $-NHCH_3$ ;

г) однією або двома  $C_{1-4}$ алкільними групами, наприклад,  $-CH_3$  або  $-CH(CH_3)_2$ .  $R^3$  може являти собою етил або пропіл, заміщений 1-піролідинілом, заміщеним в 2 положенні групою  $-CH_3$ , 1-піролідинілом, заміщеним в 2 і в 5 положенні групою  $-CH_3$ , або 1-піролідинілом, заміщеним в 2 положенні двома  $-CH_3$ ;

45 h) однією карбоксильною групою.  $R^3$  може являти собою етил, заміщений 1-піролідинілом, заміщеним в 2 положенні групою  $-C(=O)OH$ ;

і) одним гідроксі $C_{1-4}$ алкілом, наприклад,  $-CH_2OH$ ,  $-C(CH_3)_2OH$  або  $-CH_2CH_2OH$ .  $R^3$  може являти собою етил або пропіл, заміщений 1-піролідинілом, заміщеним в 2 положенні групою  $-CH_2OH$ ;

50 j)  $R^{13}$ . У одному варіанті втілення  $R^{13}$  являє собою насичений 6-членний моноциклічний гетероциклі, що містить один гетероатом азоту. У іншому варіанті втілення  $R^{13}$  являє собою насичений 6-членний моноциклічний гетероциклі, що містить один гетероатом азоту і один кисню. У наступному варіанті втілення  $R^{13}$  являє собою насичений 6-членний моноциклічний гетероциклі, що містить один гетероатом азоту і один кисню, і гетероциклі є заміщеним, наприклад, заміщений двома  $C_{1-6}$ алкільними групами, наприклад, двома  $-CH_3$  групами.  $R^3$  може являти собою пропіл, заміщений 1-піролідинілом, заміщеним в 3 положенні 1-піперидинілом, або пропіл, заміщений 1-піролідинілом, заміщеним в 3 положенні 4-морфолінілом, заміщеним в 60 положеннях 2 і 6 групою  $-CH_3$ ;



к) однією ціаногрупою.  $R^3$  може являти собою етил або пропіл, заміщений 1-піролідинілом, заміщеним в 3 положенні групою  $-CN$ ;

л) одним ціано $C_{1-4}$ алкілом, наприклад,  $-CH_2CN$ .  $R^3$  може являти собою пропіл, заміщений 1-піролідинілом, заміщеним в 2 положенні групою  $-CH_2CN$ .  $R^3$  може являти собою етил, заміщений 1-піролідинілом, заміщеним в 2 положенні групою  $-CH_2CN$ ;

м) одним  $C_{1-4}$ алкілом, заміщеним групою  $-NH-S(=O)_2$ -галоген $C_{1-4}$ алкіл, наприклад,  $-CH_2NH-S(=O)_2-CF_3$ .  $R^3$  може являти собою пропіл, заміщений 1-піролідинілом, заміщеним в 2 положенні групою  $-CH_2NH-S(=O)_2-CF_3$ ; або

н) однією групою  $C_{1-6}$ алкіл- $O-C(=O)-$ , наприклад,  $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$  або  $CH_3-O-C(=O)-$ .  $R^3$  може являти собою метил або етил, заміщений 2-піролідинілом, заміщеним в 1 положенні групою  $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$ , або заміщений 1-піролідинілом, заміщеним в 2 положенні групою  $CH_3-O-C(=O)-$ .

У іншому варіанті втілення, коли  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^9$ ,  $R^9$  являє собою насичений 5-членний моноциклічний гетероциклі, що містить один гетероатом азоту, наприклад, піролідиніл, і гетероциклі є заміщеним. Наприклад, гетероциклі заміщений 6-членним ароматичним моноциклічним гетероциклілом, що містить один або два гетероатоми азоту, наприклад, піридинілом або піримідинілом, і необов'язково заміщений групою  $R^{16}$ . У одному варіанті втілення  $R^{16}$  являє собою  $C_{1-4}$ алкокси, наприклад,  $-OCH_3$ .  $R^3$  може являти собою метил, заміщений 3-піролідинілом, заміщеним в 1-положенні 2-піридинілом, заміщеним в 3-положенні групою  $-OCH_3$ .  $R^3$  може являти собою метил, заміщений 3-піролідинілом, заміщеним в 1-положенні 2-піримідинілом, заміщеним в 4-положенні групою  $-OCH_3$ .

У іншому варіанті втілення, коли  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^9$ ,  $R^9$  являє собою насичений 6-членний моноциклічний гетероциклі, що містить один гетероатом азоту, наприклад, піперидиніл.  $R^3$  може являти собою метил, етил або пропіл, заміщений 4-піперидинілом або 1-піперидинілом.

У іншому варіанті втілення, коли  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^9$ ,  $R^9$  являє собою насичений 6-членний моноциклічний гетероциклі, що містить один гетероатом азоту, наприклад, піперидиніл, і гетероциклі є заміщеним. Наприклад, гетероциклі заміщений:

а) одним або двома атомами галогену, наприклад, фтору.  $R^3$  може являти собою етил, заміщений 1-піперидинілом, заміщеним в 4 положенні двома атомами фтору;

б) однією гідроксильною групою.  $R^3$  може являти собою метил або етил, заміщений 1-піперидинілом, заміщеним в 4 положенні однією групою  $-OH$ , або 4-піперидинілом, заміщеним в 4 положенні однією групою  $-OH$ ;

с) однією  $-NR^{14}R^{15}$  групою. У одному варіанті втілення  $R^{14}$  і  $R^{15}$ , кожного, являють собою водень.  $R^3$  може являти собою етил, заміщений 1-піперидинілом, заміщеним в 3 положенні або в 4 положенні групою  $-NH_2$ . У іншому варіанті втілення  $R^{14}$  і  $R^{15}$ , кожного незалежно, являють собою  $C_{1-4}$ алкіл, необов'язково заміщений гідроксилом, наприклад,  $-CH_3$ .  $R^3$  може являти собою етил, заміщений 1-піперидинілом, заміщеним в 4 положенні групою  $-N(CH_3)_2$ ;

д) однієї або двома  $C_{1-4}$ алкільними групами, наприклад,  $-CH_3$  або  $-CH(CH_3)_2$ .  $R^3$  може являти собою метил, етил або пропіл, заміщений 1-піперидинілом, заміщеним в 2 положенні групою  $-CH_3$ , 1-піперидинілом, заміщеним в 2 і в 6 положенні групою  $-CH_3$ , 4-піперидинілом, заміщеним в 1 положенні групою  $-CH(CH_3)_2$ , 4-піперидинілом, заміщеним в 1 положенні групою  $-CH_3$ , 1-піперидинілом, заміщеним в 3 і в 5 положенні групою  $-CH_3$ ;

е) одним гідроксі $C_{1-4}$ алкілом, наприклад,  $-CH_2OH$ ,  $-C(CH_3)_2OH$  або  $-CH_2CH_2OH$ .  $R^3$  може являти собою етил, заміщений 1-піперидинілом, заміщеним в 4 положенні групою  $-C(CH_3)_2OH$ , 1-піперидинілом, заміщеним в 4 положенні групою  $-CH_2CH_2OH$ ; 1-піперидинілом, заміщеним в 4 положенні групою  $-CH_2OH$ ;

ф) однією ціаногрупою.  $R^3$  може являти собою етил або пропіл, заміщений 1-піперидинілом, заміщеним в 3 положенні групою  $-CN$ ;

г) однією групою  $C_{1-6}$ алкіл- $O-C(=O)-$ , наприклад,  $CH_3CH_2-O-C(=O)-$ ,  $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$  або  $CH_3-O-C(=O)-$ .  $R^3$  може являти собою метил або етил, заміщений 1-піперидинілом, заміщеним в 4 положенні групою  $CH_3CH_2-O-C(=O)-$ , 4-піперидинілом заміщеним в 1 положенні групою  $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$ ;

h) однією групою  $-C_{1-6}$ алкіл- $O-C(=O)-$ , наприклад  $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$ , і однією гідроксильною групою.  $R^3$  може являти собою метил, заміщений 4-піперидинілом, заміщеним в 4 положенні групою  $-OH$  і в 1 положенні групою  $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$ ;

і) однією групою  $-C_{1-6}$ алкіл- $O-C(=O)-$ , наприклад  $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$ , і однієї  $C_{1-4}$ алкоксигрупою, наприклад  $-OCH_3$ .  $R^3$  може являти собою метил, заміщений 4-піперидинілом, заміщеним в 4 положенні групою  $-OCH_3$  і в 1 положенні групою  $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$ ;

ж) однією  $C_{1-4}$ алкоксигрупою, наприклад,  $-OCH_3$ .  $R^3$  може являти собою метил або етил, заміщений 1-піперидинілом, заміщеним в 4 положенні групою  $-OCH_3$ , або 4-піперидинілом, заміщеним в 4 положенні групою  $-OCH_3$ ;

к) однією галоген $C_{1-4}$ алкільною групою, наприклад,  $-CF_3$ .  $R^3$  може являти собою пропіл, заміщений 1-піперидинілом, заміщеним в 4 положенні групою  $-CF_3$ ; або

л) однією групою  $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$ , де  $R^{14}$  і  $R^{15}$  обидва являють собою водень.  $R^3$  може являти собою етил, заміщений 1-піперидинілом, заміщеним в 3 положенні групою  $-C(=O)-NH_2$ .  $R^3$  може являти собою етил або пропіл, заміщений 1-піперидинілом, заміщеним в 2 положенні групою  $-C(=O)-NH_2$ .

У іншому варіанті втілення, коли  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^9$ ,  $R^9$  являє собою насичений 6-членний моноциклічний гетероциклі, що містить один гетероатом азоту, наприклад, піперидиніл, і гетероциклі є заміщеним. Наприклад, гетероциклі заміщений:

а) однією групою  $=O$ .  $R^3$  може являти собою етил, заміщений 1-піперидинілом, заміщеним в 4 положенні групою  $=O$ , або пропіл, заміщений 1-піперидинілом, заміщеним в 2 положенні групою  $=O$ ;

б) однією  $C_{1-6}$ алкільною групою, заміщеною групою  $-NR^{14}R^{15}$ , де  $R^{14}$  і  $R^{15}$  обидва являють собою водень.  $R^3$  може являти собою етил, заміщений 1-піперидинілом, заміщеним в 4 положенні групою  $-CH_2NH_2$ .

У іншому варіанті втілення, коли  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^9$ ,  $R^9$  являє собою насичений 6-членний моноциклічний гетероциклі, що містить один гетероатом азоту, наприклад, піперидиніл, і гетероциклі є заміщеним. Наприклад, гетероциклі заміщений 6-членним ароматичним моноциклічним гетероциклілом, що містить два гетероатоми азоту, наприклад, піримідинілом, і необов'язково заміщений групою  $R^{16}$ . У одному варіанті втілення  $R^{16}$  являє собою  $C_{1-4}$ алкокси, наприклад,  $-OCH_3$ .  $R^3$  може являти собою метил, заміщений 4-піперидинілом, заміщеним в 1-положенні 2-піримідинілом, заміщеним в 4-положенні групою  $-OCH_3$ .

У іншому варіанті втілення, коли  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^9$ ,  $R^9$  являє собою біциклічний гетероциклі, що містить бензольне кільце, конденсоване з 5- або 6-членним кільцем, що містить 1, 2 або 3 кільцеві гетероатоми. У одному варіанті втілення біциклічний гетероциклі містить бензольне кільце, конденсоване з 5-членним кільцем, що містить 1 кільцевий гетероатом. У одному варіанті втілення кільцевий гетероатом являє собою гетероатом азоту. У одному варіанті втілення біциклічний гетероциклі заміщений двома  $=O$  групами на 5-членном кільці, що містить один кільцевий гетероатом.  $R^3$  може являти собою етил, пропіл або бутіл, заміщений ізоіндоліл-1,3-діоном (наприклад, ізоіндол-2-іл-1,3-діоном, також відомим як фталімідил).  $R^3$  може являти собою  $-CH(CH_3)CH_2-$ , заміщений ізоіндоліл-1,3-діоном.

У одному варіанті втілення, коли  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл (наприклад, етил або пропіл), заміщений групою  $R^9$ ,  $R^9$  являє собою необов'язково заміщений моноциклічний гетероциклі, що містить щонайменше один гетероатом, вибраний з N, O або S. В одному варіанті втілення  $R^9$  являє собою 4, 5 або 6-членний моноциклічний насичений гетероциклі, заміщений двома замісниками, які приєднані до одного і того ж атому і які взяті разом з утворенням 4-7-членного насиченого моноциклічного гетероциклілу, що містить щонайменше один гетероатом, вибраний з N, O або S; і  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл (наприклад, етил або пропіл), заміщений 4, 5 або 6-членним моноциклічним насиченим гетероциклілом, заміщеним двома замісниками, які приєднані до одного і того ж атому і які взяті разом з утворенням 4-7-членного насиченого моноциклічного гетероциклілу, що містить щонайменше один гетероатом, вибраний з N, O або S. Наприклад,  $R^3$  може являти собою етил, заміщений 2-окса-6-аза-спіро[3.3]гептаном, або  $R^3$  може являти собою етил, заміщений 1-піперидинілом, заміщеним в 4 положенні 1,4-діоксоланом, наприклад, з утворенням 1,4-діокса-8-аза-спіро[4.5]декану.

У іншому варіанті втілення, коли  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^9$ ,  $R^9$  являє собою необов'язково заміщений ароматичний 5-членний моноциклічний гетероциклі, що містить один гетероатом сірки, наприклад, тіофен.  $R^3$  може являти собою метил, заміщений 2-тіофенілом. У одному варіанті втілення ароматичний 5-членний моноциклічний гетероциклі, що містить один гетероатом сірки, заміщений одним атомом хлору.  $R^3$  може являти собою метил, заміщений 2-тіофенілом, заміщеним в 5 положенні хлором.

У іншому варіанті втілення, коли  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^9$ ,  $R^9$  являє собою необов'язково заміщений ароматичний 5-членний моноциклічний гетероциклі, що містить один гетероатом сірки і один азоту, наприклад, тiazол. 5-членний гетероциклі може бути заміщений, наприклад, однією  $C_{1-4}$ алкільною групою, наприклад,  $-CH_3$ .  $R^3$  може являти собою метил, заміщений 4-тіазолілом, заміщеним в 2 положенні групою  $-CH_3$ .

У іншому варіанті втілення, коли  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^9$ ,  $R^9$  являє собою насичений 6-членний моноциклічний гетероциклі, що містить два гетероатоми азоту, наприклад, піперазиніл.  $R^3$  може являти собою етил або пропіл, заміщений 1-піперазинілом. У одному варіанті втілення, коли  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^9$ ,  $R^9$  являє собою насичений 6-членний моноциклічний гетероциклі, що містить два гетероатоми азоту, наприклад, піперазиніл, і гетероциклі є заміщеним. Наприклад, гетероциклі заміщений:

а) однією групою  $C_{1-4}$ алкіл- $C(=O)-$ , наприклад,  $CH_3-C(=O)-$ .  $R^3$  може являти собою етил, заміщений 1-піперазинілом, заміщеним в 4 положенні групою  $CH_3-C(=O)-$ ;

б) одним гідроксис $C_{1-4}$ алкілом, наприклад,  $-CH_2CH_2OH$ .  $R^3$  може являти собою етил, заміщений 1-піперазинілом, заміщеним в 4 положенні групою  $-CH_2CH_2OH$ ;

с) однією або двома  $C_{1-4}$ алкільними групами, наприклад,  $-CH_3$ .  $R^3$  може являти собою етил або пропіл, заміщений 1-піперазинілом, заміщеним в 3 і 5 положеннях групою  $-CH_3$ , або 1-піперазинілом, заміщеним в 4 положенні групою  $-CH_3$ ;

д) однією групою  $=O$ .  $R^3$  може являти собою етил, заміщений 1-піперазинілом, заміщеним в 3 положенні групою  $=O$ ; або

е) однією групою  $-C(=O)-R^{13}$ .  $R^{13}$  може являти собою  $C_{3-8}$ циклоалкіл, наприклад, циклопропіл.  $R^3$  може являти собою етил, заміщений 1-піперазинілом, заміщеним в 4 положенні групою  $-C(=O)-C_3H_5$ .

У одному варіанті втілення, коли  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^9$ ,  $R^9$  являє собою насичений 6-членний моноциклічний гетероциклі, що містить два гетероатоми азоту, наприклад, піперазиніл, і гетероциклі є заміщеним. Наприклад, гетероциклі заміщений двома феніл $C_{1-6}$ алкільними групами, де феніл заміщений групою  $R^{16}$ .  $R^{16}$  може являти собою  $C_{1-4}$ алкокси, наприклад,  $CH_3O-$ .  $R^3$  може являти собою метил, заміщений 2-піперазинілом, заміщеним в 1 і 4 положенні метилфенілом, де феніл заміщений в 4 положенні групою  $CH_3O-$ .

У іншому варіанті втілення, коли  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^9$ ,  $R^9$  являє собою ароматичний 5-членний моноциклічний гетероциклі, що містить чотири гетероатоми азоту, наприклад, тетразоліл.  $R^3$  може являти собою етил, заміщений 5-тетразолілом.

У іншому варіанті втілення, коли  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^9$ ,  $R^9$  являє собою ароматичний 5-членний моноциклічний гетероциклі, що містить один гетероатом кисню і два азоту, наприклад, 1, 3,4-оксадіазоліл. Гетероциклі може бути заміщений. Наприклад, гетероциклі може бути заміщений однією  $-NR^{14}R^{15}$  групою, де кожний з  $R^{14}$  і  $R^{15}$  являє собою водень. Альтернативно, один з  $R^{14}$  і  $R^{15}$  може являти собою водень, а інший може являти собою  $C_{1-4}$ алкіл, необов'язково заміщений гідроксиллом, наприклад,  $-CH_2CH_2OH$ .  $R^3$  може являти собою метил, заміщений групою 2-(1,3,4-оксадіазоліл), заміщеною в 5 положенні  $-NH_2$ , або групою 2-(1,3,4-оксадіазоліл), заміщеною в 5 положенні  $-NH-CH_2CH_2OH$ .

У іншому варіанті втілення, коли  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^9$ ,  $R^9$  являє собою необов'язково заміщений ароматичний 5-членний моноциклічний гетероциклі, що містить два гетероатоми азоту, наприклад, піразоліл або імідазоліл.  $R^3$  може являти собою метил, етил або пропіл, заміщений 1-піразолілом або 2-імідазоїлом.  $R^3$  може являти собою метил, заміщений 3-піразолілом або 5-піразолілом. Гетероциклі може бути заміщений. Наприклад, гетероциклі може бути заміщений однією або двома  $C_{1-4}$ алкільними групами, наприклад,  $-CH_3$  або  $-CH_2CH_3$ .  $R^3$  може являти собою метил, етил або пропіл, заміщений 1-імідазолілом, заміщеним в 2 положенні групою  $-CH_3$ , 3-піразолілом, заміщеним в 1 і 5 положеннях групою  $-CH_3$ , 1-імідазолілом, заміщеним в 2 і 5 положеннях групою  $-CH_3$ , 1-імідазолілом, заміщеним в 2 і 4 положеннях групою  $-CH_3$ , 2-імідазолілом, заміщеним в 1 положенні групою  $-CH_3$ , або 2-імідазолілом, заміщеним в 1 положенні групою  $-CH_2CH_3$ .  $R^3$  може являти собою метил, заміщений 2-імідазолілом, заміщеним в 5 положенні групою  $-CH_3$ .  $R^3$  може являти собою етил, заміщений 1-піразолілом, заміщеним в 3 положенні групою  $-CH_3$ .  $R^3$  може являти собою метил, заміщений 4-піразолілом, заміщеним в 1 положенні групою  $-CH_3$ . У одному варіанті втілення, коли  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^9$ ,  $R^9$  являє собою необов'язково заміщений ароматичний 5-членний моноциклічний гетероциклі, що містить два гетероатоми азоту, наприклад, імідазоліл. Гетероциклі може бути заміщений. Наприклад, гетероциклі заміщений однією  $C_{1-4}$ алкільною групою, наприклад  $-CH_3$ , і однією групою  $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ .  $R^{14}$  і  $R^{15}$  можуть являти собою, кожний,  $C_{1-4}$ алкіл, наприклад,  $-CH_3$ .  $R^3$  може являти собою метил, заміщений 2-імідазолілом, заміщеним в 3 положенні групою  $-S(=O)_2-N(CH_3)_2$  і в 5 положенні групою  $-CH_3$ .

У одному варіанті втілення, коли  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^9$ ,  $R^9$  являє собою необов'язково заміщений ароматичний 5-членний моноциклічний гетероциклі, що містить два гетероатоми азоту, наприклад, піразоліл. Гетероциклі може бути заміщений. Наприклад, гетероциклі заміщений групою  $R^{13}$ .  $R^{13}$  може являти собою насичений 6-членний

моноциклічний гетероциклі, що містить один гетероатом кисню.  $R^3$  може являти собою метил, заміщений 5-піразолілом, заміщеним в 2 положенні 2-тетрагідропіраном.  $R^3$  може являти собою метил, заміщений 3-піразолілом, заміщеним в 1 положенні 2-тетрагідропіраном.

У одному варіанті втілення, коли  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^9$ ,  $R^9$  являє собою необов'язково заміщений ароматичний 5-членний моноциклічний гетероциклі, що містить два гетероатоми азоту, наприклад, імідазолі. Гетероциклі може бути заміщений. Наприклад, гетероциклі заміщений групою  $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ .  $R^{14}$  і  $R^{15}$  можуть являти собою, кожний,  $C_{1-4}$ алкіл, необов'язково заміщений замісником, вибраним з гідроксилу,  $C_{1-4}$ алкокси, аміно або моно- або ді( $C_{1-4}$ алкіл)аміно, наприклад,  $-CH_3$ .  $R^3$  може являти собою метил, заміщений 2-імідазолом, заміщеним в 1 положенні групою  $-S(=O)_2-N(CH_3)_2$ .

У іншому варіанті втілення, коли  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^9$ ,  $R^9$  являє собою необов'язково заміщений ароматичний 5-членний моноциклічний гетероциклі, що містить три гетероатоми азоту, наприклад, триазолі.  $R^3$  може являти собою метил, заміщений групою 4-(1,2,3-триазолі). Гетероциклі може бути заміщений. Наприклад, гетероциклі заміщений:

а) однією гідроксі $C_{1-4}$ алкільною групою, наприклад,  $-CH_2CH_2OH$ .  $R^3$  може являти собою метил, заміщений групою 4-(1,2,3-триазолі), заміщеною в 1 положенні  $-CH_2CH_2OH$ , або 4-(1,2,3-триазолі), заміщеною в 2 положенні  $-CH_2OH$ ; або

б) однією  $C_{1-4}$ алкільною групою, заміщеною  $C_{1-6}$ алкіл- $O-C(=O)-$  групою, наприклад,  $-CH_2-C(=O)-OCH_2CH_3$ .  $R^3$  може являти собою метил, заміщений групою 4-(1,2,3-триазолі), заміщеною в 1 положенні  $-CH_2-C(=O)-OCH_2CH_3$ .

У іншому варіанті втілення, коли  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^9$ ,  $R^9$  являє собою необов'язково заміщений ароматичний 5-членний моноциклічний гетероциклі, що містить три гетероатоми азоту, наприклад, триазолі.  $R^3$  може являти собою етил, заміщений групою 1-(1,2,4-триазолі). Гетероциклі може бути заміщений. Наприклад, гетероциклі заміщений однією  $C_{1-4}$ алкільною групою, наприклад,  $-CH_3$ .  $R^3$  може являти собою етил або пропіл, заміщений групою 1-(1,2,4-триазолі), заміщеною в 3 положенні  $-CH_3$ .  $R^3$  може являти собою етил або пропіл, заміщений групою 2-(1,2,4-триазолі), заміщеною в 3 положенні  $-CH_3$ .

У іншому варіанті втілення, коли  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^9$ ,  $R^9$  являє собою насичений 5-членний моноциклічний гетероциклі, що містить один гетероатом азоту і один кисню, наприклад, оксазолідині. Гетероциклі може бути заміщений, наприклад, заміщений однією групою  $=O$ .  $R^3$  може являти собою етил або пропіл, заміщений 3-оксазолідинілом, заміщеним в 2 положенні  $=O$ .  $R^3$  може являти собою метил, заміщений 5-оксазолідинілом, заміщеним в 2 положенні  $=O$ . Гетероциклі може бути заміщеним, наприклад, заміщений одним  $=O$  і одним  $C_{1-6}$ алкілом.  $R^3$  може являти собою метил, заміщений 5-оксазолідинілом, заміщеним в 2 положенні  $=O$  і в 3 положенні  $-CH(CH_3)_2$ .

У іншому варіанті втілення, коли  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^9$ ,  $R^9$  являє собою насичений 6-членний моноциклічний гетероциклі, що містить один гетероатом азоту і один сірки, наприклад, тіоморфоліні. Гетероциклі може бути заміщеним, наприклад, заміщений двома  $=O$  групами по гетероатому сірки.  $R^3$  може являти собою пропіл, заміщений 4-тіоморфолінілом, заміщеним в 1 положенні двома  $=O$  групами.

У іншому варіанті втілення, коли  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^9$ ,  $R^9$  являє собою насичений 7-членний моноциклічний гетероциклі, що містить два гетероатоми азоту, наприклад, гомопіперазині.  $R^3$  може являти собою етил, заміщений 1-гомопіперазинілом.

У іншому варіанті втілення, коли  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^9$ ,  $R^9$  являє собою насичений 7-членний моноциклічний гетероциклі, що містить один гетероатом азоту і один кисню, наприклад, гомоморфоліні.  $R^3$  може являти собою етил, заміщений гомоморфолінілом.

У іншому варіанті втілення, коли  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^9$ ,  $R^9$  являє собою феніл або нафтил, зокрема, феніл.  $R^3$  може являти собою  $-CH_2-C_6H_5$ . Коли  $R^9$  являє собою феніл або нафтил, зокрема, феніл, фенільна або нафтильна група може бути заміщена, наприклад, одним атомом хлору.  $R^3$  може являти собою метил, заміщений фенілом, заміщеним в 2, 3 або 4 положенні хлором.

У одному варіанті втілення  $R^3$  являє собою ціано $C_{1-6}$ алкіл, наприклад,  $-CH_2CH_2CN$  або  $-CH_2CH_2CH_2CN$ .

У одному варіанті втілення  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений гідроксилом, галогеном або  $-NR^{10}R^{11}$ . У наступному варіанті втілення  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений гідроксилом або  $-NR^{10}R^{11}$ . Ще в одному варіанті втілення  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-NR^{10}R^{11}$ .

У одному варіанті втілення  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений гідроксилом, галогеном або  $-NR^{10}R^{11}$ , де  $C_{1-6}$ алкільна група являє собою лінійну алкільну групу, наприклад, 2-етил, н-пропіл,

н-бутил. У одному варіанті втілення  $R^3$  являє собою  $C_{1-4}$ алкіл, заміщений групою  $-NR^{10}R^{11}$ . У одному варіанті втілення  $R^3$  являє собою  $C_{1-4}$ алкіл, заміщений групою  $-NR^{10}R^{11}$ , де  $C_{1-4}$ алкільна група являє собою лінійну алкільную групу, наприклад, 2-етил, н-пропіл, н-бутил. У одному варіанті втілення  $R^3$  являє собою  $C_{1-4}$ алкіл, заміщений групою  $-NR^{10}R^{11}$ , де  $C_{1-4}$ алкільна група являє собою етильну групу ( $-CH_2CH_2-$ ).

У одному варіанті втілення, коли  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-NR^{10}R^{11}$ ,  $R^{10}$  і  $R^{11}$  мають наступні значення:

а) кожний з  $R^{10}$  і  $R^{11}$  являють собою водень.  $R^3$  може являти собою  $-CH_2CH_2NH_2$ ,  $-CH_2CH_2CH_2NH_2$  або  $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ .  $R^3$  може являти собою  $-CH_2CH(CH_3)NH_2$ ,  $-CH(CH_3)CH_2NH_2$ ;

б) один з  $R^{10}$  і  $R^{11}$  являє собою водень, а інший являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, наприклад,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$  або  $-CH(CH_3)_2$ .  $R^3$  може являти собою  $-CH_2CH_2NHCH_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_2NHCH_3$ ,  $-CH_2CH_2NHCH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$ ,  $-CD_2-CD_2-NHCH(CH_3)_2$  або  $-CH_2CH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$ .  $R^3$  може являти собою  $-CH(CH_3)CH_2NHCH(CH_3)_2$ ;

с) кожний з  $R^{10}$  і  $R^{11}$  незалежно являють собою  $C_{1-6}$ алкіл, наприклад,  $-CH_2CH_3$  або  $-CH(CH_3)_2$ .  $R^3$  може являти собою  $-CH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH_2N(CH_2CH_3)(CH(CH_3)_2)$ . Кожний з  $R^{10}$  і  $R^{11}$  може незалежно являти собою  $C_{1-6}$ алкіл, наприклад,  $-CH_3$ .  $R^3$  може являти собою  $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$  або  $-CH_2CH_2N(CH_3)CH(CH_3)_2$ ;

д) один з  $R^{10}$  і  $R^{11}$  являє собою водень, а інший являє собою галоген $C_{1-6}$ алкіл, наприклад,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CH_2CHF_2$  або  $-CH_2CH_2F$ .  $R^3$  може являти собою  $-CH_2CH_2CH_2NHCH_2CF_3$ ,  $-CH_2CH_2NHCH_2CHF_2$  або  $-CH_2CH_2NHCH_2CH_2F$ . Галоген $C_{1-6}$ алкіл може являти собою  $-C(CH_3)_2CH_2F$ .  $R^3$  може являти собою  $-CH(CH_3)CH_2NHCH_2CF_3$ ,  $-CH_2CH(CH_3)NHCH_2CF_3$ ,  $-CH_2CH_2NHCH_2CF_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_2NHCH_2CHF_2$ ,  $-CH_2CH_2NHCH_2CH_2CF_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_2NHCH_2CH_2CF_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_2NHCH_2CHF_2$ ,  $-CH_2CH_2CH_2NHC(CH_3)_2CH_2F$ ,  $-CD_2-CD_2-CD_2-NHCH_2CF_3$ ;

е) один з  $R^{10}$  і  $R^{11}$  являє собою водень, а інший являє собою  $-C(=O)-C_{1-6}$ алкіл, наприклад,  $-C(=O)-Me$ .  $R^3$  може являти собою  $-CH_2CH_2NH-C(=O)-CH_3$ ;

ф) один з  $R^{10}$  і  $R^{11}$  являє собою водень, а інший являє собою  $-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкіл, наприклад,  $-S(=O)_2-CH_3$ ,  $-S(=O)_2-CH_2CH_3$  або  $-S(=O)_2-CH(CH_3)_2$ .  $R^3$  може являти собою  $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH_3$ ,  $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH_2CH_3$  або  $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH(CH_3)_2$ ;

г) один з  $R^{10}$  і  $R^{11}$  являє собою водень, а інший являє собою  $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ , де  $R^{14}$  і  $R^{15}$  кожний, являють собою  $C_{1-4}$ алкіл, необов'язково заміщений гідроксилом, наприклад,  $-CH_3$ .  $R^3$  може являти собою  $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-N(CH_3)_2$  або  $-CH_2CH_2CH_2NH-S(=O)_2-N(CH_3)_2$ ;

h) один з  $R^{10}$  і  $R^{11}$  являє собою водень, а інший являє собою гідроксі $C_{1-6}$ алкіл, наприклад,  $-CH_2CH_2OH$ .  $R^3$  може являти собою  $-CH_2CH_2NHCH_2CH_2OH$ ;

і) один з  $R^{10}$  і  $R^{11}$  являє собою водень, а інший являє собою  $-C(=O)-$ гідроксигалоген $C_{1-6}$ алкіл, наприклад,  $-C(=O)-C(OH)(CH_3)CF_3$ .  $R^3$  може являти собою  $-CH_2CH_2CH_2NH-C(=O)-C(OH)(CH_3)CF_3$  або  $-CH_2CH_2NH-C(=O)-C(OH)(CH_3)CF_3$ ;

ж) один з  $R^{10}$  і  $R^{11}$  являє собою водень, а інший являє собою  $-C(=O)-R^6$ .  $R^6$  може являти собою  $C_{3-8}$ циклоалкіл, наприклад, циклопропіл.  $R^3$  може являти собою  $-CH_2CH_2NH-C(=O)-C_3H_5$ . Альтернативно,  $R^6$  може являти собою насичений 6-членний моноциклічний гетероциклі, що містить один гетероатом азоту, наприклад, піперидиніл. Гетероциклі може бути заміщеним, наприклад, заміщений однією  $C_{1-6}$ алкільною групою, наприклад,  $-CH_3$ , з утворенням N-метилпіперидинілу.  $R^3$  може являти собою  $-CH_2CH_2NH-C(=O)-(піперидин-3-іл)$ , де піперидиніл заміщений в 1 положенні групою  $-CH_3$ ;

к) один з  $R^{10}$  і  $R^{11}$  являє собою водень, а інший являє собою ціано $C_{1-6}$ алкіл, наприклад,  $-CH_2CH_2CN$ .  $R^3$  може являти собою  $-CH_2CH_2NHCH_2CH_2CN$ .  $R^3$  може являти собою  $-CH_2CH_2CH_2NHCH_2CH_2CN$ ;

л) один з  $R^{10}$  і  $R^{11}$  являє собою водень, а інший являє собою  $R^6$ .  $R^6$  може являти собою  $C_{3-8}$ циклоалкіл, наприклад, циклопропіл або циклопентил, або  $R^6$  може являти собою насичений 6-членний моноциклічний гетероциклі, що містить один гетероатом азоту, наприклад, піперидиніл. Гетероциклі може бути заміщеним, наприклад, заміщений чотирма  $C_{1-6}$ алкільними групами, наприклад,  $-CH_3$ , з утворенням наприклад, 2,2,6,6-тетраметилпіперидинілу.  $R^3$  може являти собою  $-CH_2CH_2NHC_3H_5$ ,  $-CH_2CH_2NHC_5H_9$  або  $-CH_2CH_2NH-(2,2,6,6-тетраметил-піперидин-4-іл)$ . Наприклад, гетероциклі може бути заміщений однією групою  $-S(=O)_2NR^{14}R^{15}$ , наприклад,  $-S(=O)_2NH_2$ .  $R^3$  може являти собою  $-CH_2CH_2NH-(піперидин-4-іл)$ , де піперидиніл заміщений в 1 положенні групою  $-S(=O)_2NH_2$ ;

м) один з  $R^{10}$  і  $R^{11}$  являє собою водень, а інший являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^6$ .  $R^6$  може являти собою  $C_{3-8}$ циклоалкіл, наприклад, циклопропіл.  $R^3$  може являти собою  $-CH_2CH_2NHCH_2C_3H_5$ . Альтернативно  $R^6$  може являти собою насичений 5-членний моноциклічний гетероциклі, що містить один гетероатом кисню.  $R^3$  може являти собою  $-CH_2CH_2NHCH_2-$

(тетрагідрофуран-2-іл). Альтернативно  $R^6$  може являти собою ароматичний 6-членний моноциклічний гетероциклі, що містить один гетероатом азоту.  $R^3$  може являти собою  $-CH_2CH_2NHCH_2-$ (піридин-6-іл);

н) один з  $R^{10}$  і  $R^{11}$  являє собою водень, а інший являє собою  $-C(=O)$ -галоген $C_{1-6}$ алкіл, наприклад,  $-C(=O)-CF_3$ .  $R^3$  може являти собою  $-CH_2CH_2NHC(=O)-CF_3$  або  $-CH_2CH_2CH_2NHC(=O)-CF_3$ ;

о) один з  $R^{10}$  і  $R^{11}$  являє собою водень, а інший являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-Si(CH_3)_3$ .  $R^3$  може являти собою  $-CH_2CH_2NHCH_2Si(CH_3)_3$ ; або

р) один з  $R^{10}$  і  $R^{11}$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, а інший являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-NR^{14}R^{15}$ , де  $R^{14}$  і  $R^{15}$ , кожний, являють собою водень. У одному варіанті втілення один з  $R^{10}$  і  $R^{11}$  являє собою  $-CH_3$ , а інший являє собою  $-CH_2-C_6H_5$ .  $R^3$  може являти собою  $-CH_2CH_2N(CH_3)CH_2-C_6H_5$ . У одному варіанті втілення один з  $R^{10}$  і  $R^{11}$  являє собою  $-CH(CH_3)_2$ , а інший являє собою  $-CH_2-C_6H_5$ , де феніл заміщений в 4-положенні групою  $-NH_2$ .

У одному варіанті втілення, коли  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-NR^{10}R^{11}$ ,  $R^{10}$  і  $R^{11}$  мають наступні значення:

а) один з  $R^{10}$  і  $R^{11}$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, наприклад,  $-CH(CH_3)_2$ , а інший являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-NR^{14}R^{15}$ , де  $R^{14}$  і  $R^{15}$ , кожний, являють собою водень.  $R^3$  може являти собою  $-CH_2CH_2N(CH(CH_3)_2)CH_2CH_2CH_2NH_2$ ;

б) один з  $R^{10}$  і  $R^{11}$  являє собою водень, а інший являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$ , де  $R^{14}$  і  $R^{15}$ , кожний, являють собою водень.  $R^3$  може являти собою  $-CH_2CH_2CH_2NHCH_2C(=O)NH_2$  або  $-CH_2CH_2NHCH_2C(=O)NH_2$ ;

с) один з  $R^{10}$  і  $R^{11}$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, наприклад,  $-CH_3$ , а інший являє собою  $C_{1-6}$ алкокси, наприклад,  $-OCH_3$ .  $R^3$  може являти собою  $-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)-OCH_3$ .

д) один з  $R^{10}$  і  $R^{11}$  являє собою водень, а інший являє собою  $C_{1-6}$ алкокси, наприклад,  $-OCH_3$ .  $R^3$  може являти собою  $-CH_2CH_2NH-OCH_3$ ; або

е) один з  $R^{10}$  і  $R^{11}$  являє собою водень, а інший являє собою гідроксигалоген $C_{1-6}$ алкіл, наприклад,  $-CH_2CHONCF_3$ .  $R^3$  може являти собою  $-CH_2CH_2NHCH_2CHONCF_3$ .

ф) один з  $R^{10}$  і  $R^{11}$  являє собою водень, а інший являє собою карбоксил (тобто  $-C(=O)-OH$ );  $R^3$  може являти собою  $-CH_2CH_2CH_2NHCOOH$ .

У одному варіанті втілення  $R^{10}$  являє собою водень або  $C_{1-6}$ алкіл, наприклад, водень,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$  або  $-CH(CH_3)_2$ . У одному варіанті втілення  $R^{10}$  являє собою водень.

У одному варіанті втілення  $R^{11}$  являє собою водень,  $C_{1-6}$ алкіл, галоген $C_{1-6}$ алкіл,  $-C(=O)-C_{1-6}$ алкіл,  $-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкіл,  $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ , гідроксі $C_{1-6}$ алкіл,  $-C(=O)$ -гідроксигалоген $C_{1-6}$ алкіл,  $-C(=O)-R^6$ , ціано $C_{1-6}$ алкіл,  $R^6$ ,  $-C(=O)-R^6$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^6$ ,  $-C(=O)$ -галоген $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-Si(CH_3)_3$ .

У одному варіанті втілення  $R^{11}$  являє собою водень,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$  або  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CH_2CHF_2$  або  $-CH_2CH_2F$ ,  $-C(=O)-CH_3$ ,  $-S(=O)_2-CH_3$ ,  $-S(=O)_2-CH_2CH_3$ ,  $-S(=O)_2-CH(CH_3)_2$ ,  $-S(=O)_2-N(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH_2OH$ ,  $-C(=O)-C(OH)(CH_3)CF_3$ ,  $-C(=O)$ -циклопропіл,  $-CH_2CH_2CN$ , циклопропіл, циклопентил, 2,2,6,6-тетраметил-піперидиніл,  $-CH_2C_3H_5$ ,  $-CH_2$ -тетрагідрофураніл,  $-C(=O)$ -(1-метил-піперидин-3-іл),  $-C(=O)-CF_3$ ,  $-CH_2Si(CH_3)_3$ ,  $-CH_2-C_6H_5$ .

У одному варіанті втілення  $R^3$  являє собою  $-CH_2CH_2NH_2$ ,  $-CH_2CH_2CH_2NH_2$ ,  $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ ,  $-CH_2CH_2NHCH_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_2NHCH_3$ ,  $-CH_2CH_2NHCH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH_2N(CH_2CH_3)(CH(CH_3)_2)$ ,  $-CH_2CH_2CH_2NHCH_2CF_3$ ,  $-CH_2CH_2NHCH_2CHF_2$  або  $-CH_2CH_2NHCH_2CH_2F$ ,  $-CH_2CH_2NH-C(=O)-CH_3$ ,  $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH_3$ ,  $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-N(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH_2CH_2NH-S(=O)_2-N(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH_2NHCH_2CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2CH_2NH-C(=O)-C(OH)(CH_3)CF_3$ ,  $-CH_2CH_2NH-C(=O)-C(OH)(CH_3)CF_3$ ,  $-CH_2CH_2NH-C(=O)-C_3H_5$ ,  $-CH_2CH_2NHCH_2CH_2CN$ ,  $CH_2CH_2NHC_3H_5$ ,  $-CH_2CH_2NHC_5H_9$ ,  $-CH_2CH_2-NHCO$ -(піперидин-3-іл), де піперидин-3-іл заміщений в 1 положенні групою  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_2NHCH_2C_3H_5$ ,  $-CH_2CH_2NHCH_2$ (тетрагідрофуран-2-іл),  $-CH_2CH_2NHC(=O)-CF_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_2NHC(=O)-CF_3$ ,  $-CH_2CH_2NH-(2,2,6,6-тетраметил-піперидин-4-іл)$ ,  $-CH_2CH_2NHCH_2Si(CH_3)_3$ ,  $-CH_2CH_2N(CH_3)CH_2-C_6H_5$ .

У одному варіанті втілення  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений гідроксилом і  $-NR^{10}R^{11}$ .

У одному варіанті втілення, коли  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений гідроксилом і  $-NR^{10}R^{11}$ , кожний з  $R^{10}$  і  $R^{11}$  являє собою водень.  $R^3$  може являти собою  $-CH_2CHONCH_2NH_2$ .

У одному варіанті втілення, коли  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений гідроксилом і  $-NR^{10}R^{11}$ , один з  $R^{10}$  і  $R^{11}$  являє собою водень, а інший являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, наприклад,  $-CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ .  $R^3$  може являти собою  $-CH_2CHONCH_2NHCH_3$  або  $-CH_2CHONCH_2NHCH(CH_3)_2$ .

У одному варіанті втілення, коли  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений гідроксилом і  $-NR^{10}R^{11}$ , один з  $R^{10}$  і  $R^{11}$  являє собою водень, а інший являє собою галоген $C_{1-6}$ алкіл, наприклад,  $-CH_2CF_3$ .  $R^3$  може являти собою  $-CH_2CHONCH_2NHCH_2CF_3$ .

У одному варіанті втілення, коли  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений гідроксилом і  $-NR^{10}R^{11}$ , один з  $R^{10}$  і  $R^{11}$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, наприклад,  $-CH(CH_3)_2$ , а інший являє собою  $-C(=O)$ -галоген $C_{1-6}$ алкіл, наприклад,  $-C(=O)-CH_2Cl$ .  $R^3$  може являти собою  $-CH_2CHONCH_2N(CH(CH_3)_2)-C(=O)CH_2Cl$ .

У одному варіанті втілення  $R^3$  являє собою гідроксі $C_{1-6}$ алкіл, де гідроксі $C_{1-6}$ алкіл включає  $-CD_2CD_2OH$ ,  $-CH_2CH_2CH_2OH$ ,  $-CD_2CD_2CD_2OH$ ,  $-CH_2CHONCH_3$ ,  $-CH_2CHONCH_2CH_3$ ,  $-CH_2CHONCH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH_2C(OH)(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CHONCH_2OH$  або  $-CH_2C(CH_3)_2OH$ .

У одному варіанті втілення  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений одним або двома атомами галогену і  $-NR^{10}R^{11}$ . У одному варіанті втілення кожний з  $R^{10}$  і  $R^{11}$  являє собою водень.  $R^3$  може являти собою  $-CH_2CHFCH_2NH_2$ .

У одному варіанті втілення  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений  $-C(=O)-O-C_{1-6}$ алкілом.  $R^3$  може являти собою  $-CH_2C(=O)-O-CH_2CH_3$  або  $-CH_2CH_2-C(=O)-O-CH_2CH_3$ .  $R^3$  може являти собою  $-CH(CH_3)C(=O)-O-CH_2CH_3$ .

У одному варіанті втілення  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл (наприклад, метил), заміщений групою  $C_{1-6}$ алкоксі $C_{1-6}$ алкіл- $C(=O)-$ .  $R^3$  може представляти собою  $-CH_2-C(=O)-CH_2OCH_3$ .

У одному варіанті втілення  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ .

У одному варіанті втілення, коли  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$ ,  $C_{1-6}$ алкільна група являє собою лінійну алкільну групу, наприклад, н-етил, н-пропіл, н-бутил. У одному варіанті втілення  $R^3$  являє собою  $C_{1-4}$ алкіл, заміщений групою  $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$ . У одному варіанті втілення, коли  $R^3$  являє собою  $C_{1-4}$ алкіл, заміщений групою  $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$ ,  $C_{1-4}$ алкільна група являє собою лінійну алкільну групу, наприклад, н-етил, н-пропіл, н-бутил. У одному варіанті втілення, коли  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$ ,  $C_{1-6}$ алкільна група являє собою етильну групу ( $-CH_2CH_2-$ ).

У одному варіанті втілення, коли  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ ,  $R^{10}$  і  $R^{11}$  мають наступні значення:

а)  $R^{10}$  і  $R^{11}$ , кожний, являють собою водень.  $R^3$  може являти собою  $-CH_2C(=O)NH_2$ ;  
б) один з  $R^{10}$  і  $R^{11}$  являє собою водень, а інший являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, наприклад,  $-CH_3$ .  $R^3$  може являти собою  $-CH_2C(=O)NHCH_3$ ;  $C_{1-6}$ алкіл може являти собою  $-CH(CH_3)_2$ .  $R^3$  може являти собою  $-CH_2C(=O)NHCH(CH_3)_2$  або  $-CH_2CH_2C(=O)NHCH(CH_3)_2$ ;

с) один з  $R^{10}$  і  $R^{11}$  являє собою водень, а інший являє собою  $C_{1-6}$ алкоксі $C_{1-6}$ алкіл, де кожний  $C_{1-6}$ алкіл, необов'язково, може бути заміщений однією або двома гідроксильними групами, наприклад,  $-CH_2CH_2OCH_3$ .  $R^3$  може являти собою  $-CH_2C(=O)-NHCH_2CH_2OCH_3$ ;

д) один з  $R^{10}$  і  $R^{11}$  являє собою водень, а інший являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^6$ .  $R^6$  може являти собою насичений 5-членний моноциклічний гетероцикл, що містить один гетероатом азоту, наприклад, піролідін. Альтернативно,  $R^6$  може являти собою ароматичний 5-членний моноциклічний гетероцикл, що містить два гетероатоми азоту, наприклад, імідазоліл.  $R^3$  може являти собою  $-CH_2C(=O)-NH-CH_2CH_2-$ (піролідін-1-іл) або  $-CH_2C(=O)-NH-CH_2CH_2-$ (імідазол-2-іл);

е) один з  $R^{10}$  і  $R^{11}$  являє собою водень, а інший являє собою гідроксі $C_{1-6}$ алкіл, наприклад,  $-CH_2CH_2OH$ .  $R^3$  може являти собою  $-CH_2C(=O)-NHCH_2CH_2OH$ ; або

ф) один з  $R^{10}$  і  $R^{11}$  являє собою водень, а інший являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-NR^{14}R^{15}$ , де  $R^{14}$  і  $R^{15}$  обидва являють собою водень.  $R^3$  може являти собою  $-CH_2C(=O)-NHCH_2CH_2NH_2$ .

У одному варіанті втілення, коли  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ ,  $R^{10}$  і  $R^{11}$  мають наступні значення:

а) один з  $R^{10}$  і  $R^{11}$  являє собою водень, а інший являє собою галоген $C_{1-6}$ алкіл, наприклад,  $-CH_2CF_3$ .  $R^3$  може являти собою  $-CH_2CH_2C(=O)-NHCH_2CF_3$ ;

б) один з  $R^{10}$  і  $R^{11}$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, наприклад,  $-CH_3$ , а інший являє собою  $C_{1-6}$ алкокси, наприклад,  $-OCH_3$ .  $R^3$  може являти собою  $-CH_2CH_2C(=O)N(CH_3)-OCH_3$ .

с) один з  $R^{10}$  і  $R^{11}$  являє собою водень, а інший являє собою  $R^6$ .  $R^6$  може являти собою шестичленний моноциклічний гетероцикліл, що містить один або два атоми азоту і необов'язково заміщений однією  $C_{1-6}$ алкільною або  $C_{1-6}$ алкоксигрупою.  $R^3$  може являти собою  $-CH_2C(=O)NH-$ (піридин-2-іл), де піридин-2-іл заміщений в 3-положенні групою  $-OCH_3$ ,  $-CH_2C(=O)NH-$ (піридин-6-іл), де піридин-6-іл заміщений в 4-положенні групою  $-CH_3$  або  $-CH_2C(=O)NH-$ (піримідин-2-іл), де піримідин-2-іл заміщений в 4-положенні групою  $-OCH_3$ .  $R^3$  може являти собою  $-CH_2C(=O)NH-$ (піридин-3-іл),  $-CH_2C(=O)NH-$ (піридин-6-іл) або  $-CH_2C(=O)NH-$ (піридин-4-іл).

У одному варіанті втілення  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений карбоксилком.  $R^3$  може являти собою  $-CH_2C(=O)OH$  або  $-CH_2CH_2C(=O)OH$ .

У одному варіанті втілення  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-O-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ . У одному варіанті втілення один з  $R^{10}$  і  $R^{11}$  являє собою водень, а інший являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, наприклад,  $-CH_3$ .  $R^3$  може являти собою  $-CH_2CH_2-O-C(=O)-NHCH_3$ .

У одному варіанті втілення  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-NR^{12}-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкіл. У одному варіанті втілення  $R^{12}$  являє собою водень.  $R^3$  може являти собою  $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH_3$ ,  $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH(CH_3)_2$  або  $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH_2CH_3$ .

У одному варіанті втілення  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ . У одному варіанті втілення  $R^{12}$  являє собою водень, і  $R^{14}$  і  $R^{15}$ , кожний, являють собою  $-CH_3$ .  $R^3$  може являти собою  $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-N(CH_3)_2$  або  $-CH_2CH_2CH_2NH-S(=O)_2-N(CH_3)_2$ . У одному варіанті втілення  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^9$ , і необов'язково заміщеним  $-O-C(=O)-C_{1-6}$ алкілом.

У одному варіанті втілення, коли  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^9$  і необов'язково заміщеним  $-O-C(=O)-C_{1-6}$ алкілом,  $R^9$  являє собою 5-членне ненасичене кільце, конденсоване з 6-членним ненасиченим кільцем, наприклад, фуранове кільце, конденсоване з піридиновим кільцем, або пірольне кільце, конденсоване з піридиновим кільцем, де пірольне кільце необов'язково заміщене однією  $C_{1-4}$ алкільною групою, наприклад,  $-CH_3$ . У одному варіанті втілення  $R^9$  являє собою 1H-піроло[3,2-b]піридиніл, 1-метил-1H-піроло[3,2-b]піридиніл або фуро[3,2-b]піридиніл.

У одному варіанті втілення  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений гідроксилом і  $R^9$ .

У одному варіанті втілення, коли  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений гідроксилом і  $R^9$ ,  $R^9$  являє собою насичений 5-членний моноциклічний гетероцикл, що містить один гетероатом азоту, наприклад, піролідиніл.  $R^3$  може являти собою пропіл, заміщений  $-OH$  і 1-піролідинілом.

У одному варіанті втілення, коли  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений гідроксилом і  $R^9$ ,  $R^9$  являє собою насичений 5-членний моноциклічний гетероцикл, що містить один гетероатом азоту, наприклад, піролідиніл, і гетероцикл є заміщеним. Наприклад, гетероцикл заміщений

а) двома галогенами, наприклад, двома атомами фтору.  $R^3$  може являти собою пропіл, заміщений  $-OH$  і 1-піролідинілом, де 1-піролідиніл заміщений в 3 положенні двома атомами фтору; або

б) ціаногрупою.  $R^3$  може являти собою пропіл, заміщений  $-OH$  і 1-піролідинілом, де 1-піролідиніл заміщений в 3 положенні ціаногрупою.

У одному варіанті втілення, коли  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений гідроксилом і  $R^9$ ,  $R^9$  являє собою насичений 6-членний моноциклічний гетероцикл, що містить один гетероатом азоту і один кисню, наприклад, морфолініл.  $R^3$  може являти собою пропіл, заміщений  $-OH$  і 4-морфолінілом.

У одному варіанті втілення, коли  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений гідроксилом і  $R^9$ ,  $R^9$  являє собою насичений 6-членний моноциклічний гетероцикл, що містить один гетероатом азоту, наприклад, піперидиніл.  $R^3$  може являти собою пропіл, заміщений  $-OH$  і 1-піперидинілом.

У одному варіанті втілення, коли  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений гідроксилом і  $R^9$ ,  $R^9$  являє собою ароматичний 5-членний моноциклічний гетероцикл, що містить три гетероатоми азоту, наприклад, 1,2,4-триазоліл. Гетероцикл може бути заміщений однією  $C_{1-4}$ алкільною групою, наприклад,  $-CH_3$ .  $R^3$  може являти собою пропіл, заміщений групою  $-OH$  і групою 2-(1,2,4-триазоліл), заміщеною в 3 положенні  $-CH_3$ .

У одному варіанті втілення, коли  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений гідроксилом і  $R^9$ ,  $R^9$  являє собою ароматичний 5-членний моноциклічний гетероцикл, що містить два гетероатоми азоту, наприклад, імідазоліл. Гетероцикл може бути заміщений однією  $C_{1-4}$ алкільною групою, наприклад,  $-CH_3$ .  $R^3$  може являти собою пропіл, заміщений  $-OH$  і 1-імідазолілом, заміщеним в 2 положенні групою  $-CH_3$ .

У одному варіанті втілення, коли  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений гідроксилом і  $R^9$ ,  $R^9$  являє собою необов'язково заміщений біциклічний гетероцикл, що містить один гетероатом азоту, при цьому вказаний біциклічний гетероцикл може бути заміщений наприклад, двома  $=O$  групами.  $R^3$  може являти собою пропіл, заміщений гідроксилом і ізоіндол-1,3-діоном.

У одному варіанті втілення  $R^3$  являє собою  $-C_{1-6}$ алкіл- $C(R^{12})=N-O-R^{12}$ .  $R^{12}$  може бути незалежно вибраний з водню і  $C_{1-4}$ алкілу, необов'язково заміщеного групою  $C_{1-4}$ алкілокси, наприклад,  $-CH_3$  або  $-CH(CH_3)_2$ .  $R^3$  може являти собою  $-CH_2C(CH_3)=N-O-H$ ,  $-CH_2C(CH_2OCH_3)=N-O-H$  або  $-CH_2C(CH(CH_3)_2)=N-O-H$ .

У одному варіанті втілення  $R^3$  являє собою  $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ , де  $R^{14}$  і  $R^{15}$ , кожний, може являти собою  $C_{1-4}$ алкіл.  $R^3$  може являти собою  $-S(=O)_2-N(CH_3)_2$ .



У одному варіанті втілення  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений  $-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкілом.  $R^3$  може являти собою  $-CH_2CH_2-S(=O)_2-CH_3$ .

У одному варіанті втілення  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-C(=O)-R^9$ .  $R^9$  може являти собою насичений 5-членний моноциклічний гетероцикл, що містить один гетероатом азоту, наприклад, піролідиніл.  $R^3$  може являти собою  $-CH_2-C(=O)-R^9$ , і  $R^9$  являє собою 1-піролідиніл.

У одному варіанті втілення  $R^3$  являє собою  $C_{2-6}$ алкеніл, заміщений групою  $R^9$ .  $R^9$  може являти собою необов'язково заміщений ароматичний 6-членний моноциклічний гетероцикл, що містить один або два гетероатоми азоту, наприклад, піридиніл або піримідиніл. Гетероциклілі може бути заміщений, наприклад, одним  $C_{1-4}$ алкільним або одним  $C_{1-4}$ алкокси замісником, наприклад,  $-CH_3$  або  $-OCH_3$ .  $R^3$  може являти собою  $-CH_2CH=CH-(2\text{-піримідиніл})$ ,  $-CH_2CH=CH-(2\text{-піримідиніл})$ , де 2-піримідиніл заміщений в 4-положенні групою  $-OCH_3$ ,  $-CH_2CH=CH-(2\text{-піридиніл})$ , де 2-піридиніл заміщений в 4-положенні групою  $-CH_3$ , або  $-CH_2CH=CH-(2\text{-піридиніл})$ , де 2-піридиніл заміщений в 3-положенні групою  $-OCH_3$ .

У одному варіанті втілення  $R^3$  являє собою  $C_{2-6}$ алкініл, заміщений групою  $R^9$ .  $R^9$  може являти собою необов'язково заміщений ароматичний 5-членний моноциклічний гетероцикл, що містить два гетероатоми азоту, наприклад, імідазоліл. Гетероциклілі може бути заміщеним, наприклад, заміщений одним  $C_{1-4}$ алкільним замісником, наприклад,  $-CH_3$ .  $R^3$  може являти собою  $-CH_2-C\equiv C-(2\text{-імідазоліл})$ , де 2-імідазоліл заміщений в 1 положенні групою  $-CH_3$ , або  $-CH_2-C\equiv C-(5\text{-імідазоліл})$ , де 5-імідазоліл заміщений в 1 положенні групою  $-CH_3$ .

У одному варіанті втілення  $R^3$  являє собою  $C_{2-6}$ алкініл, заміщений групою  $R^9$ .

У одному варіанті втілення, коли  $R^3$  являє собою  $C_{2-6}$ алкініл, заміщений групою  $R^9$ ,  $R^9$  являє собою необов'язково заміщений ароматичний 6-членний моноциклічний гетероцикл, що містить один або два гетероатоми азоту, наприклад, піридиніл, піримідиніл або піразиніл.  $R^3$  може являти собою  $-CH_2-C\equiv C-(4\text{-піридиніл})$ ,  $-CH_2-C\equiv C-(3\text{-піридиніл})$ ,  $-CH_2-C\equiv C-(2\text{-піридиніл})$ ,  $-CH_2-C\equiv C-(2\text{-піримідиніл})$ ,  $-CH_2-C\equiv C-(6\text{-піразиніл})$ .

У одному варіанті втілення, коли  $R^3$  являє собою  $C_{2-6}$ алкініл, заміщений групою  $R^9$ ,  $R^9$  являє собою необов'язково заміщений ароматичний 6-членний моноциклічний гетероцикл, що містить один або два гетероатоми азоту, наприклад, піридиніл, піримідиніл або піразиніл, і гетероциклілі може бути заміщеним, наприклад, заміщений:

а) одним гідроксис $C_{1-4}$ алкілом.  $R^3$  може являти собою  $-CH_2-C\equiv C-(6\text{-піридиніл})$ , заміщений в 2 або 4-положенні групою  $-CH_2OH$ ;

б) одним  $C_{1-4}$ алкокси, наприклад,  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$ .  $R^3$  може являти собою  $-CH_2-C\equiv C-(4\text{-піридиніл})$ , заміщений в 6-положенні групою  $-OCH_3$ ,  $-CH_2-C\equiv C-(2\text{-піридиніл})$ , заміщений в 3 або 5-положенні групою  $-OCH_3$ ,  $-CH_2-C\equiv C-(2\text{-піримідиніл})$ , заміщений в 4 або 6-положенні групою  $-OCH_3$ ,  $-CH_2-C\equiv C-(6\text{-піридиніл})$ , заміщений в 2, 4 або 5-положенні групою  $-OCH_3$ ,  $-CH_2-C\equiv C-(6\text{-піримідиніл})$ , заміщений в 4-положенні групою  $-OCH_3$ ,  $-CH_2-C\equiv C-(5\text{-піразиніл})$ , заміщений в 6-положенні групою  $-OCH_3$ ,  $-CH_2-C\equiv C-(2\text{-піримідиніл})$ , заміщений в 6-положенні групою  $-OCH_2CH_3$ ,  $-C(CH_3)_2-C\equiv C-(2\text{-піримідиніл})$ , заміщений в 4-положенні групою  $-OCH_3-CH_2-C\equiv C-(2\text{-піримідиніл})$ , заміщений в 4-положенні групою  $-OCH(CH_3)_2$ ;

с) однією ціаногрупою.  $R^3$  може являти собою  $-CH_2-C\equiv C-(6\text{-піридиніл})$ , заміщений в 2 або 4-положенні групою ціано,  $-CH_2-C\equiv C-(4\text{-піридиніл})$ , заміщений в 5 або 6-положенні групою ціано;

д) одним  $-NR^{14}R^{15}$ .  $R^3$  може являти собою  $-CH_2-C\equiv C-(6\text{-піридиніл})$ , заміщений в 2 або 4-положенні групою  $-NH_2$ ,  $-CH_2-C\equiv C-(6\text{-піримідиніл})$ , заміщений в 2-положенні групою  $-NH_2$ ,  $-CH_2-C\equiv C-(2\text{-піридиніл})$ , заміщений в 3-положенні групою  $-NH_2$ ,  $-CH_2-C\equiv C-(3\text{-піразиніл})$ , заміщений в 6-положенні групою  $-NH_2$ ,  $-CH_2-C\equiv C-(6\text{-піридиніл})$ , заміщений в 5-положенні групою  $-NHCH_3$ ,

е) одним  $C_{1-4}$ алкілом, наприклад,  $-CH_3$  або  $-CH_2CH_3$ .  $R^3$  може являти собою  $-CH_2-C\equiv C-(6\text{-піридиніл})$ , заміщений в 3 або 4-положенні групою  $-CH_3$ ,  $-CH_2-C\equiv C-(2\text{-піридиніл})$ , заміщений в 3-положенні групою  $-CH_3$ ,  $-CH_2-C\equiv C-(2\text{-піримідиніл})$ , заміщений в 4-положенні групою  $-CH_3$ ,  $-CH_2-C\equiv C-(2\text{-піримідиніл})$ , заміщений в 6-положенні групою  $-CH_2CH_3$ ,

ф) одним  $C_{1-4}$ алкілом, наприклад  $-CH_3$ , і одним  $-NR^{14}R^{15}$ , наприклад  $-NH_2$ .  $R^3$  може являти собою  $-CH_2-C\equiv C-(6\text{-піримідиніл})$ , заміщений в 2-положенні групою  $-CH_3$  і в 4-положенні групою  $-NH_2$ ;

г) одним галогеном, наприклад  $-Cl$ , і одним  $-NR^{14}R^{15}$ , наприклад  $-NH_2$ .  $R^3$  може являти собою  $-CH_2-C\equiv C-(6\text{-піримідиніл})$ , заміщений в 2-положенні групою  $-NH_2$  і в 4-положенні групою  $-Cl$ ,

h) одним галогеном, наприклад,  $-Br$ ,  $-Cl$  або  $-F$ .  $R^3$  може являти собою  $-CH_2-C\equiv C-(2\text{-піразиніл})$ , заміщений в 3-положенні групою  $-Cl$ ,  $-CH_2-C\equiv C-(3\text{-піразиніл})$ , заміщений в 5-положенні групою  $-Cl$ ,  $-CH_2-C\equiv C-(2\text{-піридиніл})$ , заміщений в 3-положенні групою  $-F$ ,  $-CH_2-C\equiv C-(5\text{-піридиніл})$ , заміщений в 6-положенні групою  $-Br$ ;

і) одним  $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$ .  $R^3$  може являти собою  $-CH_2-C\equiv C-$ (6-піридиніл), заміщений в 4-положенні групою  $-C(=O)-NH_2$ ;

5     ж) одним  $C_{1-4}$ алкіл- $O-C(=O)-$ .  $R^3$  може являти собою  $-CH_2-C\equiv C-$ (6-піридиніл), заміщений в 5-положенні групою  $CH_3-O-C(=O)-$ ,  $-CH_2-C\equiv C-$ (2-піримідиніл), заміщений в 6-положенні групою  $CH_3-O-C(=O)-$ ;

к) одним галоген $C_{1-4}$ алкілом.  $R^3$  може являти собою  $-CH_2-C\equiv C-$ (2-піридиніл), заміщений в 3-положенні групою  $-CF_3$ .

10     У одному варіанті втілення, коли  $R^3$  являє собою  $C_{2-6}$ алкініл, заміщений групою  $R^9$ ,  $R^9$  являє собою необов'язково заміщений ароматичний 5-членний моноциклічний гетероцикл, що містить один гетероатом азоту і один сірки, наприклад, тiazоліл.  $R^3$  може являти собою  $-CH_2-C\equiv C-$ (5-tiazоліл).

15     У одному варіанті втілення, коли  $R^3$  являє собою  $C_{2-6}$ алкініл, заміщений групою  $R^9$ ,  $R^9$  являє собою необов'язково заміщений феніл.  $R^3$  може являти собою  $-CH_2-C\equiv C-$ (феніл). Феніл може бути заміщений, наприклад, одним  $C_{1-4}$ алкокси.  $R^3$  може являти собою  $-CH_2-C\equiv C-$ (феніл), де феніл заміщений в 5-положенні групою  $-OCH_3$ .

У одному варіанті втілення, коли  $R^3$  являє собою  $C_{2-6}$ алкініл, заміщений групою  $R^9$ ,  $R^9$  являє собою необов'язково заміщений насичений 4-членний моноциклічний гетероцикл, що містить один гетероатом азоту, наприклад, азетидиніл. Гетероцикліл може бути заміщений, наприклад:

20     а) одним гідроксилем і одним  $C_{1-4}$ алкіл- $O-C(=O)-$ .  $R^3$  може являти собою  $-CH_2-C\equiv C-$ (3-азетидиніл), заміщений в 1-положенні групою  $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$  і в 3-положенні групою  $-OH$ ;

б) одним гідроксилем.  $R^3$  може являти собою  $-CH_2-C\equiv C-$ (3-азетидиніл), заміщений в 3-положенні групою  $-OH$ .

25     У одному варіанті втілення, коли  $R^3$  являє собою  $C_{2-6}$ алкініл, заміщений групою  $R^9$ ,  $R^9$  являє собою необов'язково заміщений насичений 5-членний моноциклічний гетероцикл, що містить один гетероатом азоту, наприклад, піролідиніл. Гетероцикліл може бути заміщений, наприклад:

а) одним гідроксилем і одним  $C_{1-4}$ алкіл- $O-C(=O)-$ .  $R^3$  може являти собою  $-CH_2-C\equiv C-$ (3-піролідиніл), заміщений в 1-положенні групою  $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$  і в 3-положенні групою  $-OH$ ;

б) одним гідроксилем.  $R^3$  може являти собою  $-CH_2-C\equiv C-$ (3-піролідиніл), заміщений в 3-положенні групою  $-OH$ .

30     У одному варіанті втілення, коли  $R^3$  являє собою  $C_{2-6}$ алкініл, заміщений групою  $R^9$ ,  $R^9$  являє собою необов'язково заміщений насичений 6-членний моноциклічний гетероцикл, що містить один гетероатом азоту, наприклад, піперидиніл.  $R^3$  може являти собою  $-CH_2-C\equiv C-$ (4-піперидиніл). Гетероцикліл може бути заміщений, наприклад:

35     а) одним гідроксилем.  $R^3$  може являти собою  $-CH_2-C\equiv C-$ (4-піперидиніл), заміщений в 4-положенні групою  $-OH$ ;

б) одним  $C_{1-4}$ алкіл- $O-C(=O)-$ .  $R^3$  може являти собою  $-CH_2-C\equiv C-$ (4-піперидиніл), заміщений в 1-положенні групою  $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$ .

40     У одному варіанті втілення, коли  $R^3$  являє собою  $C_{2-6}$ алкініл, заміщений групою  $R^9$ ,  $R^9$  являє собою необов'язково заміщений насичений 5-членний моноциклічний гетероцикл, що містить один гетероатом кисню, наприклад, тетрагідрофураніл. Гетероцикліл може бути заміщений, наприклад, одним гідроксилем.  $R^3$  може являти собою  $-CH_2-C\equiv C-$ (4-тетрагідрофураніл), заміщений в 3-положенні групою  $-OH$ .

45     У одному варіанті втілення, коли  $R^3$  являє собою  $C_{2-6}$ алкініл, заміщений групою  $R^9$ ,  $R^9$  являє собою необов'язково заміщений насичений 6-членний моноциклічний гетероцикл, що містить один гетероатом кисню, наприклад, тетрагідропіраніл. Гетероцикліл може бути заміщений, наприклад, одним гідроксилем.  $R^3$  може являти собою  $-CH_2-C\equiv C-$ (4-тетрагідропіраніл), заміщений в 4-положенні групою  $-OH$ .

У одному варіанті втілення, коли  $R^3$  являє собою  $C_{2-6}$ алкініл, заміщений групою  $R^9$ ,  $R^9$  являє собою  $C_{3-8}$ циклоалкіл, наприклад, циклогексил.

50      $R^3$  може являти собою  $-CH_2-C\equiv C-$ (циклогексил).

У одному варіанті втілення  $R^3$  являє собою  $C_{2-6}$ алкініл (наприклад,  $-CH_2-C\equiv C-$ ), заміщений групою  $R^9$ , де  $R^9$  являє собою  $C_{3-8}$ циклоалкіл або 3-12-членний моноциклічний або біциклічний гетероцикліл, що містить щонайменше один гетероатом, вибраний з N, O або S, при цьому вказані  $C_{3-8}$ циклоалкіл або 3-12-членний моноциклічний або біциклічний гетероцикліл, кожний необов'язково і кожний незалежно, заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, визначеними в даній заявці.

У одному варіанті втілення  $R^3$  являє собою  $C_{2-6}$ алкініл (наприклад,  $-CH_2-C\equiv C-$ ), заміщений групою  $R^9$ , де  $R^9$  являє собою необов'язково заміщений 4-8-членний моноциклічний або зв'язаний місточковим зв'язком гетероцикліл, наприклад,  $R^9$  являє собою необов'язково

заміщений азетидиніл, піролідиніл, імідазоліл, тіазоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, піперидиніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл або 2,5-діаза-біцикло[2.2.1]гептаніл.

У одному варіанті втілення  $R^3$  являє собою  $C_{2-6}$ алкініл (наприклад,  $-CH_2-C\equiv C-$ ), заміщений групою  $R^9$ , де  $R^9$  являє собою

- 5 - необов'язково заміщений ароматичний 5- або 6-членний моноциклічний гетероциклі, наприклад, імідазоліл, тіазоліл, піридиніл, піримідиніл або піразиніл,
- необов'язково заміщений насичений 4-, 5- або 6-членний моноциклічний гетероциклі, наприклад, азетидиніл, піролідиніл, піперидиніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл,
- необов'язково заміщену 6-8-членну зв'язану місточковим зв'язком гетероциклільну групу, наприклад, 2,5-діаза-біцикло[2.2.1]гептаніл,
- $C_{3-8}$ циклоалкіл, наприклад, циклогексил.

У одному варіанті втілення  $R^3$  являє собою  $C_{2-6}$ алкініл (наприклад,  $-CH_2-C\equiv C-$ ), заміщений групою  $R^9$ , де  $R^9$  являє собою

- 15 - необов'язково заміщений ароматичний 5-членний моноциклічний гетероцикл, що містить два гетероатоми азоту, наприклад, імідазоліл,
- необов'язково заміщений ароматичний 6-членний моноциклічний гетероцикл, що містить один гетероатом азоту, наприклад, піридиніл,
- необов'язково заміщений ароматичний 6-членний моноциклічний гетероцикл, що містить один або два гетероатоми азоту, наприклад, піридиніл, піримідиніл або піразиніл,
- 20 - необов'язково заміщений ароматичний 5-членний моноциклічний гетероциклі, що містить один гетероатом азоту і один сірки, наприклад, тіазоліл,
- необов'язково заміщений насичений 4-членний моноциклічний гетероцикл, що містить один гетероатом азоту, наприклад, азетидиніл,
- необов'язково заміщений насичений 5-членний моноциклічний гетероцикл, що містить
- 25 один гетероатом азоту, наприклад, піролідиніл,
- необов'язково заміщений насичений 5-членний моноциклічний гетероцикл, що містить один гетероатом кисню, наприклад, тетрагідрофураніл,
- необов'язково заміщений насичений 6-членний моноциклічний гетероцикл, що містить один гетероатом кисню, наприклад, тетрагідропіраніл,
- 30 -  $C_{3-8}$ циклоалкіл, наприклад, циклогексил, або
- 6-8-членну зв'язану місточковим зв'язком гетероциклільну групу, наприклад, 2,5-діаза-біцикло[2.2.1]гептаніл.

У одному варіанті втілення, коли  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^9$ ,  $R^9$  являє собою необов'язково заміщену 6-8-членну зв'язану місточковим зв'язком гетероциклільну групу, наприклад, 2,5-діаза-біцикло[2.2.1]гептаніл, необов'язково заміщений  $-C(=O)-O-C_4$ алкілом.

У одному варіанті втілення  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкілокси $C_{1-6}$ алкіл, де кожний  $C_{1-6}$ алкіл, необов'язково, може бути заміщений однією або двома гідроксильними групами.  $R^3$  може являти собою  $-CH_2CHONCH_2OCH_3$ .

- 40 У одному варіанті втілення  $R^3$  являє собою  $C_{2-6}$ алкеніл.  $R^3$  може являти собою  $-CH_2-CH=CH_2$ .

У одному варіанті втілення  $R^3$  являє собою  $C_{2-6}$ алкініл.  $R^3$  може являти собою  $-CH_2-C\equiv C-H$ .  $R^3$  може являти собою  $-C(CH_3)_2-C\equiv C-H$ .

У одному варіанті втілення  $R^3$  являє собою  $R^{13}$ .

- 45 У одному варіанті втілення, коли  $R^3$  являє собою  $R^{13}$ ,  $R^{13}$  являє собою насичений 4-членний моноциклічний гетероцикл, що містить один гетероатом кисню.  $R^3$  може являти собою 3-оксетаніл.

У іншому варіанті втілення, коли  $R^3$  являє собою  $R^{13}$ ,  $R^{13}$  являє собою необов'язково заміщений  $C_{3-8}$ циклоалкіл. Наприклад,  $C_{3-8}$ циклоалкіл може бути заміщений однією  $NR^{14}R^{15}$  групою, де один з  $R^{14}$  і  $R^{15}$  являє собою водень, а інший являє собою  $C_{1-4}$ алкіл, необов'язково заміщений гідроксилом, наприклад,  $-CH(CH_3)_2$ .  $R^3$  може являти собою циклогексаніл, заміщений в 4 положенні групою  $-NH-CH(CH_3)_2$ .

- 50 У одному варіанті втілення даного винаходу,  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^9$ , де  $R^9$  являє собою насичений гетероциклі, заміщений групою  $R^{13}$ , де  $R^{13}$  являє собою насичений гетероциклі, який необов'язково є заміщеним, наприклад, заміщений  $-C(=O)-C_{1-6}$ алкілом. У одному варіанті втілення  $R^9$  являє собою піперазиніл, заміщений групою  $R^{13}$ , де  $R^{13}$  являє собою піперидиніл, заміщений  $C(=O)-C_{1-6}$ алкілом.

У одному варіанті втілення даного винаходу,  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-P(=O)(OC_{1-6}алкіл)_2$ .  $R^3$  може являти собою  $-CH_2CH_2P(=O)(OCH_2CH_3)_2$ .

У одному варіанті втілення даного винаходу, R<sup>1</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>алкіл, наприклад, -CH<sub>3</sub>, кожний R<sup>1a</sup> являє собою водень, n являє собою ціле число, що має значення 2, і кожний R<sup>2</sup> являє собою C<sub>1-4</sub>алкокси, наприклад, CH<sub>3</sub>O-, і R<sup>3</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, наприклад, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

5 У наступному варіанті втілення даного винаходу,  $R^1$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, наприклад,  $-CH_3$ , кожний  $R^{1a}$  являє собою водень,  $n$  являє собою ціле число, що має значення 2, і кожний  $R^2$  являє собою  $C_{1-4}$ алкокси, наприклад,  $CH_3O-$ ,  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-NR^{10}R^{11}$ , наприклад,  $-CH_2CH_2-CH_2-NHCH_2CF_3$ .

У наступному варіанті втілення даного винаходу, R<sup>1</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>алкіл, наприклад, -CH<sub>3</sub>, кожний R<sup>1a</sup> являє собою водень, n являє собою ціле число, що має значення 2, і кожний R<sup>2</sup> являє собою C<sub>1-4</sub>алкокси, наприклад, CH<sub>3</sub>O-, R<sup>3</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, наприклад, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.

У одному варіанті втілення даного винаходу, R<sup>1</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>алкіл, наприклад, -CH<sub>3</sub>, кожний R<sup>1a</sup> являє собою водень, п являє собою ціле число, що має значення 2, і кожний R<sup>2</sup> являє собою C<sub>1-4</sub>алкокси, наприклад, CH<sub>3</sub>O-, і R<sup>3</sup> являє собою C<sub>2-6</sub>алкініл, заміщений групою -R<sup>9</sup>, наприклад, -CH<sub>2</sub>-C≡C-(2-піридиніл).

У одному варіанті втілення даного винаходу,  $R^1$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, наприклад,  $-CH_3$ , кожний  $R^{1a}$  являє собою водень,  $n$  являє собою ціле число, що має значення 2, і кожний  $R^2$  являє собою  $C_{1-4}$ алкокси, наприклад,  $CH_3O-$ , і  $R^3$  являє собою  $C_{2-6}$ алкініл, заміщений групою  $-R^9$ , наприклад,  $-CH_2-C\equiv C-(2\text{-піридиніл})$ , заміщений в 3-положенні групою  $-OCH_3$ .

У одному варіанті втілення даного винаходу, R<sup>1</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>алкіл, наприклад, -CH<sub>3</sub>, кожний R<sup>1a</sup> являє собою водень, n являє собою ціле число, що має значення 2, і кожний R<sup>2</sup> являє собою C<sub>1-4</sub>алкокси, наприклад, CD<sub>3</sub>O-, і R<sup>3</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, наприклад, R<sup>3</sup> може являти собою -CD<sub>2</sub>-CD<sub>2</sub>-NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

25 У одному варіанті втілення даного винаходу,  $R^1$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, наприклад,  $-CH_3$ , кожний  $R^{1a}$  являє собою водень,  $n$  являє собою ціле число, що має значення 2, і кожний  $R^2$  являє собою  $C_{1-4}$ алкокси, наприклад,  $CH_3O-$ , і  $R^3$  являє собою  $C_{2-6}$ алкініл, заміщений групою  $-R^9$ , наприклад,  $-CH_2-C\equiv C-(6\text{-піридиніл})$ , заміщений в 2-положенні групою  $-NH_2$ .

У одному варіанті втілення даного винаходу, R<sup>1</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>алкіл, наприклад, -CH<sub>3</sub>, кожний R<sup>1a</sup> являє собою водень, n являє собою ціле число, що має значення 2, і кожний R<sup>2</sup> являє собою C<sub>1-4</sub>алкокси, наприклад, CH<sub>3</sub>O-, і R<sup>3</sup> являє собою C<sub>2-6</sub>алкініл, заміщений групою -R<sup>9</sup>, наприклад, -CH<sub>2</sub>-C≡C-(2-піримідиніл), заміщений в 4-положенні групою -OCH<sub>3</sub>.

У одному варіанті втілення даного винаходу,  $R^1$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, наприклад,  $-CH(CH_3)_2$ , кожний  $R^{1a}$  являє собою водень,  $n$  являє собою ціле число, що має значення 2, і кожний  $R^2$  являє собою  $C_{1-4}$ алкокси, наприклад,  $CD_3O-$ , і  $R^3$  являє собою  $C_{2-6}$ алкініл, заміщений групою  $-R^9$ , наприклад,  $-CH_2-C\equiv C-(4\text{-піридиніл})$ .

У одному варіанті втілення даного винаходу, R<sup>1</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>алкіл, наприклад, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, кожний R<sup>1a</sup> являє собою водень, n являє собою ціле число, що має значення 2, і кожний R<sup>2</sup> являє собою C<sub>1-4</sub>алкокси, наприклад, CH<sub>3</sub>O-, і R<sup>3</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>алкоксіC<sub>1-6</sub>алкіл, де кожний C<sub>1-6</sub>алкіл, необов'язково, може бути заміщений однією або двома гідроксильними групами або -O-C(=O)-C<sub>1-6</sub>алкілом, наприклад, -CH<sub>2</sub>CHONCH<sub>2</sub>ONCH<sub>3</sub>.

У одному варіанті втілення даного винаходу, R<sup>1</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>алкіл, наприклад, -CH<sub>3</sub>, кожний R<sup>1a</sup> являє собою водень, п являє собою ціле число, що має значення 2, і кожний R<sup>2</sup> являє собою C<sub>1-4</sub>алкокси, наприклад, CH<sub>3</sub>O-, і R<sup>3</sup> являє собою C<sub>2-6</sub>алкініл, заміщений групою -R<sup>9</sup>, наприклад, -CH<sub>2</sub>-C≡C-(6-піридиніл), заміщений в 4-положенні групою -CH<sub>3</sub>.

У одному варіанті втілення даного винаходу,  $R^1$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою -  $NR^4R^5$ , наприклад,  $-CH_2CH_2CH_2NH_2$ , кожний  $R^{1a}$  являє собою водень,  $n$  являє собою ціле число, що має значення 2, і кожний  $R^2$  являє собою  $C_{1-4}$ алкокси, наприклад,  $CH_3O-$ , і  $R^3$  являє собою гідроксигалоген $C_{1-6}$ алкіл, наприклад,  $-CH_2CH(OH)CF_3$ .

У одному варіанті втілення даного винаходу,  $R^1$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, наприклад,  $-CH_3$ , кожний  $R^{1a}$  являє собою водень,  $n$  являє собою ціле число, що має значення 4, і два  $R^2$  являють собою  $C_{1-4}$ алкокси, наприклад  $CH_3O-$ , і два  $R^2$  являють собою галоген, наприклад  $F$ , і  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-NR^{10}R^{11}$ , наприклад,  $-CH_2CH_2NH(CH(CH_3)_2)$ .

У одному варіанті втілення даного винаходу,  $R^1$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, наприклад,  $-CH_3$ , кожний  $R^{1a}$  являє собою водень,  $n$  являє собою ціле число, що має значення 2, і кожний  $R^2$  являє собою  $C_{1-4}$ алкокси, наприклад,  $CH_3O-$ , і  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-NR^{10}R^{11}$ , наприклад,  $-CH_2CH_2CH_2NH_2$ .

У наступному варіанті втілення, сполука формули (I), визначена в даній заявці, вибрана з наступних сполук або являє собою одну з наступних сполук:

- N-(3,5-Диметоксифеніл)-N-[3-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)хіноксалін-6-іл]етан-1,2-діамін (сполука 84)
- 3-{4-[3-(4-{7-[(Циклопропілметил)(3,5-диметоксифеніл)аміно]хіноксалін-2-іл}-1Н-піразол-1-іл)пропіл]піперазин-1-іл}пропан-1-ол або його HCl сіль (сполука 130)
- 5 N-(3,5-Диметоксифеніл)-N'-(1-метилетил)-N-[3-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)хіноксалін-6-іл]етан-1,2-діамін (сполука 4)
- 2-[4-(7-{(Циклопропілметил)[3-(2-гідроксіетокси)-5-метоксифеніл]аміно}хіноксалін-2-іл)-1Н-піразол-1-іл]етанол або його HCl сіль (сполука 131)
- 10 N-(3,5-Диметоксифеніл)-N-[3-(1-метил-1Н-імідазол-2-іл)проп-2-ін-1-іл]-3-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)хіноксалін-6-амін (сполука 300)
- 1-(3-{(3,5-Диметоксифеніл)[3-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)хіноксалін-6-іл]аміно}пропілати)піролідин-2-он (сполука 132)
- (3S)-1-(2-{(3,5-Диметоксифеніл)[3-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)хіноксалін-6-іл]аміно}етил)піролідин-3-карбонітрил (сполука 133)
- 15 N-(3,5-Диметоксифеніл)-N-[3-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)хіноксалін-6-іл]-N'-(2,2,2-трифторетил)пропан-1,3-діамін (сполука 5)
- 2-(4-{7-[(3,5-Диметоксифеніл){2-[(1-метилетил)аміно]етил}аміно}хіноксалін-2-іл)-1Н-піразол-1-іл)-N-метилацетамід або його HCl сіль (сполука 134)
- N-(3,5-Диметоксифеніл)-N-[3-(1-етил-1Н-піразол-4-іл)хіноксалін-6-іл]-N'-(1-метилетил)етан-1,2-діамін або його HCl сіль (сполука 135)
- 20 N-(3,5-Диметоксифеніл)-N'-(1-метилетил)-N-{3-[1-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)-1Н-піразол-4-іл]хіноксалін-6-іл}етан-1,2-діамін або його HCl сіль (сполука 136)
- (2S)-3-{(3,5-Диметоксифеніл)[3-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)хіноксалін-6-іл]аміно}пропан-1,2-діол (сполука 98)
- 25 N-(3,5-Диметоксифеніл)-N'-(1-метилетил)-N-[3-(1Н-піразол-4-іл)хіноксалін-6-іл]етан-1,2-діамін або його HCl сіль (сполука 137)
- N-(3,5-Диметоксифеніл)-N-(1Н-імідазол-2-ілметил)-3-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)хіноксалін-6-амін (сполука 99)
- 3-{(Циклопропілметил)[3-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)хіноксалін-6-іл]аміно}-5-фтор-N-метилбензамід (сполука 138)
- 30 1-{(3,5-Диметоксифеніл)[3-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)хіноксалін-6-іл]аміно}-3-[(2,2,2-трифторетил)аміно]пропан-2-ол (сполука 139)
- 3-{[2-{(3,5-Диметоксифеніл)[3-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)хіноксалін-6-іл]аміно}етил]аміно}пропаннітрил (сполука 140)
- 35 4-{(3,5-Диметоксифеніл)[3-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)хіноксалін-6-іл]аміно}-2-метилбутан-2-ол (сполука 141)
- (2S)-1-{(3,5-Диметоксифеніл)[3-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)хіноксалін-6-іл]аміно}-3-[(2,2,2-трифторетил)аміно]пропан-2-ол (сполука 142)
- N-[2-(4-Ацетилпіперазин-1-іл)етил]-N-(3,5-диметоксифеніл)-3-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)хіноксалін-6-амін (сполука 143)
- 40 4-(2-{(3,5-Диметоксифеніл)[3-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)хіноксалін-6-іл]аміно}етил)піперазин-2-он (сполука 144)
- (2S)-1-{(3,5-Диметоксифеніл)[3-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)хіноксалін-6-іл]аміно}-3-[(1-метилетил)аміно]пропан-2-ол або його HCl сіль (сполука 145)
- 45 N-(3,5-Диметоксифеніл)-3-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-N-(піразин-2-ілметил)хіноксалін-6-амін (сполука 146)
- N-(3,5-Диметоксифеніл)-N-{3-[1-(1-метилетил)-1Н-піразол-4-іл]хіноксалін-6-іл}-N'-(2,2,2-трифторетил)пропан-1,3-діамін або його HCl сіль (сполука 147)
- (2R\*)-3-{(3,5-Диметоксифеніл)[3-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)хіноксалін-6-іл]аміно}-1,1,1-трифторпропан-2-ол (відносна стереохімія) (сполука 148)
- 50 (2S\*)-3-{(3,5-Диметоксифеніл)[3-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)хіноксалін-6-іл]аміно}-1,1,1-трифторпропан-2-ол (відносна стереохімія) (сполука 149);
- її N-оксид, її фармацевтично прийнятна сіль або її сольват.
- У наступному варіанті втілення, сполука формули (I), визначена в даній заявці, вибрана з наступних сполук або являє собою одну з наступних сполук:
- 55 N-(3,5-Диметоксифеніл)-N-[3-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)хіноксалін-6-іл]-N'-(2,2,2-трифторетил)пропан-1,3-діамін (сполука 5)
- N-(3,5-Диметоксифеніл)-N'-(1-метилетил)-N-[3-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)хіноксалін-6-іл]етан-1,2-діамін (сполука 4)

N-(3,5-Диметоксифеніл)-N-[3-(1-метил-1H-піразол-4-іл)хіноксалін-6-іл]етан-1,2-діамін (сполука 84)

N-(3,5-Диметоксифеніл)-N-{3-[1-(1-метилетил)-1H-піразол-4-іл]хіноксалін-6-іл}-N'-(2,2,2-трифторетил)пропан-1,3-діамін або його HCl сіль (сполука 147)

5 N-(3,5-Диметоксифеніл)-N'-(1-метилетил)-N-[3-(1H-піразол-4-іл)хіноксалін-6-іл]етан-1,2-діамін або його HCl сіль (сполука 137)

N-(3,5-Диметоксифеніл)-N'-(1-метилетил)-N-{3-[1-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)-1H-піразол-4-іл]хіноксалін-6-іл}етан-1,2-діамін або його HCl сіль (сполука 136)

10 N-(3,5-Диметоксифеніл)-N-[3-(1-етил-1H-піразол-4-іл)хіноксалін-6-іл]-N'-(1-метилетил)етан-1,2-діамін або його HCl сіль (сполука 135)

2-(4-{7-[(3,5-Диметоксифеніл){2-[(1-метилетил)аміно]етил}аміно]хіноксалін-2-іл}-1H-піразол-1-іл)-N-метилацетамід або його HCl сіль (сполука 134)

N-(3,5-Диметоксифеніл)-N-[3-(1-метил-1H-імідазол-2-іл)проп-2-ін-1-іл]-3-(1-метил-1H-піразол-4-іл)хіноксалін-6-амін (сполука 300);

15 її N-оксид, її фармацевтично прийнятна сіль або її сольват.

У наступному варіанті втілення, сполука формули (I), визначена в даній заявці, вибрана з наступних сполук або являє собою одну з наступних сполук:

N-(3,5-Диметоксифеніл)-N-[3-(1-метил-1H-піразол-4-іл)хіноксалін-6-іл]-N'-(2,2,2-трифторетил)пропан-1,3-діамін (сполука 5)

20 N-(3,5-Диметоксифеніл)-N'-(1-метилетил)-N-[3-(1-метил-1H-піразол-4-іл)хіноксалін-6-іл]етан-1,2-діамін (сполука 4)

N-(3,5-Диметоксифеніл)-N-[3-(1-метил-1H-піразол-4-іл)хіноксалін-6-іл]етан-1,2-діамін (сполука 84);

її N-оксид, її фармацевтично прийнятна сіль або її сольват.

25 У наступному варіанті втілення, сполука формули (I), визначена в даній заявці, вибрана з наступних сполук або являє собою одну з наступних сполук:

N-(3,5-Диметоксифеніл)-N-[3-(1-метил-1H-піразол-4-іл)хіноксалін-6-іл]пропан-1,3-діамін; (сполука 93)

30 2-(4-{7-[(3,5-Диметоксифеніл){2-[(1-метилетил)аміно]етил}аміно]хіноксалін-2-іл}-1H-піразол-1-іл)етанол; (сполука 691)

N-(3,5-Диметоксифеніл)-N'-(1-метилетил)-N-(3-{1-[2-(метилсульфоніл)етил]-1H-піразол-4-іл}хіноксалін-6-іл)етан-1,2-діамін; (сполука 678)

N-(3,5-Диметоксифеніл)-3-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-N-(3-піридин-2-ілпроп-2-ін-1-іл)хіноксалін-6-амін; (сполука 691)

35 N-(3,5-Диметоксифеніл)-N-[3-(3-метоксипіридин-2-іл)проп-2-ін-1-іл]-3-(1-метил-1H-піразол-4-іл)хіноксалін-6-амін; (сполука 652)

N-{3,5-Біс(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)[метилокси]феніл}-N'-(1-метилетил)-N-[3-(1-метил-1H-піразол-4-іл)хіноксалін-6-іл](<sup>2</sup>H<sub>4</sub>)етан-1,2-діамін; (сполука 618)

40 N-[3-(6-Амінопіридин-2-іл)проп-2-ін-1-іл]-N-(3,5-диметоксифеніл)-3-(1-метил-1H-піразол-4-іл)хіноксалін-6-амін; (сполука 689)

N-(3,5-Диметоксифеніл)-N-[3-(4-метоксипіримідин-2-іл)проп-2-ін-1-іл]-3-(1-метил-1H-піразол-4-іл)хіноксалін-6-амін; (сполука 688)

N-{3,5-Біс(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)[метилокси]феніл}-3-[1-(1-метилетил)-1H-піразол-4-іл]-N-(3-піридин-4-ілпроп-2-ін-1-іл)хіноксалін-6-амін; (сполука 653)

45 1-[(3,5-Диметоксифеніл){3-[1-(1-метилетил)-1H-піразол-4-іл]хіноксалін-6-іл}аміно]-3-метоксипропан-2-ол; або її сіль з хлористоводневою кислотою; (сполука 657)

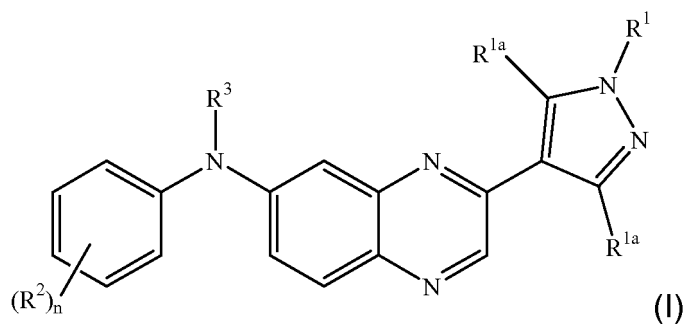
N-(3,5-Диметоксифеніл)-3-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-N-[3-(4-метилпіридин-2-іл)проп-2-ін-1-іл]хіноксалін-6-амін; (сполука 634)

50 3-{3-[1-(3-Амінопропіл)-1H-піразол-4-іл]хіноксалін-6-іл}(3,5-диметоксифеніл)аміно]-1,1,1-трифторпропан-2-ол; або її енантіомер; (сполука 660 і 661)

N-(2,6-Дифтор-3,5-диметоксифеніл)-N'-(1-метилетил)-N-[3-(1-метил-1H-піразол-4-іл)хіноксалін-6-іл]етан-1,2-діамін (сполука 687);

її N-оксид, її фармацевтично прийнятна сіль або її сольват.

Відповідно до одного аспекту даного винаходу, забезпечуються сполуки формули (I):



включаючи їх будь-яку таутомерну або стереохімічно ізомерну форму, де  $n$  являє собою ціле число, що має значення 0, 1, 2, 3 або 4;

$R^1$  являє собою водень,  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{2-4}$ алкеніл, гідроксі $C_{1-6}$ алкіл, галоген $C_{1-6}$ алкіл, ціано $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкоксі $C_{1-6}$ алкіл, де кожний  $C_{1-6}$ алкіл, необов'язково, може бути заміщений однією або двома гідроксильними групами,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-NR^4R^5$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-C(=O)-NR^4R^5$ ,  $-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкіл,  $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкіл,  $R^6$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^6$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-C(=O)-R^6$ , гідроксі $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^6$ , або  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-Si(CH_3)_3$ ;

кожний  $R^{1a}$  незалежно вибраний з водню,  $C_{1-4}$ алкілу, гідроксі $C_{1-4}$ алкілу,  $C_{1-4}$ алкілу, заміщеного групою ді( $C_{1-4}$ алкіл)аміно, або  $C_{1-4}$ алкілу, заміщеним одним або декількома атомами фтору;

кожний  $R^2$  незалежно вибраний з гідроксилу, галогену, ціано,  $C_{1-4}$ алкілу,  $C_{2-4}$ алкенілу,  $C_{1-4}$ алкокси, гідроксі $C_{1-4}$ алкілу, гідроксі $C_{1-4}$ алкокси, галоген $C_{1-4}$ алкілу, галоген $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{1-4}$ алкоксі $C_{1-4}$ алкілу,  $R^{13}$ ,  $C_{1-4}$ алкокси, заміщеного групою  $R^{13}$ ,  $-C(=O)-R^{13}$ ,  $C_{1-4}$ алкілу, заміщеного групою  $-NR^7R^8$ ,  $C_{1-4}$ алкокси, заміщеного групою  $-NR^7R^8$ ,  $-NR^7R^8$  і  $-C(=O)-NR^7R^8$ ; або коли дві  $R^2$  групи зв'язані із суміжними атомами вуглецю, вони можуть бути взяті разом з утворенням радикала формули  $O-(C(R^{17})_2)_p-O-$ , де  $R^{17}$  являє собою водень або фтор, і  $p$  має значення 1 або 2;

$R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, гідроксі $C_{1-6}$ алкіл, гідроксигалоген $C_{1-6}$ алкіл, гідрокси $C_{1-6}$ алкініл, галоген $C_{1-6}$ алкіл, галоген $C_{1-6}$ алкіл, необов'язково заміщений групою  $-O-C(=O)-C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-C(=O)-C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкоксі $C_{1-6}$ алкіл, де кожний  $C_{1-6}$ алкіл, необов'язково, може бути заміщений однією або двома гідроксильними групами,  $C_{1-6}$ алкоксі $C_{1-6}$ алкіл, де кожний  $C_{1-6}$ алкіл, необов'язково, може бути заміщений однією або двома гідроксильними групами або  $-O-C(=O)-C_{1-6}$ алкілом,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^9$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-NR^{10}R^{11}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений гідроксилом і  $-NR^{10}R^{11}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений одним або двома атомами галогену і  $-NR^{10}R^{11}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-C(=O)-O-C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-O-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений карбоксилом,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-O-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-NR^{12}-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщеним і  $R^9$  і необов'язково заміщений  $-O-C(=O)-C_{1-6}$ алкілом,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений гідроксилом і  $R^9$ ,  $-C_{1-6}$ алкіл  $-C(R^{12})=N-O-R^{12}$ ,  $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-C(=O)-R^9$ ,  $C_{2-6}$ алкеніл, заміщений групою  $R^9$ ,  $C_{2-6}$ алкініл, заміщений групою  $R^9$ , гідроксі $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{2-6}$ алкеніл,  $C_{2-6}$ алкініл,  $R^{13}$  або  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-C_{1-6}$ алкоксі $C_{1-6}$ алкіл- $C(=O)-$ , або  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-P(=O)(OC_{1-6}алкіл)_2$ ;

$R^4$  і  $R^5$ , кожний незалежно, являють собою водень,  $C_{1-6}$ алкіл, гідроксі $C_{1-6}$ алкіл, галоген $C_{1-6}$ алкіл, гідроксигалоген $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкоксі $C_{1-6}$ алкіл, де кожний  $C_{1-6}$ алкіл, необов'язково, може бути заміщений однією або двома гідроксильними групами,  $-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкіл,  $-S(=O)_2$ -галоген $C_{1-6}$ алкіл,  $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-S(=O)_2$ -галоген $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-NH-S(=O)_2$ -галоген $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ ,  $R^{13}$  або  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^{13}$ ;

$R^6$  являє собою  $C_{3-8}$ циклоалкіл,  $C_{3-8}$ циклоалкеніл, феніл, 4-7-членний моноциклічний гетероцикліл, що містить щонайменше один гетероатом, вибраний з N, O або S; при цьому вказані  $C_{3-8}$ циклоалкіл,  $C_{3-8}$ циклоалкеніл, феніл, 4-7-членний моноциклічний гетероцикліл, необов'язково і кожний незалежно, заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, де кожний замісник незалежно вибраний з ціано,  $C_{1-6}$ алкілу, ціано $C_{1-6}$ алкілу, гідроксилу, карбоксилу, гідроксі $C_{1-6}$ алкілу, галогену, галоген $C_{1-6}$ алкілу, гідроксигалоген $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ алкоксі $C_{1-6}$ алкілу,

$C_{1-6}$ алкіл- $O-C(=O)-$ ,  $-NR^{14}R^{15}$ ,  $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$ ,  $C_{1-6}$ алкілу, заміщеного групою  $-NR^{14}R^{15}$ ,  $C_{1-6}$ алкілу, заміщеного групою  $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$ ,  $-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкілу,  $-S(=O)_2$ -галоген $C_{1-6}$ алкілу,  $S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ ,  $C_{1-6}$ алкілу, заміщеного групою  $-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкілу, заміщеного групою  $-S(=O)_2$ -галоген $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкілу, заміщеного групою  $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ ,  $C_{1-6}$ алкілу, заміщеного групою  $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкілу, заміщеного групою  $-NH-S(=O)_2$ -галоген $C_{1-6}$ алкіл, або  $C_{1-6}$ алкілу, заміщеного групою  $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ ;

$R^7$  і  $R^8$ , кожний незалежно, являють собою водень,  $C_{1-6}$ алкіл, гідроксі $C_{1-6}$ алкіл, галоген $C_{1-6}$ алкіл, гідроксигалоген $C_{1-6}$ алкіл або  $C_{1-6}$ алкокси $C_{1-6}$ алкіл;

$R^9$  являє собою  $C_{3-8}$ циклоалкіл,  $C_{3-8}$ циклоалкеніл, феніл, нафтил або 3-12-членний моноциклічний або біциклічний гетероцикліл, що містить щонайменше один гетероатом, вибраний з N, O або S, при цьому вказані  $C_{3-8}$ циклоалкіл,  $C_{3-8}$ циклоалкеніл, феніл, нафтил або 3-12-членний моноциклічний або біциклічний гетероцикліл, кожний необов'язково і кожний незалежно, заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, де кожний замісник незалежно вибраний з  $=O$ ,  $C_{1-4}$ алкілу, гідроксилу, карбоксилу, гідроксі $C_{1-4}$ алкілу, ціано, ціано $C_{1-4}$ алкілу,  $C_{1-4}$ алкіл- $O-C(=O)-$ ,  $C_{1-4}$ алкіл- $C(=O)-$ ,  $C_{1-4}$ алкокси $C_{1-4}$ алкілу, де кожний  $C_{1-4}$ алкіл, необов'язково, може бути заміщений однією або двома гідроксильними групами, галогену, галоген $C_{1-4}$ алкілу, гідроксигалоген $C_{1-4}$ алкілу,  $-NR^{14}R^{15}$ ,  $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$ ,  $C_{1-4}$ алкілу, заміщеного групою  $-NR^{14}R^{15}$ ,  $C_{1-4}$ алкілу, заміщеного групою  $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$ ,  $C_{1-4}$ алкокси,  $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкілу,  $-S(=O)_2$ -галоген $C_{1-4}$ алкілу,  $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ ,  $C_{1-4}$ алкілу, заміщеного групою  $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ ,  $C_{1-4}$ алкілу, заміщеного групою  $-NH-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкіл,  $C_{1-4}$ алкілу, заміщеного групою  $-NH-S(=O)_2$ -галоген $C_{1-4}$ алкіл,  $C_{1-4}$ алкілу, заміщеного групою  $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ ,  $R^{13}$ ,  $-C(=O)-R^{13}$ ,  $C_{1-4}$ алкілу, заміщеного групою  $R^{13}$ , фенілу, необов'язково заміщеним групою  $R^{16}$ , феніл $C_{1-6}$ алкілу, де феніл необов'язково заміщений групою  $R^{16}$ , 5 або 6-членного ароматичного моноциклічного гетероциклілу, що містить щонайменше один гетероатом, вибраний з N, O або S, де вказаний гетероцикліл необов'язково заміщений групою  $R^{16}$ ; або коли два із замісників  $R^9$  приєднані до одного і того ж атому, вони можуть бути взяті разом з утворенням 4-7-членного насиченого моноциклічного гетероциклілу, що містить щонайменше один гетероатом, вибраний з N, O або S;

$R^{10}$  і  $R^{11}$ , кожний незалежно, являють собою водень,  $C_{1-6}$ алкіл, ціано $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-NR^{14}R^{15}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$ , галоген $C_{1-6}$ алкіл, гідроксі $C_{1-6}$ алкіл, гідроксигалоген $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ алкокси $C_{1-6}$ алкіл, де кожний  $C_{1-6}$ алкіл, необов'язково, може бути заміщений однією або двома гідроксильними групами,  $R^6$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^6$ ,  $-C(=O)-R^6$ ,  $-C(=O)-C_{1-6}$ алкіл,  $-C(=O)$ -гідроксі $C_{1-6}$ алкіл,  $-C(=O)$ -галоген $C_{1-6}$ алкіл,  $-C(=O)$ -гідроксигалоген $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-Si(CH_3)_3$ ,  $-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкіл,  $-S(=O)_2$ -галоген $C_{1-6}$ алкіл,  $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-S(=O)_2$ -галоген $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ ,  $-C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-NH-S(=O)_2$ -галоген $C_{1-6}$ алкіл, або  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ ;

$R^{12}$  являє собою водень або  $C_{1-4}$ алкіл, необов'язково заміщений групою  $C_{1-4}$ алкокси;

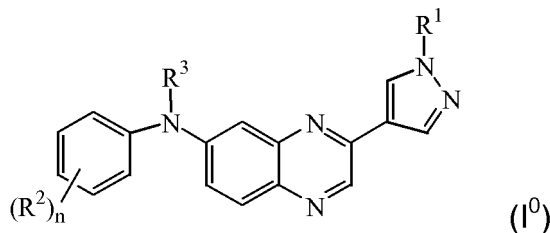
$R^{13}$  являє собою  $C_{3-8}$ циклоалкіл або насичений 4-6-членний моноциклічний гетероцикліл, що містить щонайменше один гетероатом, вибраний з N, O або S, де вказаний  $C_{3-8}$ циклоалкіл або моноциклічний гетероцикліл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з галогену, гідроксилу,  $C_{1-6}$ алкілу,  $-C(=O)-C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ алкокси або  $-NR^{14}R^{15}$ ;

$R^{14}$  і  $R^{15}$ , кожний незалежно, являють собою водень або галоген $C_{1-4}$ алкіл або  $C_{1-4}$ алкіл, необов'язково заміщений замісником, вибраним з гідроксилу,  $C_{1-4}$ алкокси, аміно або моно- або ді( $C_{1-4}$ алкіл)аміно;

$R^{16}$  являє собою гідроксил, галоген, ціано,  $C_{1-4}$ алкіл,  $C_{1-4}$ алкокси,  $-NR^{14}R^{15}$  або  $-C(=O)NR^{14}R^{15}$ ;

їх N-оксиди, їх фармацевтично прийнятні солі або їх сольвати.

У одному варіанті втілення, забезпечується сполука формули (I<sup>0</sup>):



включаючи її будь-яку стереохімічно ізомерну форму, де



п являє собою ціле число, що має значення 0, 1, 2, 3 або 4;

$R^1$  являє собою водень,  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{2-4}$ алкеніл, гідроксі $C_{1-6}$ алкіл, галоген $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкоксі $C_{1-6}$ алкіл, де кожний  $C_{1-6}$ алкіл, необов'язково, може бути заміщений однією або двома гідроксильними групами,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-NR^4R^5$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-C(=O)-NR^4R^5$ ,  $-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкіл,  $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкіл,  $R^6$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^6$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-C(=O)-R^6$ , гідроксі $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^6$ , або  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-Si(CH_3)_3$ ;

кожний  $R^2$  незалежно вибраний з галогену, ціано,  $C_{1-4}$ алкілу,  $C_{2-4}$ алкенілу,  $C_{1-4}$ алкокси, гідроксі $C_{1-4}$ алкілу, гідроксі $C_{1-4}$ алкокси, галоген $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{1-4}$ алкоксі $C_{1-4}$ алкілу,  $R^{13}$ ,  $C_{1-4}$ алкокси, заміщеного групою  $R^{13}$ ,  $-C(=O)-R^{13}$ ,  $C_{1-4}$ алкілу, заміщеного групою  $-NR^7R^8$ ,  $C_{1-4}$ алкокси, заміщеного групою  $-NR^7R^8$ ,  $-NR^7R^8$  або  $-C(=O)-NR^7R^8$ ;

$R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, гідроксі $C_{1-6}$ алкіл, гідроксигалоген $C_{1-6}$ алкіл, галоген $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-C(=O)-C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкоксі $C_{1-6}$ алкіл, де кожний  $C_{1-6}$ алкіл, необов'язково, може бути заміщений однією або двома гідроксильними групами,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^9$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-NR^{10}R^{11}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений гідроксидом і  $-NR^{10}R^{11}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений одним або двома атомами галогену і  $-NR^{10}R^{11}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-C(=O)-O-C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-O-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений карбоксидом,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-O-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-NR^{12}-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений гідроксидом і  $R^9$ ,  $-C_{1-6}$ алкіл  $-C(R^{12})=N-O-R^{12}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-C(=O)-R^9$ ,  $C_{2-6}$ алкініл, заміщений групою  $R^9$ , гідроксі $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{2-6}$ алкеніл,  $C_{2-6}$ алкініл,  $R^{13}$  або  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $C_{1-6}$ алкоксі $C_{1-6}$ алкіл- $C(=O)-$ ;

$R^4$  і  $R^5$  незалежно являють собою водень,  $C_{1-6}$ алкіл, гідроксі $C_{1-6}$ алкіл, галоген $C_{1-6}$ алкіл, гідроксигалоген $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкоксі $C_{1-6}$ алкіл, де кожний  $C_{1-6}$ алкіл, необов'язково, може бути заміщений однією або двома гідроксильними групами,  $-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкіл,  $-S(=O)_2$ -галоген $C_{1-6}$ алкіл,  $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-S(=O)_2$ -галоген $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-NH-S(=O)_2$ -галоген $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ ,  $R^{13}$ , або  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^{13}$ ;

$R^6$  являє собою  $C_{3-8}$ циклоалкіл,  $C_{3-8}$ циклоалкеніл, феніл, 4, 5, 6 або 7-членний моноциклічний гетероциклі, що містить щонайменше один гетероатом, вибраний з N, O або S; при цьому вказані  $C_{3-8}$ циклоалкіл,  $C_{3-8}$ циклоалкеніл, феніл, 4, 5, 6 або 7-членний моноциклічний гетероциклі, необов'язково і кожний незалежно, заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, де кожний замісник незалежно вибраний з ціано,  $C_{1-6}$ алкілу, ціано $C_{1-6}$ алкілу, гідроксиду, карбоксиду, гідроксі $C_{1-6}$ алкілу, галогену, галоген $C_{1-6}$ алкілу, гідроксигалоген $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ алкоксі $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ алкіл- $O-C(=O)-$ ,  $-NR^{14}R^{15}$ ,  $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$ ,  $C_{1-6}$ алкілу, заміщеного групою  $-NR^{14}R^{15}$ ,  $C_{1-6}$ алкілу, заміщеного групою  $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$ ,  $-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкілу,  $-S(=O)_2$ -галоген $C_{1-6}$ алкілу,  $S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ ,  $C_{1-6}$ алкілу, заміщеного групою  $-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкілу, заміщеного групою  $-S(=O)_2$ -галоген $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкілу, заміщеного групою  $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ ,  $C_{1-6}$ алкілу, заміщеного групою  $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкілу, заміщеного групою  $-NH-S(=O)_2$ -галоген $C_{1-6}$ алкіл, або  $C_{1-6}$ алкілу, заміщеного групою  $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ ;

$R^7$  і  $R^8$  незалежно являють собою водень,  $C_{1-6}$ алкіл, гідроксі $C_{1-6}$ алкіл, галоген $C_{1-6}$ алкіл, гідроксигалоген $C_{1-6}$ алкіл або  $C_{1-6}$ алкоксі $C_{1-6}$ алкіл;

$R^9$  являє собою  $C_{3-8}$ циклоалкіл,  $C_{3-8}$ циклоалкеніл, феніл, або 3-12-членний моноциклічний або біциклічний гетероциклі, що містить щонайменше один гетероатом, вибраний з N, O або S, при цьому вказані  $C_{3-8}$ циклоалкіл,  $C_{3-8}$ циклоалкеніл, арил або 3-12-членний моноциклічний або біциклічний гетероциклі, кожний необов'язково і кожний незалежно, заміщені 1-5 замісниками, де кожний замісник незалежно вибраний з  $=O$ ,  $C_{1-4}$ алкілу, гідроксиду, карбоксиду, гідроксі $C_{1-4}$ алкілу, ціано, ціано $C_{1-4}$ алкілу,  $C_{1-4}$ алкіл- $O-C(=O)-$ ,  $C_{1-4}$ алкілу, заміщеного групою  $C_{1-4}$ алкіл- $O-C(=O)-$ ,  $C_{1-4}$ алкіл- $C(=O)-$ ,  $C_{1-4}$ алкоксі $C_{1-4}$ алкілу, де кожний  $C_{1-4}$ алкіл, необов'язково, може бути заміщений однією або двома гідроксильними групами, галогену, галоген $C_{1-4}$ алкілу, гідроксигалоген $C_{1-4}$ алкілу,  $-NR^{14}R^{15}$ ,  $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$ ,  $C_{1-4}$ алкілу, заміщеного групою  $-NR^{14}R^{15}$ ,  $C_{1-4}$ алкілу, заміщеного групою  $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$ ,  $C_{1-4}$ алкокси,  $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкілу,  $-S(=O)_2$ -галоген $C_{1-4}$ алкілу,  $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ ,  $C_{1-4}$ алкілу, заміщеного групою  $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ ,  $C_{1-4}$ алкілу, заміщеного групою  $-NH-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкіл,  $C_{1-4}$ алкілу, заміщеного групою  $-NH-S(=O)_2$ -галоген $C_{1-4}$ алкіл,  $C_{1-4}$ алкілу, заміщеного групою  $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ ,  $R^{13}$ ,  $-C(=O)-R^{13}$ ,  $C_{1-4}$ алкілу, заміщеного групою  $R^{13}$ , фенілу, необов'язково заміщеним групою  $R^{16}$ , феніл $C_{1-6}$ алкілу, де феніл необов'язково

заміщений групою  $R^{16}$ , 5 або 6-членного ароматичного моноциклічного гетероциклілу, що містить щонайменше один гетероатом, вибраний з N, O або S, де вказаний гетероцикліл необов'язково заміщений групою  $R^{16}$ ;

або коли два із замісників  $R^9$  приєднані до одного і того ж атому, вони можуть бути взяті разом з утворенням 4, 5, 6 або 7-членного насиченого моноциклічного гетероциклілу, що містить щонайменше один гетероатом, вибраний з N, O або S;

$R^{10}$  і  $R^{11}$ , кожний незалежно, являють собою водень,  $C_{1-6}$ алкіл, ціано $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-NR^{14}R^{15}$ , галоген $C_{1-6}$ алкіл, гідроксі $C_{1-6}$ алкіл, гідроксигалоген $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкоксі $C_{1-6}$ алкіл, де кожний  $C_{1-6}$ алкіл, необов'язково, може бути заміщений однією або двома гідроксильними групами,  $R^6$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^6$ ,  $-C(=O)-R^6$ ,  $-C(=O)-C_{1-6}$ алкіл,  $-C(=O)-$ гідроксі $C_{1-6}$ алкіл,  $-C(=O)-$ галоген $C_{1-6}$ алкіл,  $-C(=O)-$ гідроксигалоген $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-Si(CH_3)_3$ ,  $-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкіл,  $-S(=O)_2-$ галоген $C_{1-6}$ алкіл,  $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-S(=O)_2-$ галоген $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ ,  $-C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-NH-S(=O)_2-$ галоген $C_{1-6}$ алкіл, або  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ ;

$R^{12}$  являє собою водень або  $C_{1-4}$ алкіл, необов'язково заміщений групою  $C_{1-4}$ алкокси;

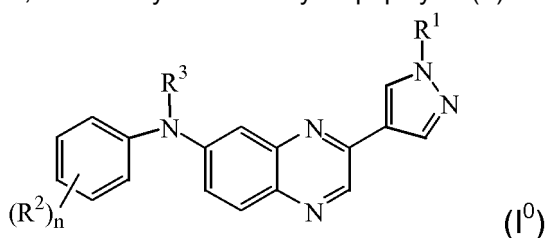
$R^{13}$  являє собою  $C_{3-8}$ циклоалкіл або насичений 4-6-членний моноциклічний гетероцикліл, що містить щонайменше один гетероатом, вибраний з N, O або S, де вказаний  $C_{3-8}$ циклоалкіл або моноциклічний гетероцикліл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з галогену, гідроксилу,  $C_{1-6}$ алкілу,  $-C(=O)-C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ алкокси або  $-NR^{14}R^{15}$ ;

$R^{14}$  і  $R^{15}$ , кожний незалежно, являють собою водень або галоген $C_{1-4}$ алкіл або  $C_{1-4}$ алкіл, необов'язково заміщений замісником, вибраним з гідроксилу,  $C_{1-4}$ алкокси, аміно або моно- або ді( $C_{1-4}$ алкіл)аміно;

$R^{16}$  являє собою гідроксил, галоген, ціано,  $C_{1-4}$ алкіл,  $C_{1-4}$ алкокси,  $-NR^{14}R^{15}$  або  $-C(=O)NR^{14}R^{15}$ ;

її N-оксид, її фармацевтично прийнятна сіль або її сольват.

У одному варіанті втілення, забезпечується сполука формули (I<sup>0</sup>):



включаючи її будь-яку стереохімічно ізомерну форму, де n являє собою ціле число, що має значення 0, 1, 2, 3 або 4;

$R^1$  являє собою водень,

$C_{1-6}$ алкіл, наприклад,  $-CH_3$ ,  $-CD_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH(CH_3)_2$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $CH_2CH(CH_3)_2$ ,

$C_{2-4}$ алкеніл, наприклад,  $-CH_2-CH=CH_2$ ,

гідроксі $C_{1-6}$ алкіл, наприклад,  $-CH_2CH_2OH$ ,  $-CH_2C(CH_3)_2OH$  або  $CH_2CHONCH_2OH$ ,

галоген $C_{1-6}$ алкіл, наприклад,  $-CH_2CH_2F$ ,  $CH_2CH_2CH_2Cl$  або  $CH_2CH_2Br$ ,

$C_{1-6}$ алкоксі $C_{1-6}$ алкіл, де кожний  $C_{1-6}$ алкіл, необов'язково, може бути заміщений однією або двома гідроксильними групами, наприклад,  $-CH_2CH_2OCH_3$ ,

$C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-NR^4R^5$ , наприклад,  $-CH_2CH_2NH_2$  або  $-CH_2CH_2CH_2NH_2$ ,  $-CH_2CH_2NHCH_3$ ,  $-CH_2CH_2NHS(=O)_2N(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH_2NHS(=O)_2CH_3$ ,

$C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-C(=O)-NR^4R^5$ , наприклад,  $-CH_2C(=O)N(CH_3)_2$ ,  $-CH_2C(=O)NHCH_3$  або  $-C(CH_3)_2C(=O)NHCH_3$ ,  $-C(CH_3)_2C(=O)NHCH_2CH_2OH$  або  $-CH_2C(=O)NHCH_2CH_2OH$ ,  $-CH_2C(=O)NHCH_2CH_2OCH_3$  або  $-C(CH_3)_2C(=O)NHCH_2CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2-C(=O)-NH-CH_2-CH_2-$  (піролідин-1-іл),  $-CH_2CH_2CH_2NHCH_2CH_2-S(=O)_2-CH_3$ ,

$-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкіл, наприклад,  $-S(=O)_2-CH_3$ ,

$-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ , наприклад,  $-S(=O)_2-N(CH_3)_2$ ,

$C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкіл, наприклад,  $-CH_2CH_2S(=O)_2-CH_3$ ,

$C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкіл, наприклад,  $-CH_2CH_2NHS(=O)_2-CH_3$ ,

$R^6$ , наприклад, 4-піперидиніл, 2-тетрагідропіраніл або 4-тетрагідропіраніл, 4-тетрагідрофураніл, 3-азетидиніл, заміщений в 1 положенні групою  $-CH_2CH_2OH$ , 4-піперидиніл, заміщений по атому азоту групою  $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$ , 4-піперидиніл, заміщений по атому азоту групою  $-S(=O)_2CH_3$ , 4-піперидиніл, заміщений по атому азоту групою  $-CH_3$ ,

- $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^6$ , наприклад, метил або етил, кожний з яких заміщений 4-піперидинілом, 4-піперазинілом, 1-піролідинілом або 4-тетрагідропіранілом; пропіл, заміщений морфолінілом, де морфолініл зв'язаний з пропілом через N гетероатом; метил, етил або пропіл, кожний заміщений 4-піперидинілом, заміщеним по атому азоту групою  $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$ ,  
 5 4-піперидинілом, заміщеним по атому азоту групою  $-CH_3$ , 4-піперазинілом, заміщеним по атому азоту групою  $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$ , 4-піперазинілом, заміщеним по атому азоту групою  $-CH_2CH_2OH$ , 4-піперазинілом, заміщеним по атому азоту групою  $-CH_2CH_2CH_2OH$ , 1-піперидинілом, заміщеним в 1 положенні групою  $-OH$ , 1-піперидинілом, заміщеним в 1 положенні групою  $-O-CH_3$ ; метил, заміщений 2-тіофенілом, заміщеним в 5 положенні хлором; метил, заміщений 4-піперидинілом, заміщеним по атому азоту групою  $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$  і в 4 положенні групою  $-OH$ ,  
 10  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-C(=O)-R^6$ , наприклад,  $-C(CH_3)_2-C(=O)-$ (піперазин-4-іл),  $-C(CH_3)_2-C(=O)-$ (піперазин-4-іл), заміщений по атому азоту в 1 положенні групою  $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$ ,  $-CH_2-C(=O)-$ (піролідін-1-іл), заміщений в 3 положенні групою  $-OH$ ,  
 15 гідроксі $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^6$ , наприклад,  $-CH_2CHONCH_2-$ , заміщений 1-піперидинілом,  
 $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-Si(CH_3)_3$ , наприклад,  $-CH_2Si(CH_3)_3$ , або  
 ціано $C_{1-4}$ алкіл, наприклад,  $-CH_2CH_2CN$ ;  
 кожний  $R^2$  незалежно вибраний з  
 гідроксилу,  
 20 галогену, наприклад, фтору, хлору або броду,  
 ціано,  
 $C_{1-4}$ алкілу, наприклад,  $-CH_3$ ,  
 $C_{2-4}$ алкенілу, наприклад,  $-CH=CH_2$ ,  
 $C_{1-4}$ алкокси, наприклад,  $CH_3O-$ ,  $(CH_3)_2CHO-$ ,  $CH_3CH_2O-$ ,  $CD_3O-$ ,  
 25 гідроксі $C_{1-4}$ алкілу, наприклад,  $-CH_2OH$ ,  
 гідроксі $C_{1-4}$ алкокси, наприклад,  $-OCH_2CH_2OH$ ,  
 галоген $C_{1-4}$ алкілу, наприклад,  $-CF_3$ ,  
 галоген $C_{1-4}$ алкокси, наприклад,  $-OCH_2CH_2F$ ,  $CHF_2O-$  або  $-OCF_3$ ,  
 $C_{1-4}$ алкокси $C_{1-4}$ алкілу, наприклад,  $-CH_2CH_2OCH_3$ ,  
 30  $R^{13}$ , наприклад, 2-діоксоланіл,  
 $C_{1-4}$ алкокси, заміщеного групою  $R^{13}$ , наприклад,  $-OCH_2C_3H_5$ ,  
 $-C(=O)-R^{13}$ , наприклад,  $-C(=O)-(1-піролідиніл)$ ,  
 $C_{1-4}$ алкілу, заміщеного групою  $NR^7R^8$ , наприклад,  $-CH_2N(CH_2CH_3)_2$ ,  $-CH_2N(CH_3)_2$  або  $-CH_2N(CH_2CH_3)(CH_3)$ ,  
 35  $C_{1-4}$ алкокси, заміщеного групою  $NR^7R^8$ , наприклад,  $-OCH_2CH_2NH_2$ ,  
 $-NR^7R^8$ , наприклад,  $-NHCH_3$  або  $-N(CH_3)_2$ ,  
 $-C(=O)-NR^7R^8$ ; наприклад,  $-C(=O)-NHCH_3$ , або  
 дві  $R^2$  групи зв'язані із суміжними атомами вуглецю і разом утворюють радикал формули  $-O-(C(R^{17})_2)_p-O-$ , де  $R^{17}$  являє собою водень, і p має значення 1;  
 40  $R^3$  являє собою  
 $C_{1-6}$ алкіл, наприклад,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_3$  або  $-CH_2CH(CH_3)_2$ ,  
 гідроксі $C_{1-6}$ алкіл, наприклад,  $-CH_2CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2CH_2OH$ ,  $-CH_2CHONCH_3$ ,  $-CH_2CHONCH_2CH_3$ ,  $-CH_2CHONCH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH_2C(OH)(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CHONCH_2OH$ ,  $-CH_2C(CH_3)_2OH$ ,  $-CD_2CD_2OH$ ,  $-CD_2CD_2CD_2OH$  або  $CH(CH_3)CH_2OH$ ,  
 45 гідроксигалоген $C_{1-6}$ алкіл, наприклад,  $-CH_2CHONCF_3$ ,  
 галоген $C_{1-6}$ алкіл, наприклад,  $-CH_2CH_2CH_2Cl$ ,  $-CH_2CH_2CH_2CH_2Cl$ ,  $-CH_2CH_2F$  або  $-CH_2CH_2I$ ,  
 галоген $C_{1-6}$ алкіл, необов'язково заміщений групою  $-O-C(=O)-C_{1-6}$ алкіл, наприклад,  $-CH_2CH(CF_3)-O-C(=O)CH_3$ ,  
 гідроксі $C_{2-6}$ алкініл, наприклад,  $-CH_2-C\equiv C-CH_2OH$  або  $-CH_2-C\equiv C-C(CH_3)_2OH$ ,  
 50  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-C(=O)-C_{1-6}$ алкіл, наприклад,  $CH_3-C(=O)-CH_2-$ ,  $(CH_3)_2CH-C(=O)-CH_2-$ ,  
 $C_{1-6}$ алкокси $C_{1-6}$ алкіл, де кожний  $C_{1-6}$ алкіл, необов'язково, може бути заміщений однією або двома гідроксигрупами, наприклад,  $-CH_2CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$  або  $-CH_2CHONCH_2OCH_3$ ,  
 $C_{1-6}$ алкокси $C_{1-6}$ алкіл, де кожний  $C_{1-6}$ алкіл, необов'язково, може бути заміщений однією або двома гідроксильними групами або групою  $-O-C(=O)-C_{1-6}$ алкіл, наприклад,  $-CH_2CH(-O-C(=O)CH_3)CH_2OCH_3$ ,  
 55  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^9$ , наприклад,  $-CH_2-C_3H_5$  або  $-CH_2C_5H_9$ ,  
 $C_{1-6}$ алкіл, заміщений циклопропілом, заміщеним групою  $-CH_2OH$ ,  $CH_3CH_2-O-C(=O)-4$ -піперидиніл,

- метил, заміщений 5-ізоксазолілом, який заміщений в 3 положенні групою  $-\text{CH}_3$ , або заміщений 3-ізоксазолілом, який заміщений в 5 положенні групою  $-\text{CH}_3$ ,  
 етил або пропіл, заміщений 4-морфолінілом, метил, заміщений 3-морфолінілом, метил, заміщений 6-морфолінілом,  
 5 етил або пропіл, заміщений 4-морфолінілом, який заміщений в 2 і 6 положеннях групою  $-\text{CH}_3$ ,  
 метил, заміщений 2-морфолінілом, який заміщений в 4 положенні групою  $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ , метил, заміщений 3-морфолінілом, заміщеним в 5 положенні двома  $-\text{CH}_3$ , метил, заміщений 6-морфолінілом, заміщеним в 4 положенні групою  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ , метил, заміщений 6-морфолінілом, заміщеним в 3 положенні групою  $=\text{O}$  і в 4 положенні групою  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ , метил, заміщений 2-морфолінілом, заміщеним в 4 положенні групою  $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ , метил, заміщений 2-тетрагідрофуранілом, 2-діоксоланом, етиленоксидом, 2-фуранілом або 4-тетрагідропіранілом,  
 метил, заміщений 3-оксетанілом, який заміщений в 3 положенні групою  $-\text{CH}_3$ , метил, заміщений 3-оксетанілом, заміщеним в 3 положенні групою  $-\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ ,  
 15 метил, заміщений 3-піридинілом або 2-піразинілом або пропілом, заміщеним 4-піридинілом, метил або пропіл, заміщений 2-піримідинілом,  
 метил, заміщений 3-піридинілом, який заміщений в 6 положенні хлором, або метил, заміщений 2-піридинілом, який заміщений в 6 положенні бромом,  
 пропіл, заміщений 6-піридинілом, заміщеним в 4 положенні групою  $-\text{CH}_3$ , пропіл, заміщений 6-піридинілом, заміщеним в 3 положенні групою  $-\text{OCH}_3$ , метил, заміщений 2-піридинілом, заміщеним в 6 положенні групою  $-\text{OCH}_3$ , метил, заміщений 6-піридинілом, заміщеним в 2 положенні групою  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ , метил, заміщений 6-піридинілом, заміщеним в 2 положенні групою  $-\text{NHCH}_3$ ,  
 20 пропіл, заміщений 2-піримідинілом, заміщеним в 4 положенні групою  $-\text{OCH}_3$ , метил, заміщений 2-піримідинілом, заміщеним в 4 і 6 положеннях групою  $-\text{OCH}_3$ , пропіл, заміщений 2-піримідинілом, заміщеним в 4 положенні групою  $-\text{OH}$ ,  
 25 метил, заміщений 3-піперазинілом,  
 етил, заміщений 1-піперазинілом, який заміщений в 4 положенні 4-піперидинілом, заміщеним в 1 положенні групою  $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$ , етил, заміщений 1-піперазинілом, заміщеним в 4 положенні групою  $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ ,  
 30 етил або пропіл, заміщений 1,2,3,6-тетрагідропіридином,  
 $\text{C}_{1-6}$ алкіл, заміщений азетидинілом,  
 пропіл, заміщений 1-азетидинілом, який заміщений в 3 положенні двома атомами фтору, пропіл, заміщений 1-азетидинілом, який заміщений в 3 положенні одним  $-\text{OH}$ ,  
 35 етил або пропіл, заміщений 1-піролідинілом або 2-піролідинілом,  
 пропіл, заміщений 1-піролідинілом, який заміщений в 3 положенні двома атомами фтору, або пропіл, заміщений 1-піролідинілом, який заміщений в 3 положенні одним атомом фтору,  
 пропіл, заміщений 1-піролідинілом, який заміщений в 2 положенні групою  $-\text{CH}_2\text{Cl}$ ,  
 етил або пропіл, заміщений 1-піролідинілом, який заміщений в 3 положенні групою  $-\text{OH}$ ,  
 40 етил або пропіл, заміщений 1-піролідинілом, який заміщений в 2 положенні  $=\text{O}$ ,  
 пропіл, заміщений 1-піролідинілом, який заміщений в 3 положенні  $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}_3$ ,  
 етил або пропіл, заміщений 1-піролідинілом, який заміщений в 3 положенні  $-\text{NH}_2$ ,  
 етил, заміщений 1-піролідинілом, який заміщений в 3 положенні  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , пропіл, заміщений 1-піролідинілом, який заміщений в 3 положенні  $-\text{NHCH}_3$ ,  
 45 етил або пропіл, заміщений а) 1-піролідинілом, який заміщений в 2 положенні  $-\text{CH}_3$ ; б) 1-піролідинілом, який заміщений в 2 і в 5 положенні  $-\text{CH}_3$ ; або с) 1-піролідинілом, який заміщений в 2 положенні двома  $-\text{CH}_3$ ,  
 етил, заміщений 1-піролідинілом, який заміщений в 2 положенні  $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ,  
 етил або пропіл, заміщений 1-піролідинілом, який заміщений в 2 положенні  $-\text{CH}_2\text{OH}$ , або  
 50 піролідинілом, який заміщений  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$  або  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  
 пропіл, заміщений а) 1-піролідинілом, який заміщений в 3 положенні 1-піперидинілом, або б) 1-піролідинілом, який заміщений в 3 положенні 4-морфолінілом, заміщеним в положеннях 2 і 6 групою  $-\text{CH}_3$ ,  
 етил або пропіл, заміщений 1-піролідинілом, який заміщений в 3 положенні групою  $-\text{CN}$ ,  
 55 пропіл, заміщений 1-піролідинілом, який заміщений в 2 положенні групою  $-\text{CH}_2\text{CN}$ , або етил, заміщений 1-піролідинілом, заміщеним в 2 положенні групою  $-\text{CH}_2\text{CN}$ ,  
 пропіл, заміщений 1-піролідинілом, який заміщений в 2 положенні групою  $-\text{CH}_2\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CF}_3$ ,  
 метил або етил, заміщений а) 2-піролідинілом, який заміщений в 1 положенні групою  
 60  $(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$ , або б) 1-піролідинілом, який заміщений в 2 положенні групою  $\text{CH}_3-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$ ,

- метил, заміщений 3-піролідинілом, заміщеним в 1-положенні 2-піридинілом, заміщеним в 3-положенні групою  $-\text{OCH}_3$ , або метил, заміщений 3-піролідинілом, заміщеним в 1-положенні 2-піримідинілом, заміщеним в 4-положенні групою  $-\text{OCH}_3$ ,
- метил, етил або пропіл, заміщений 4-піперидинілом або 1-піперидинілом,
- 5 етил, заміщений 1-піперидинілом, який заміщений в 4 положенні двома атомами фтору, метил або етил, заміщений а) 1-піперидинілом, який заміщений в 4 положенні одним  $-\text{OH}$ , або б) 4-піперидинілом, який заміщений в 4 положенні одним  $-\text{OH}$ ,
- етил, заміщений 1-піперидинілом, який заміщений в 3 положенні або в 4 положенні групою  $-\text{NH}_2$ ,
- 10 етил, заміщений 1-піперидинілом, який заміщений в 4 положенні групою  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , метил, етил або пропіл, заміщений а) 1-піперидинілом, який заміщений в 2 положенні групою  $-\text{CH}_3$ , б) 1-піперидинілом, який заміщений в 2 і в 6 положенні групою  $-\text{CH}_3$ , с) 4-піперидинілом, який заміщений в 1 положенні групою  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ , d) 4-піперидинілом, який заміщений в 1 положенні групою  $-\text{CH}_3$ , е) 1-піперидинілом, який заміщений в 3 і в 5 положенні групою  $-\text{CH}_3$ ,
- 15 етил, заміщений а) 1-піперидинілом, який заміщений в 4 положенні групою  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ , б) 1-піперидинілом, який заміщений в 4 положенні групою  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ , с) 1-піперидинілом, який заміщений в 4 положенні групою  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,
- етил або пропіл, заміщений 1-піперидинілом, який заміщений в 3 положенні групою  $-\text{CN}$ ,
- 20 метил або етил, заміщений а) 1-піперидинілом, який заміщений в 4 положенні групою  $\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$ , або б) 4-піперидинілом, який заміщений в 1 положенні групою  $(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$ ,
- метил, заміщений 4-піперидинілом, який заміщений в 4 положенні групою  $-\text{OH}$  і в 1 положенні групою  $(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$ ,
- 25 метил, заміщений 4-піперидинілом, який заміщений в 4 положенні групою  $-\text{OCH}_3$  і в 1 положенні групою  $(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$ ,
- метил або етил, заміщений а) 1-піперидинілом, який заміщений в 4 положенні групою  $-\text{OCH}_3$ , або б) 4-піперидинілом, який заміщений в 4 положенні групою  $-\text{OCH}_3$ ,
- пропіл, заміщений 1-піперидинілом, який заміщений в 4 положенні групою  $-\text{CF}_3$ ,
- 30 етил, заміщений 1-піперидинілом, який заміщений в 3 положенні групою  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ , етил або пропіл, заміщений 1-піперидинілом, заміщеним в 2 положенні групою  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ , етил, заміщений 1-піперидинілом, заміщеним в 4 положенні групою  $=\text{O}$ , або пропіл, заміщений 1-піперидинілом, заміщеним в 2 положенні групою  $=\text{O}$ ,
- етил, заміщений 1-піперидинілом, заміщеним в 4 положенні групою  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,
- 35 метил, заміщений 4-піперидинілом, заміщеним в 1-положенні 2-піримідинілом, заміщеним в 4-положенні групою  $-\text{OCH}_3$ ,
- етил, пропіл або бутіл, заміщений ізоіндол-1,3-діоном,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ , заміщений ізоіндоліл-1,3-діоном,
- етил, заміщений 2-окса-6-аза-спіро[3.3]гептаном,
- 40 етил, заміщений 1,4-діокса-8-аза-спіро[4.5]деканом,
- метил, заміщений 2-тіофенілом,
- метил, заміщений 2-тіофенілом, який заміщений в 5 положенні хлором,
- метил, заміщений 4-тіазолілом, який заміщений в 2 положенні групою  $-\text{CH}_3$ ,
- етил або пропіл, заміщений 1-піперазинілом,
- 45 етил, заміщений 1-піперазинілом, який заміщений в 4 положенні групою  $\text{CH}_3-\text{C}(=\text{O})-$ , етил, заміщений 1-піперазинілом, який заміщений в 4 положенні групою  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,
- етил або пропіл, заміщений а) 1-піперазинілом, який заміщений в 3 і 5 положеннях групою  $-\text{CH}_3$ , або б) 1-піперазинілом, який заміщений в 4 положенні групою  $-\text{CH}_3$ ,
- етил, заміщений 1-піперазинілом, який заміщений в 3 положенні групою  $=\text{O}$ ,
- 50 етил, заміщений 1-піперазинілом, який заміщений в 4 положенні групою  $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_3\text{H}_5$ ,
- метил, заміщений 2-піперазинілом, заміщеним в 1 і 4 положенні метилфенілом, де феніл заміщений в 4 положенні групою  $\text{CH}_3\text{O}-$ , етил, заміщений 5-тетразолілом,
- метил, заміщений а) групою 2-(1,3,4-оксадіазоліл), яка заміщена в 5 положенні групою  $-\text{NH}_2$ , або б) групою 2-(1,3,4-оксадіазоліл), яка заміщена в 5 положенні групою  $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,
- 55 метил, етил або пропіл, заміщений 1-піразолілом або 2-імідазолілом, метил, заміщений 3-піразолілом або 5-піразолілом,
- метил, етил або пропіл, заміщений а) 1-імідазолілом, який заміщений в 2 положенні групою  $-\text{CH}_3$ , б) 3-піразолілом, який заміщений в 1 і 5 положеннях групою  $-\text{CH}_3$ , с) 1-імідазолілом, який заміщений в 2 і 5 положеннях групою  $-\text{CH}_3$ , d) 1-імідазолілом, який заміщений в 2 і 4 положеннях групою  $-\text{CH}_3$ , е) 2-імідазолілом, який заміщений в 1 положенні групою  $-\text{CH}_3$ , або f) 2-

- імідазолілом, який заміщений в 1 положенні групою  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ , метил, заміщений 2-імідазолілом, заміщеним в 5 положенні групою  $-\text{CH}_3$ ,  
 етил, заміщений 1-піразолілом, заміщеним в 3 положенні групою  $-\text{CH}_3$   
 метил, заміщений 4-піразолілом, заміщеним в 1 положенні групою  $-\text{CH}_3$ , метил, заміщений  
 5 2-імідазолілом, заміщеним в 3 положенні групою  $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$  і в 5 положенні групою  $-\text{CH}_3$ ,  
 метил, заміщений 5-піразолілом, заміщеним в 2 положенні 2-тетрагідропіраном, або метил,  
 заміщений 3-піразолілом, заміщеним в 1 положенні 2-тетрагідропіраном, метил, заміщений 2-  
 імідазолілом, який заміщений в 1 положенні групою  $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  
 метил, заміщений групою 4-(1,2,3-триазоліл),  
 10 метил, заміщений а) групою 4-(1,2,3-триазоліл), яка заміщена в 1 положенні  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  
 або б) групою 4-(1,2,3-триазоліл), яка заміщена в 2 положенні  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  
 метил, заміщений групою 4-(1,2,3-триазоліл), яка заміщена в 1 положенні  $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  
 етил, заміщений групою 1-(1,2,4-триазоліл),  
 15 етил або пропіл, заміщений групою 1-(1,2,4-триазоліл), заміщеною в 3 положенні групою  $-\text{CH}_3$ ,  
 етил або пропіл, заміщений групою 2-(1,2,4-триазоліл), заміщеною в 3 положенні групою  $-\text{CH}_3$ ,  
 етил або пропіл, заміщений 3-оксазолідинілом, який заміщений в 2 положенні групою  $=\text{O}$ ,  
 20 метил, заміщений 5-оксазолідинілом, заміщеним в 2 положенні групою  $=\text{O}$ ,  
 метил, заміщений 5-оксазолідинілом, заміщеним в 2 положенні групою  $=\text{O}$  і в 3 положенні  
 групою  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  
 пропіл, заміщений 4-тіоморфолінілом, який заміщений в 1 положенні двома  $=\text{O}$  групами,  
 етил, заміщений 1-гомопіперазинілом,  
 25 етил, заміщений гомоморфолінілом,  
 $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ ,  
 метил, заміщений фенілом, який заміщений в 2, 3 або 4 положенні хлором, ціано $\text{C}_{1-6}$ алкіл,  
 наприклад,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$  або  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ ,  
 $\text{C}_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ , наприклад,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  
 30  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CD}_2-\text{CD}_2-\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ ,  
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$  або  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CHF}_2$  або  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{F}$ ,  
 35  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHCH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CF}_3$ ,  
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CHF}_2$ ,  
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CD}_2-\text{CD}_2-\text{CD}_2-\text{NHCH}_2\text{CF}_3$ ,  
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$ ,  
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}_2\text{CH}_3$  або  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  
 40  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$  або  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)\text{CF}_3$  або  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)\text{CF}_3$ ,  
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_3\text{H}_5$ ,  
 45  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{C}(=\text{O})$ -(піперидин-3-іл), де піперидиніл заміщений в 1-положенні групою  $-\text{CH}_3$ ,  
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ ,  
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}_3\text{H}_5$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}_5\text{H}_9$  або  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-(2,2,6,6\text{-тетраметил-піперидин-4-іл})$  -  
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-(\text{піперидин-4-іл})$ , де піперидиніл заміщений в 1 положенні групою  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ ,  
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{C}_3\text{H}_5$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ -(тетрагідрофуран-2-іл),  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ -(піридин-6-іл),  
 50  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})-\text{CF}_3$  або  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})-\text{CF}_3$ ;  
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ,  
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ ,  
 один з  $\text{R}^{10}$  і  $\text{R}^{11}$  являє собою  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ , а інший являє собою  $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ , де феніл заміщений  
 в 4-положенні групою  $-\text{NH}_2$ ,  
 55  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$  або  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ ,  
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-\text{OCH}_3$ ,  
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{OCH}_3$  або  
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CHONCF}_3$ ;  
 60  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOOH}$ .

$C_{1-6}$ алкіл, заміщений гідроксилом і  $-NR^{10}R^{11}$ , наприклад,  $-CH_2CHONCH_2NH_2$ ,  $-CH_2CHONCH_2NHCH_3$  або  $-CH_2CHONCH_2NHCH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CHONCH_2NHCH_2CF_3$ ,  $-CH_2CHONCH_2N(CH(CH_3)_2)-C(=O)CH_2Cl$ ,

5  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений одним або двома атомами галогену і  $-NR^{10}R^{11}$ , наприклад,  $-CH_2CHFCH_2NH_2$ ,

$C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-C(=O)-O-C_{1-6}$ алкіл, наприклад,  $-CH_2-C(=O)-O-CH_2CH_3$  або  $-CH_2CH_2-C(=O)-O-CH_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)C(=O)-O-CH_2CH_3$ ,

$C_{1-6}$ алкіл (наприклад, метил), заміщений групою  $C_{1-6}$ алкоксі $C_{1-6}$ алкіл- $C(=O)-$ , наприклад,  $-CH_2-C(=O)-CH_2OCH_3$ ,

10  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-O-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ , наприклад,  $-CH_2-C(=O)NH_2$ ,  $-CH_2-C(=O)NHCH_3$ ,  $-CH_2C(=O)NHCH(CH_3)_2$  або  $-CH_2CH_2C(=O)NHCH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2-C(=O)-NHCH_2CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-$ (піролідін-1-іл) або  $-CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-$ (імідазол-2-іл),  $-CH_2-C(=O)-NHCH_2CH_2OH$ ,  $-CH_2-C(=O)-NHCH_2CH_2NH_2$ ,  $-CH_2CH_2C(=O)-NHCH_2CF_3$ ,  $-CH_2CH_2C(=O)N(CH_3)-OCH_3$ ,  $-CH_2C(=O)NH-$ (піридин-2-іл), де піридин-2-іл заміщений в 3-положенні групою  $-OCH_3$ ,  $-CH_2C(=O)NH-$ (піридин-6-іл), де піридин-6-іл заміщений в 4-положенні групою  $-CH_3$ , або  $-CH_2C(=O)NH-$ (піримідин-2-іл), де піримідин-2-іл заміщений в 4-положенні групою  $-OCH_3$ ,  $-CH_2C(=O)NH-$ (піридин-3-іл),  $-CH_2C(=O)NH-$ (піридин-6-іл) або  $-CH_2C(=O)NH-$ (піридин-4-іл),

$C_{1-6}$ алкіл, заміщений карбоксиллом, наприклад,  $-CH_2C(=O)OH$  або  $-CH_2CH_2C(=O)OH$ ,

20  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-O-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ , наприклад,  $-CH_2CH_2-O-C(=O)-NHCH_3$ ,

$C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-NR^{12}-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкіл, наприклад,  $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH_3$ ,  $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH(CH_3)_2$  або  $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH_2CH_3$ ,

$C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ , наприклад,  $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-N(CH_3)_2$  або  $-CH_2CH_2CH_2NH-S(=O)_2-N(CH_3)_2$ ,

25  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^9$  і необов'язково заміщеним  $-O-C(=O)-C_{1-6}$ алкілом,  $R^9$  являє собою 1H-піроло[3,2-b]піридиніл, 1-метил-1H-піроло[3,2-b]піридиніл або фуро[3,2-b]піридиніл,

$C_{1-6}$ алкіл, заміщений гідроксилом і  $R^9$ , наприклад

пропіл, заміщений  $-OH$  і 1-піролідинілом,

пропіл, заміщений  $-OH$  і 1-піролідинілом, де 1-піролідиніл заміщений в 3-положенні двома

30 атомами фтору,

пропіл, заміщений  $-OH$  і 1-піролідинілом, де 1-піролідиніл заміщений в 3-положенні ціаногрупою,

пропіл, заміщений  $-OH$  і 4-морфолінілом,

пропіл, заміщений  $-OH$  і 1-піперидинілом,

35 пропіл, заміщений  $-OH$  і 2-(1,2,4-триазоліл)ом, заміщеним в 3-положенні групою  $-CH_3$ ,

пропіл, заміщений  $-OH$  і 1-імідазолілом, заміщеним в 2 положенні групою  $-CH_3$ ,

пропіл, заміщений  $-OH$  і ізоіндол-1,3-діоном,

-  $C_{1-6}$ алкіл  $-C(R^{12})=N-O-R^{12}$ , наприклад,  $-CH_2C(CH_3)=N-O-H$ ,  $-CH_2C(CH_2OCH_3)=N-O-H$  або  $-CH_2C(CH(CH_3)_2)=N-O-H-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ , наприклад,  $-S(=O)_2-N(CH_3)_2$ ,

40  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкіл, наприклад,  $-CH_2CH_2-S(=O)_2-CH_3$ ,

$C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ , наприклад,

$-CH_2C(=O)NH_2$ ,

$-CH_2C(=O)NHCH_3$ ,

$-CH_2C(=O)-NHCH_2CH_2OCH_3$ ,

45  $-CH_2C(=O)-NH-CH_2CH_2-$ (піролідін-1-іл) або  $-CH_2C(=O)-NH-CH_2CH_2-$ (імідазол-2-іл),

$-CH_2C(=O)-NHCH_2CH_2OH$ ,

$-CH_2C(=O)-NHCH_2CH_2NH_2$ ,

$C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-C(=O)-R^9$ , наприклад,  $-CH_2C(=O)-R^9$  і  $R^9$  являє собою 1-піролідиніл,

50  $C_{2-6}$ алкеніл, заміщений групою  $R^9$ , наприклад,  $-CH_2CH=CH-$ (2-піримідиніл),  $-CH_2CH=CH-$ (2-піримідиніл), де 2-піримідиніл заміщений в 4-положенні групою  $-OCH_3$ ,  $-CH_2CH=CH-$ (2-піридиніл), де 2-піридиніл заміщений в 4-положенні групою  $-CH_3$ , або  $-CH_2CH=CH-$ (2-піридиніл), де 2-піридиніл заміщений в 3-положенні групою  $-OCH_3$ ,

$C_{2-6}$ алкініл, заміщений групою  $R^9$ , наприклад

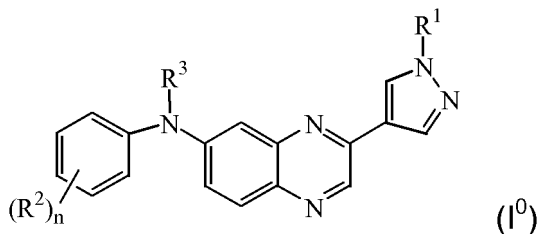
55  $-CH_2-C\equiv C-$ (2-імідазоліл), де 2-імідазоліл заміщений в 1 положенні групою  $-CH_3$ , або  $-CH_2-C\equiv C-$ (5-імідазоліл), де 5-імідазоліл заміщений в 1 положенні групою  $-CH_3$ ,  $-CH_2-C\equiv C-$ (4-піридиніл),  $-CH_2-C\equiv C-$ (3-піридиніл),  $-CH_2-C\equiv C-$ (2-піридиніл),  $-CH_2-C\equiv C-$ (2-піримідиніл),  $-CH_2-C\equiv C-$ (6-піразиніл),  $-CH_2-C\equiv C-$ (6-піридиніл), заміщений в 2 або 4-положенні групою  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2-C\equiv C-$ (4-піридиніл), заміщений в 6-положенні групою  $-OCH_3$ ,  $-CH_2-C\equiv C-$ (2-піридиніл), заміщений в 3

60 або 5-положенні групою  $-OCH_3$ ,

- $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(2\text{-піримідиніл})$ , заміщений в 4 або 6-положенні групою  $-\text{OCH}_3$ ,  
 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(6\text{-піридиніл})$ , заміщений в 2, 4 або 5-положенні групою  $-\text{OCH}_3$ ,  
 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(6\text{-піримідиніл})$ , заміщений в 4-положенні групою  $-\text{OCH}_3$ ,  
 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(5\text{-піразиніл})$ , заміщений в 6-положенні групою  $-\text{OCH}_3$ ,  
5  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(2\text{-піримідиніл})$ , заміщений в 6-положенні групою  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  
 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}\equiv\text{C}-(2\text{-піримідиніл})$ , заміщений в 4-положенні групою  $-\text{OCH}_3$ ,  
 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(2\text{-піримідиніл})$ , заміщений в 4-положенні групою  $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ;  
 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(6\text{-піридиніл})$ , заміщений в 2 або в 4-положенні групою ціано,  
 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(4\text{-піридиніл})$ , заміщений в 5 або в 6-положенні групою ціано;  
10  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(6\text{-піридиніл})$ , заміщений в 2 або в 4-положенні групою  $-\text{NH}_2$ ,  
 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(6\text{-піримідиніл})$ , заміщений в 2-положенні групою  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(2\text{-піридиніл})$ ,  
заміщений в 3-положенні групою  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(3\text{-піразиніл})$ , заміщений в 6-положенні групою  
 $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(6\text{-піридиніл})$ , заміщений в 5-положенні групою  $-\text{NHCH}_3$ ,  
 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(6\text{-піридиніл})$ , заміщений в 3 або 4-положенні групою  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(2\text{-піридиніл})$ ,  
15 заміщений в 3-положенні групою  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(2\text{-піримідиніл})$ , заміщений в 4-положенні  
групою  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(2\text{-піримідиніл})$ , заміщений в 6-положенні групою  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  
 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(6\text{-піримідиніл})$ , заміщений в 2-положенні групою  $-\text{CH}_3$  і в 4-положенні групою  $-\text{NH}_2$ ,  
 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(6\text{-піримідиніл})$ , заміщений в 2-положенні групою  $-\text{NH}_2$  і в 4-положенні групою  $-\text{Cl}$ ,  
20  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(2\text{-піразиніл})$ , заміщений в 3-положенні групою  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(3\text{-піразиніл})$ ,  
заміщений в 5-положенні групою  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(2\text{-піридиніл})$ , заміщений в 3-положенні групою  $-\text{F}$ ,  
 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(5\text{-піридиніл})$ , заміщений в 6-положенні групою  $-\text{Br}$ ;  
 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(6\text{-піридиніл})$ , заміщений в 4-положенні групою  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ ;  
 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(6\text{-піридиніл})$ , заміщений в 5-положенні групою  $\text{CH}_3-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$ ,  
25  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(2\text{-піримідиніл})$ , заміщений в 6-положенні групою  $\text{CH}_3-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$ ;  
 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(2\text{-піридиніл})$ , заміщений в 3-положенні групою  $-\text{CF}_3$ ,  
 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(5\text{-тіазоліл})$ ,  
 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{феніл})$ ,  
 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{феніл})$ , де феніл заміщений в 5-положенні групою  $-\text{OCH}_3$ ,  
30  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(3\text{-азетидиніл})$ , заміщений в 1-положенні групою  $\text{C}(\text{CH}_3)_3-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$  і в 3-положенні  
групою  $-\text{OH}$ ,  
 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(3\text{-азетидиніл})$ , заміщений в 3-положенні групою  $-\text{OH}$ ,  
 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(3\text{-піролідиніл})$ , заміщений в 1-положенні групою  $\text{C}(\text{CH}_3)_3-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$  і в 3-положенні  
групою  $-\text{OH}$ ,  
35  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(3\text{-піролідиніл})$ , заміщений в 3-положенні групою  $-\text{OH}$ ,  
 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(4\text{-піперидиніл})$ ,  
 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(4\text{-піперидиніл})$ , заміщений в 4-положенні групою  $-\text{OH}$ ,  
 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(4\text{-піперидиніл})$ , заміщений в 1-положенні групою  $\text{C}(\text{CH}_3)_3-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$ ,  
 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(4\text{-тетрагідрофураніл})$ , заміщений в 3-положенні групою  $-\text{OH}$ ,  
40  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(4\text{-тетрагідропіраніл})$ , заміщений в 4-положенні групою  $-\text{OH}$ ,  
 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{циклогексил})$ ,  
 $\text{C}_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $\text{R}^9$ ,  $\text{R}^9$  являє собою 6-8-членну зв'язану місточковим зв'язком  
гетероцикліальну групу, наприклад, 2,5-діаза-біцикло[2.2.1]гептаніл, необов'язково заміщений  $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкілом,  
 $\text{C}_{1-6}$ алкілокси $\text{C}_{1-6}$ алкілом, де кожний  $\text{C}_{1-6}$ алкіл, необов'язково, може бути  
45 заміщений однією або двома гідроксильними групами, наприклад,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  
 $\text{C}_{2-6}$ алкеніл, наприклад,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  
 $\text{C}_{2-6}$ алкініл, наприклад,  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$  або  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ ,  
 $\text{C}_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $\text{C}_{1-6}$ алкокси $\text{C}_{1-6}$ алкіл- $\text{C}(=\text{O})-$ , наприклад,  $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  
або  
50  $\text{R}^{13}$ , наприклад, 3-оксетаніл, циклогексаніл, заміщений в 4 положенні групою  $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  
 $\text{C}_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $\text{R}^9$ , де  $\text{R}^9$  являє собою насичений гетероцикліл, заміщений  
групою  $\text{R}^{13}$ , де  $\text{R}^{13}$  являє собою насичений гетероцикліл, який необов'язково є заміщеним,  
наприклад, заміщений групою  $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ алкіл. У одному варіанті втілення  $\text{R}^9$  являє собою  
піперазиніл, заміщений групою  $\text{R}^{13}$ , де  $\text{R}^{13}$  являє собою піперидиніл, заміщений групою  $-\text{C}(=\text{O})-$   
55  $\text{C}_{1-6}$ алкіл.  
 $\text{C}_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $\text{R}^9$ , де  $\text{R}^9$  являє собою насичений гетероцикліл, заміщений  
групою  $\text{R}^{13}$ , де  $\text{R}^{13}$  являє собою насичений гетероцикліл, який необов'язково є заміщеним,  
наприклад, заміщений групою  $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ алкіл. У одному варіанті втілення  $\text{R}^9$  являє собою  
піперазиніл, заміщений групою  $\text{R}^{13}$ , де  $\text{R}^{13}$  являє собою піперидиніл, заміщений групою  $-\text{C}(=\text{O})-$   
60  $\text{C}_{1-6}$ алкіл.



У одному варіанті втілення забезпечується сполука формули (I<sup>0</sup>):



включаючи її будь-яку стереохімічно ізомерну форму, де

n являє собою ціле число, що має значення 0, 1, 2 або 3;

R<sup>1</sup> являє собою водень,

C<sub>1-6</sub>алкіл, наприклад, -CH<sub>3</sub>, -CD<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,

C<sub>2-4</sub>алкеніл, наприклад, -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>,

гідроксіC<sub>1-6</sub>алкіл, наприклад, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH або CH<sub>2</sub>CHOHCH<sub>2</sub>OH,

галогенC<sub>1-6</sub>алкіл, наприклад, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl або CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br,

C<sub>1-6</sub>алкоксіC<sub>1-6</sub>алкіл, де кожний C<sub>1-6</sub>алкіл, необов'язково, може бути заміщений однією або двома гідроксильними групами, наприклад, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>,

C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, наприклад, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> або -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHS(=O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHS(=O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,

C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -C(=O)-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, наприклад, -CH<sub>2</sub>C(=O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>C(=O)NHCH<sub>3</sub> або -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(=O)NHCH<sub>3</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(=O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH або -CH<sub>2</sub>C(=O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>C(=O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> або -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(=O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(=O)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(піролідин-1-іл), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-S(=O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>,

-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкіл, наприклад, -S(=O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>,

-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, наприклад, -S(=O)<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,

C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкіл, наприклад, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(=O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>,

C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -NH-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкіл, наприклад, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHS(=O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>,

R<sup>6</sup>, наприклад, 2-тетрагідропіраніл, 3-азетидиніл, заміщений в 1 положенні групою -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, 4-піперидиніл, заміщений по атому азоту групою (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-O-C(=O)-, 4-піперидиніл, заміщений по атому азоту групою -S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,

C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою R<sup>6</sup>, наприклад, метил або етил, кожний з яких заміщений 4-піперидинілом, 4-піперазинілом, 1-піролідинілом або 4-тетрагідропіранілом; пропіл, заміщений морфолінілом, де морфолініл зв'язаний з пропілом через N гетероатом; метил, етил або пропіл, кожний з яких заміщений 4-піперидинілом, заміщеним по атому азоту групою (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-O-C(=O)-, 4-піперидинілом, заміщеним по атому азоту групою -CH<sub>3</sub>, 4-піперазинілом, заміщений по атому азоту групою (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-O-C(=O)-, 4-піперазинілом, заміщений по атому азоту групою -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, 4-піперазинілом, заміщений по атому азоту групою -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, 1-піперидинілом, заміщеним в 1 положенні групою -OH, 1-піперидинілом, заміщеним в 1 положенні групою -O-CH<sub>3</sub>; метил, заміщений 2-тіофенілом, заміщеним в 5 положенні хлором; метил, заміщений 4-піперидинілом, заміщений по атому азоту групою (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-O-C(=O)- і в 4 положенні групою -OH,

C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -C(=O)-R<sup>6</sup>, наприклад, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C(=O)-(піперазин-4-іл), -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C(=O)-(піперазин-4-іл), заміщений по атому азоту в 1 положенні групою C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-O-C(=O)-, -CH<sub>2</sub>-C(=O)-(піролідин-1-іл), заміщений в 3 положенні групою -OH,

гідроксіC<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою R<sup>6</sup>, наприклад, -CH<sub>2</sub>CHOHCH<sub>2</sub>-, заміщений 1-піперидинілом; або

C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, наприклад, -CH<sub>2</sub>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>;

кожний R<sup>2</sup> незалежно вибраний з

галогену, наприклад, фтору, хлору або бром,

ціано,

C<sub>1-4</sub>алкілу, наприклад, -CH<sub>3</sub>,

C<sub>2-4</sub>алкенілу, наприклад, -CH=CH<sub>2</sub>,

C<sub>1-4</sub>алкокси, наприклад, CH<sub>3</sub>O-, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHO-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O-, CD<sub>3</sub>O-,

гідроксіC<sub>1-4</sub>алкілу, наприклад, -CH<sub>2</sub>OH,

гідроксіC<sub>1-4</sub>алкокси, наприклад, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH,

галогенC<sub>1-4</sub>алкокси, наприклад, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F або CHF<sub>2</sub>O-,

C<sub>1-4</sub>алкоксіC<sub>1-4</sub>алкілу, наприклад, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>,

R<sup>13</sup>, наприклад, 2-діоксоланілу,

- $C_{1-4}$ алкокси, заміщеного групою  $R^{13}$ , наприклад,  $-OCH_2C_3H_5$ ,  
 $-C(=O)-R^{13}$ , наприклад,  $-C(=O)-(1\text{-піролідиніл})$ ,  
 $C_{1-4}$ алкілу, заміщеного групою  $NR^7R^8$ , наприклад,  $-CH_2N(CH_2CH_3)_2$ ,  $-CH_2N(CH_3)_2$  або  $-CH_2N(CH_2CH_3)(CH_3)$ ,
- 5  $C_{1-4}$ алкокси, заміщеного групою  $NR^7R^8$ , наприклад,  $-OCH_2CH_2NH_2$ ,  
 $-NR^7R^8$ , наприклад,  $-NHCH_3$ , або  
 $-C(=O)-NR^7R^8$ ; наприклад,  $-C(=O)-NHCH_3$ ;  
 $R^3$  являє собою
- 10  $C_{1-6}$ алкіл, наприклад,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_3$  або  $-CH_2CH(CH_3)_2$ ,  
 гідроксис $C_{1-6}$ алкіл, наприклад,  $-CH_2CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2CH_2OH$ ,  $-CH_2CHONHCH_3$ ,  
 $CH_2CHONCH_2CH_3$ ,  $-CH_2CHONCH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH_2C(OH)(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CHONCH_2OH$  або  $-CH_2C(CH_3)_2OH$ ,  
 гідроксигалоген $C_{1-6}$ алкіл, наприклад,  $-CH_2CHONHCF_3$ ,  
 галоген $C_{1-6}$ алкіл, наприклад,  $-CH_2CH_2CH_2Cl$  або  $-CH_2CH_2CH_2CH_2Cl$ ,
- 15  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-C(=O)-C_{1-6}$ алкіл, наприклад,  $CH_3-C(=O)-CH_2-$ ,  $(CH_3)_2CH-C(=O)-CH_2-$ ,  
 $C_{1-6}$ алкоксис $C_{1-6}$ алкіл, де кожний  $C_{1-6}$ алкіл, необов'язково, може бути заміщений однієї або двома гідроксигрупами, наприклад,  $-CH_2CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$  або  $-CH_2CHONCH_2OCH_3$ ,  
 $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^9$ , наприклад,
- 20  $-CH_2CH_3$  або  $-CH_2C_5H_9$ ,  
 $C_{1-6}$ алкіл, заміщений циклопропілом, заміщеним групою  $-CH_2OH$  або  $CH_3CH_2-O-C(=O)-$ ,  
 метил, заміщений 5-ізоксазоїлом, який заміщений в 3 положенні групою  $-CH_3$ , або  
 заміщений 3-ізоксазоїлом, який заміщений в 5 положенні групою  $-CH_3$ ,  
 етил або пропіл, заміщений 4-морфолінілом
- 25 етил або пропіл, заміщений 4-морфолінілом, який заміщений в 2 і 6 положеннях групою  $-CH_3$ ,  
 метил, заміщений 2-морфолінілом, який заміщений в 4 положенні групою  $-CH_2-C_6H_5$   
 метил, заміщений 2-тетрагідрофуранілом, 2-діоксоланом, етиленоксидом, 2-фуранілом або 4-тетрагідропіранілом,
- 30 метил, заміщений 3-оксетанілом, який заміщений в 3 положенні групою  $-CH_3$   
 метил, заміщений 3-піридинілом або 2-піразинілом.  
 метил, заміщений 3-піридинілом, який заміщений в 6 положенні хлором, або метил,  
 заміщений 2-піридинілом, який заміщений в 6 положенні бромом,  
 етил, заміщений 1-піперазинілом, який заміщений в 4 положенні 4-піперидинілом,
- 35 заміщеним в 1 положенні групою  $-C(=O)-CH_3$ ,  
 етил або пропіл, заміщений 1,2,3,6-тетрагідропіридином,  
 $C_{1-6}$ алкіл, заміщений азетидинілом,  
 пропіл, заміщений 1-азетидинілом, який заміщений в 3 положенні двома атомами фтору,  
 пропіл, заміщений 1-азетидинілом, який заміщений в 3 положенні одним  $-OH$ ,
- 40 етил або пропіл, заміщений 1-піролідинілом або 2-піролідинілом,  
 пропіл, заміщений 1-піролідинілом, який заміщений в 3 положенні двома атомами фтору,  
 або пропіл, заміщений 1-піролідинілом, який заміщений в 3 положенні одним атомом фтору,  
 пропіл, заміщений 1-піролідинілом, який заміщений в 2 положенні групою  $-CH_2Cl$ ,  
 етил або пропіл, заміщений 1-піролідинілом, який заміщений в 3 положенні групою  $-OH$ ,
- 45 етил або пропіл, заміщений 1-піролідинілом, який заміщений в 2 положенні групою  $=O$ ,  
 пропіл, заміщений 1-піролідинілом, який заміщений в 3 положенні групою  $-S(=O)_2-CH_3$ ,  
 етил або пропіл, заміщений 1-піролідинілом, який заміщений в 3 положенні групою  $-NH_2$ ,  
 етил, заміщений 1-піролідинілом, який заміщений в 3 положенні групою  $-N(CH_3)_2$ , пропіл,  
 заміщений 1-піролідинілом, який заміщений в 3 положенні групою  $-NHCH_3$ ,
- 50 етил або пропіл, заміщений а) 1-піролідинілом, який заміщений в 2 положенні групою  $-CH_3$ ;  
 б) 1-піролідинілом, який заміщений в 2 і в 5 положенні групою  $-CH_3$ ; або с) 1-піролідинілом, який  
 заміщений в 2 положенні двома  $-CH_3$ ,  
 етил, заміщений 1-піролідинілом, який заміщений в 2 положенні групою  $-C(=O)OH$ ,  
 етил або пропіл, заміщений 1-піролідинілом, який заміщений в 2 положенні групою  $-CH_2OH$ ,
- 55 або піролідинілом, який заміщений групою  $-C(CH_3)_2OH$  або  $-CH_2CH_2OH$ ,  
 пропіл, заміщений а) 1-піролідинілом, який заміщений в 3 положенні 1-піперидинілом, або б)  
 1-піролідинілом, який заміщений в 3 положенні 4-морфолінілом, заміщеним в положеннях 2 і 6  
 групою  $-CH_3$ ,  
 етил або пропіл, заміщений 1-піролідинілом, який заміщений в 3 положенні групою  $-CN$ ,
- 60 пропіл, заміщений 1-піролідинілом, який заміщений в 2 положенні групою  $-CH_2CN$ ,

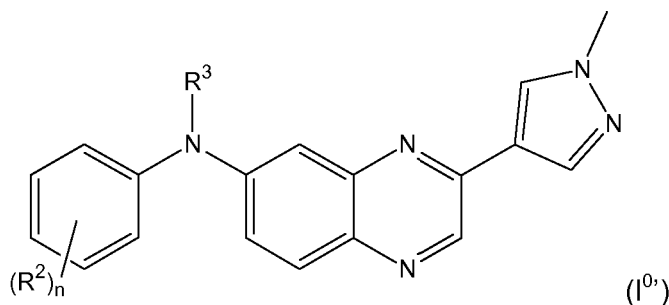
- пропіл, заміщений 1-піролідінілом, який заміщений в 2 положенні групою  $-\text{CH}_2\text{NH-S(=O)}_2-\text{CF}_3$ ,
- метил або етил, заміщений а) 2-піролідінілом, який заміщений в 1 положенні групою  $(\text{CH}_3)_3\text{C-O-C(=O)-}$ , або б) 1-піролідінілом, який заміщений в 2 положенні групою  $\text{CH}_3\text{-O-C(=O)-}$ ,
- 5 метил, етил або пропіл, заміщений 4-піперидинілом або 1-піперидинілом, етил, заміщений 1-піперидинілом, який заміщений в 4 положенні двома атомами фтору, метил або етил, заміщений а) 1-піперидинілом, який заміщений в 4 положенні одним  $-\text{OH}$ , або б) 4-піперидинілом, який заміщений в 4 положенні одним  $-\text{OH}$ ,
- 10 етил, заміщений 1-піперидинілом, який заміщений в 3 положенні або в 4 положенні групою  $-\text{NH}_2$ , етил, заміщений 1-піперидинілом, який заміщений в 4 положенні групою  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , метил, етил або пропіл, заміщений а) 1-піперидинілом, який заміщений в 2 положенні групою  $-\text{CH}_3$ , б) 1-піперидинілом, який заміщений в 2 і в 6 положенні групою  $-\text{CH}_3$ , с) 4-піперидинілом, який заміщений в 1 положенні групою  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ , d) 4-піперидинілом, який заміщений в 1 положенні групою  $-\text{CH}_3$ , е) 1-піперидинілом, який заміщений в 3 і в 5 положенні групою  $-\text{CH}_3$ ,
- 15 етил, заміщений а) 1-піперидинілом, який заміщений в 4 положенні групою  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ , б) 1-піперидинілом, який заміщений в 4 положенні групою  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ , с) 1-піперидинілом, який заміщений в 4 положенні групою  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,
- 20 етил або пропіл, заміщений 1-піперидинілом, який заміщений в 3 положенні групою  $-\text{CN}$ , метил або етил, заміщений а) 1-піперидинілом, який заміщений в 4 положенні групою  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-O-C(=O)-}$ , або б) 4-піперидинілом, який заміщений в 1 положенні групою  $(\text{CH}_3)_3\text{C-O-C(=O)-}$ ,
- 25 метил, заміщений 4-піперидинілом, який заміщений в 4 положенні групою  $-\text{OH}$  і в 1 положенні групою  $(\text{CH}_3)_3\text{C-O-C(=O)-}$ , метил, заміщений 4-піперидинілом, який заміщений в 4 положенні групою  $-\text{OCH}_3$  і в 1 положенні групою  $(\text{CH}_3)_3\text{C-O-C(=O)-}$ ,
- 30 метил або етил, заміщений а) 1-піперидинілом, який заміщений в 4 положенні групою  $-\text{OCH}_3$ , або б) 4-піперидинілом, який заміщений в 4 положенні групою  $-\text{OCH}_3$ , пропіл, заміщений 1-піперидинілом, який заміщений в 4 положенні групою  $-\text{CF}_3$ , етил, заміщений 1-піперидинілом, який заміщений в 3 положенні групою  $-\text{C(=O)-NH}_2$ , етил, пропіл або бутіл, заміщений ізоіндол-1,3-діоном, етил, заміщений 2-окса-6-аза-спіро[3.3]гептаном, етил, заміщений 1,4-діокса-8-аза-спіро[4.5]деканом,
- 35 метил, заміщений 2-тіофенілом, метил, заміщений 2-тіофенілом, який заміщений в 5 положенні хлором, метил, заміщений 4-тіазолілом, який заміщений в 2 положенні групою  $-\text{CH}_3$ , етил або пропіл, заміщений 1-піперазинілом,
- 40 етил, заміщений 1-піперазинілом, який заміщений в 4 положенні групою  $\text{CH}_3\text{-C(=O)-}$ , етил, заміщений 1-піперазинілом, який заміщений в 4 положенні групою  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ , етил або пропіл, заміщений а) 1-піперазинілом, який заміщений в 3 і в 5 положеннях групою  $-\text{CH}_3$ , або б) 1-піперазинілом, який заміщений в 4 положенні групою  $-\text{CH}_3$ , етил, заміщений 1-піперазинілом, який заміщений в 3 положенні групою  $=\text{O}$ , етил, заміщений 1-піперазинілом, який заміщений в 4 положенні групою  $-\text{C(=O)-C}_3\text{H}_5$ ,
- 45 етил, заміщений 5-тетразолілом, метил, заміщений а) 2-(1,3,4-оксадіазолі)ом, який заміщений в 5 положенні групою  $-\text{NH}_2$ , або б) 2-(1,3,4-оксадіазолі)ом, який заміщений в 5 положенні групою  $-\text{NH-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ , метил, етил або пропіл, заміщений 1-піразолілом або 2-імідазолілом, метил, етил або пропіл, заміщений а) 1-імідазолілом, який заміщений в 2 положенні групою  $-\text{CH}_3$ , б) 3-піразолілом, який заміщений в 1 і в 5 положеннях групою  $-\text{CH}_3$ , с) 1-імідазолілом, який заміщений в 2 і в 5 положеннях групою  $-\text{CH}_3$ , d) 1-імідазолілом, який заміщений в 2 і в 4 положеннях групою  $-\text{CH}_3$ , е) 2-імідазолілом, який заміщений в 1 положенні групою  $-\text{CH}_3$ , або f) 2-імідазолілом, який заміщений в 1 положенні групою  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,
- 50 метил, заміщений 2-імідазолілом, який заміщений в 1 положенні групою  $-\text{S(=O)}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$ , метил, заміщений групою 4-(1,2,3-триазолі), метил, заміщений групою а) 4-(1,2,3-триазолі), який заміщений в 1 положенні групою  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ , або б) 4-(1,2,3-триазолі), який заміщений в 2 положенні групою  $-\text{CH}_2\text{OH}$ , метил, заміщений групою 4-(1,2,3-триазолі), який заміщений в 1 положенні групою  $-\text{CH}_2\text{C(=O)-OCH}_2\text{CH}_3$ ,
- 60 етил або пропіл, заміщений 3-оксазолідинілом, який заміщений в 2 положенні групою  $=\text{O}$ ,

пропіл, заміщений 4-тіоморфолінілом, який заміщений в 1 положенні двома =O групами,  
етил, заміщений 1-гомопіперазинілом,  
-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>,

метил, заміщений фенілом, який заміщений в 2, 3 або 4 положенні хлором,

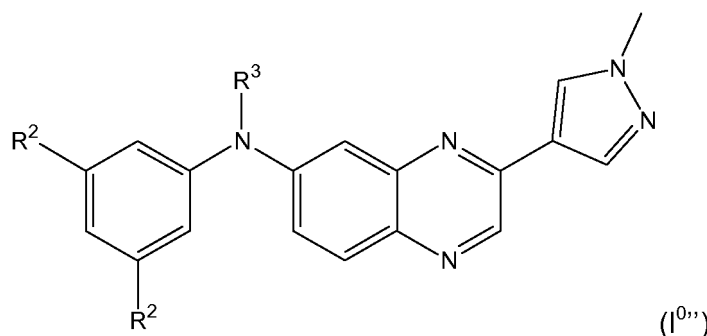
- 5 С<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, наприклад, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> або -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> або -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub> або -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-C(=O)-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-S(=O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-S(=O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-S(=O)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> або -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-S(=O)<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-S(=O)<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> або -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-S(=O)<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-C(=O)-C(OH)(CH<sub>3</sub>)CF<sub>3</sub> або -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-C(=O)-C(OH)(CH<sub>3</sub>)CF<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-C(=O)-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-C(=O)-(піперидин-3-іл), де піперидиніл заміщений в 1 положенні групою -CH<sub>3</sub>; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHC<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHC<sub>5</sub>H<sub>9</sub> або -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-(2,2,6,6-тетраметил-піперидин-4-іл), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>-(тетрагідрофуран-2-іл), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHC(=O)-CF<sub>3</sub> або -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHC(=O)-CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-(піперидин-4-іл), де піперидиніл заміщений в 1 положенні групою -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,  
С<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений гідроксилом і -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, наприклад, -CH<sub>2</sub>CHОНCH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CHОНCH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub> або -CH<sub>2</sub>CHОНCH<sub>2</sub>NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CHОНCH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>,  
20 С<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений одним або двома атомами галогену і -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, наприклад, -CH<sub>2</sub>CHFCH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,  
С<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -C(=O)-O-С<sub>1-6</sub>алкіл, наприклад, CH<sub>2</sub>-C(=O)-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> або -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(=O)-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  
С<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -O-C(=O)-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, наприклад, -CH<sub>2</sub>-C(=O)NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(=O)NHCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(=O)-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(=O)-NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-(піролідін-1-іл) або -CH<sub>2</sub>-C(=O)-NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-(імідазол-2-іл), -CH<sub>2</sub>-C(=O)-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>-C(=O)-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,  
С<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений карбоксилом, наприклад, -CH<sub>2</sub>C(=O)OH або -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(=O)OH,  
С<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -O-C(=O)-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, наприклад, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-C(=O)-NHCH<sub>3</sub>,  
С<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -NR<sup>12</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-С<sub>1-6</sub>алкіл, наприклад, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-S(=O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-S(=O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-S(=O)<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> або -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-S(=O)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  
30 С<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -NR<sup>12</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, наприклад, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-S(=O)<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> або -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-S(=O)<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  
С<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений гідроксилом і R<sup>9</sup>, наприклад,  
пропіл, заміщений -ОН і 1-піролідінілом,  
35 пропіл, заміщений -ОН і 1-піролідінілом, де 1-піролідініл заміщений в 3 положенні двома атомами фтору,  
пропіл, заміщений -ОН і 1-піролідінілом, де 1-піролідініл заміщений в 3 положенні ціаногрупою,  
пропіл, заміщений -ОН і 4-морфолінілом,  
40 пропіл, заміщений -ОН і 1-піперидинілом,  
пропіл, заміщений -ОН і ізоіндол-1,3-діоном,  
- С<sub>1-6</sub>алкіл-C(R<sup>12</sup>)=N-O-R<sup>12</sup>, наприклад, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)=N-O-H, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)=N-O-H або -CH<sub>2</sub>C(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)=N-O-H  
С<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -C(=O)-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, наприклад,  
45 -CH<sub>2</sub>C(=O)NH<sub>2</sub>,  
-CH<sub>2</sub>C(=O)NHCH<sub>3</sub>,  
-CH<sub>2</sub>C(=O)-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>,  
-CH<sub>2</sub>C(=O)-NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-(піролідін-1-іл) або -CH<sub>2</sub>C(=O)-NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-(імідазол-2-іл), -CH<sub>2</sub>C(=O)-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>C(=O)-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,  
50 С<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -C(=O)-R<sup>9</sup>, наприклад, -CH<sub>2</sub>C(=O)-R<sup>9</sup>, і R<sup>9</sup> являє собою 1-піролідініл,  
С<sub>2-6</sub>алкініл, заміщений групою R<sup>9</sup>, наприклад, -CH<sub>2</sub>-C≡C-(2-імідазоліл), де 2-імідазоліл заміщений в 1 положенні групою -CH<sub>3</sub>, або -CH<sub>2</sub>-C≡C-(5-імідазоліл), де 5-імідазоліл заміщений в 1 положенні групою -CH<sub>3</sub>,  
55 С<sub>2-6</sub>алкеніл, наприклад, -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>,  
С<sub>2-6</sub>алкініл, наприклад, -CH<sub>2</sub>-C=C-H,  
С<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою С<sub>1-6</sub>алкоксіС<sub>1-6</sub>алкіл-C(=O)- наприклад, -CH<sub>2</sub>-C(=O)-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> або R<sup>13</sup>.

У одному варіанті втілення сполука формули (I) або формули (I<sup>0</sup>) являє собою сполуку формули (I<sup>0'</sup>):



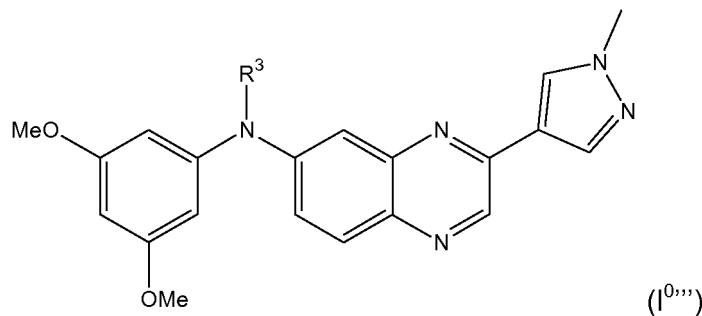
- 5 включаючи її будь-яку стереохімічно ізомерну форму;  
і її N-оксид, її фармацевтично прийнятну сіль або її сольват,  
де n, R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup> мають значення, визначені в даній заявці.

У одному варіанті втілення сполука формули (I) або формули (I<sup>0</sup>) являє собою сполуку формули (I<sup>0''</sup>):



- 10 включаючи її будь-яку стереохімічно ізомерну форму;  
і її N-оксид, її фармацевтично прийнятну сіль або її сольват,  
де R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup> мають значення, визначені в даній заявці.

У одному варіанті втілення сполука формули (I) або формули (I<sup>0</sup>) являє собою сполуку формули (I<sup>0'''</sup>):



15

- включаючи її будь-яку стереохімічно ізомерну форму;  
і її N-оксид, її фармацевтично прийнятну сіль або її сольват,  
де R<sup>3</sup> має значення, визначене в даній заявці.

- 20 У одному варіанті втілення забезпечується сполука формули (I<sup>0'''</sup>), де R<sup>3</sup> має значення, визначена в будь-якому з варіантів втілення, описаних вище, зокрема, визначена на сторінках з 86 рядок 20 по 92 рядок 17.

- 25 У одному варіанті втілення сполука формули (I) являє собою сполуку, де один R<sup>1a</sup> вибраний з водню, C<sub>1-4</sub>алкілу, гідроксіC<sub>1-4</sub>алкілу, C<sub>1-4</sub>алкілу, заміщеного групою аміно або моно- або ді(C<sub>1-4</sub>алкіл)аміно або -NH(C<sub>3-8</sub>циклоалкіл), ціаноC<sub>1-4</sub>алкілу, C<sub>1-4</sub>алкоксіC<sub>1-4</sub>алкілу і C<sub>1-4</sub>алкілу, заміщеного одним або декількома атомами фтору; а інший R<sup>1a</sup> вибраний з C<sub>1-4</sub>алкілу, гідроксіC<sub>1-4</sub>алкілу, C<sub>1-4</sub>алкілу, заміщеного групою аміно або моно- або ді(C<sub>1-4</sub>алкіл)аміно або -NH(C<sub>3-8</sub>циклоалкіл), ціаноC<sub>1-4</sub>алкілу, C<sub>1-4</sub>алкоксіC<sub>1-4</sub>алкілу і C<sub>1-4</sub>алкілу, заміщеного одним або декількома атомами фтору; і де n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup> мають значення, визначені в даній заявці.

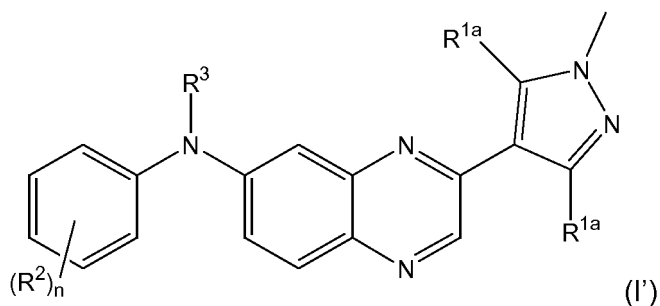
У одному варіанті втілення сполука формули (I) являє собою сполуку, де кожний  $R^{1a}$  незалежно вибраний з  $C_{1-4}$ алкілу, гідроксі $C_{1-4}$ алкілу,  $C_{1-4}$ алкілу, заміщеного групою аміно або моно- або ді( $C_{1-4}$ алкіл)аміно або  $-NH(C_{3-8}$ циклоалкіл), ціано $C_{1-4}$ алкілу,  $C_{1-4}$ алкоксі $C_{1-4}$ алкілу і  $C_{1-4}$ алкілу, заміщеного одним або декількома атомами фтору; а інший  $R^{1a}$  вибраний з  $C_{1-4}$ алкілу, гідроксі $C_{1-4}$ алкілу,  $C_{1-4}$ алкілу, заміщеного групою аміно або моно- або ді( $C_{1-4}$ алкіл)аміно або  $-NH(C_{3-8}$ циклоалкіл), ціано $C_{1-4}$ алкілу,  $C_{1-4}$ алкоксі $C_{1-4}$ алкілу і  $C_{1-4}$ алкілу, заміщеного одним або декількома атомами фтору; і де  $n$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  і  $R^3$  мають значення, визначені в даній заявці.

У одному варіанті втілення сполука формули (I) являє собою сполуку, де кожний  $R^{1a}$  являє собою водень; і де  $n$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  і  $R^3$  мають значення, визначені в даній заявці.

У одному варіанті втілення, кожна алкільна група у визначенні  $R^3$  являє собою  $C_{1-4}$ алкільну групу.

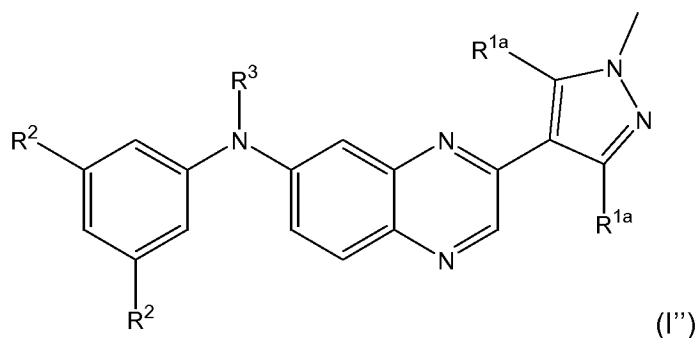
У одному варіанті втілення, кожна алкільна група у визначенні  $R^3$  являє собою лінійну  $C_{1-6}$ алкільну групу, зокрема, лінійну  $C_{1-4}$ алкільну групу.

У одному варіанті втілення сполука формули (I) являє собою сполуку формули (I'):



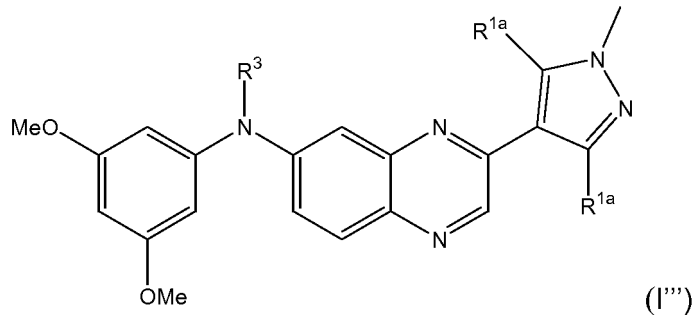
включаючи її будь-яку стереохімічно ізомерну форму;  
і її N-оксид, її фармацевтично прийнятну сіль або її сольват,  
де  $n$ ,  $R^{1a}$ ,  $R^2$  і  $R^3$  мають значення, визначені в даній заявці.

У одному варіанті втілення сполука формули (I) являє собою сполуку формули (I''):



включаючи її будь-яку стереохімічно ізомерну форму;  
і її N-оксид, її фармацевтично прийнятну сіль або її сольват,  
де  $R^{1a}$ ,  $R^2$  і  $R^3$  мають значення, визначені в даній заявці.

У одному варіанті втілення сполука формули (I) являє собою сполуку формули (I'''):



включаючи її будь-яку стереохімічно ізомерну форму;  
і її N-оксид, її фармацевтично прийнятну сіль або її сольват,  
де  $R^{1a}$  і  $R^3$  має значення, визначене в даній заявці.

У одному варіанті втілення забезпечується сполука формули (I), (I'), (I''), (I'''), (I<sup>0</sup>), (I<sup>0n</sup>), (I<sup>0m</sup>) або (I<sup>0nm</sup>), де кожна алкільна група у визначенні  $R^3$  являє собою лінійну  $C_{1-6}$ алкільну групу. У

одному варіанті втілення забезпечується сполука формули (I), (I'), (I''), (I'''), (I<sup>0</sup>), (I<sup>0'</sup>), (I<sup>0''</sup>) або (I<sup>0'''</sup>), де кожна алкільна група у визначенні R<sup>3</sup> являє собою C<sub>1-4</sub>алкільну групу В одному варіанті втілення забезпечується сполука формули (I), (I'), (I''), (I'''), (I<sup>0</sup>), (I<sup>0'</sup>), (I<sup>0''</sup>) або (I<sup>0'''</sup>), де кожна алкільна група у визначенні R<sup>3</sup> являє собою лінійну C<sub>1-4</sub>алкільну групу.

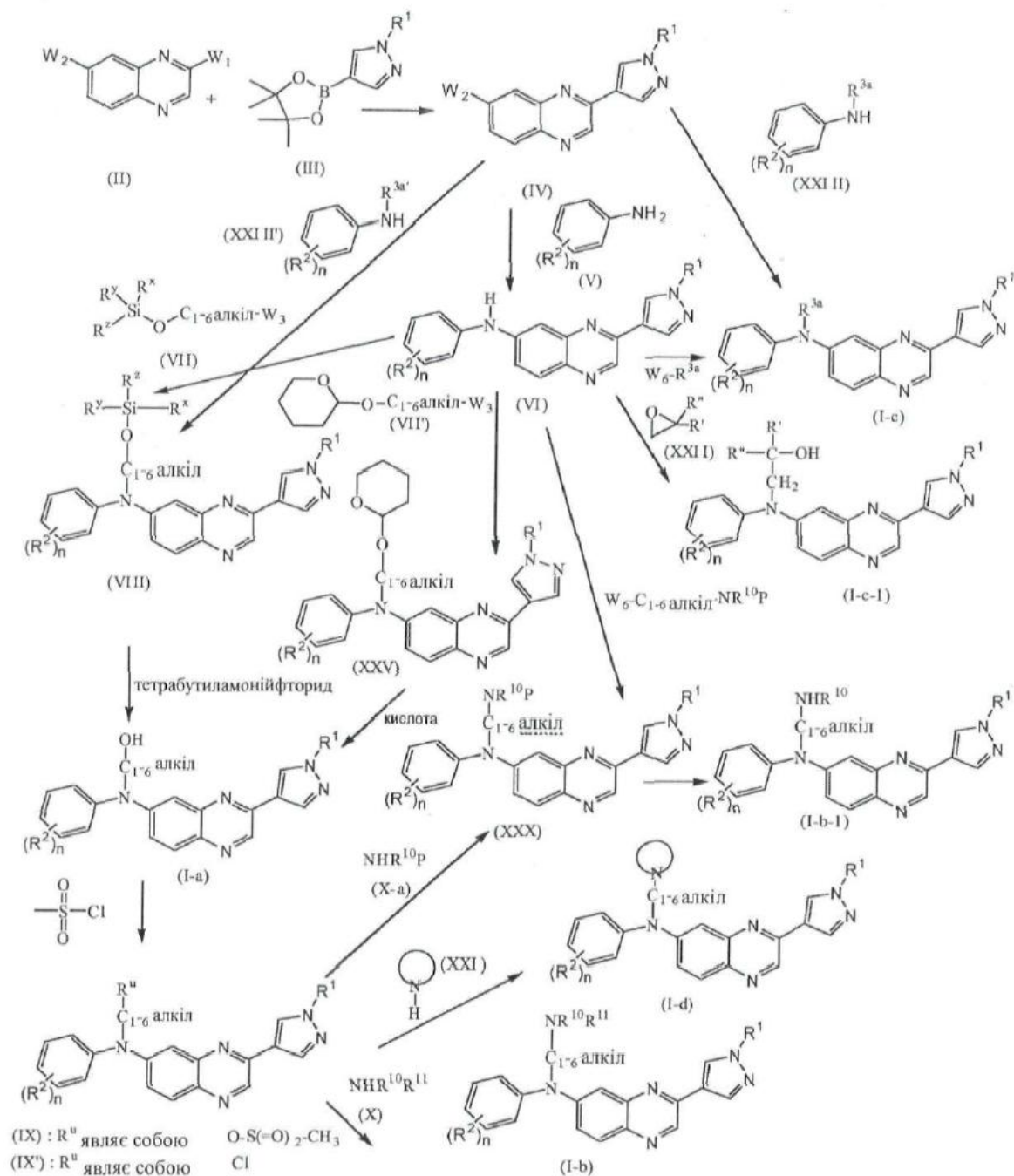
5 Щоб уникнути які-небудь сумнівів, повинно бути зрозумілим, що кожна загальна і конкретна перевага, варіант втілення і приклад для одного замісника можна використовувати в сполученні з кожною загальною і конкретною перевагою, варіантом втілення і прикладом для одного або декількох, переважно всіх інших замісників, визначених в даній заявці, і що всі такі варіанти втілення охоплюються даною заявкою.

10 Способи отримання сполук формули (I)

У цьому розділі, як і у всіх інших розділах даної заявки, якщо в контексті не вказане інше, посилання на формулу (I) також включають всі інші підгрупи і приклади, визначені в даній заявці.

15 Як правило, сполуки формули (I) можна отримати відповідно до наступної Схеми реакцій 1.

Схема 1



На схемі 1, проміжну сполуку формули (IV) отримують шляхом взаємодії проміжної сполуки формули (II), де  $W_1$  і  $W_2$ , кожний незалежно, являють собою прийнятну групу, яка видаляється,

5    таку як, наприклад, галоген, наприклад, хлор або бром і подібні, з проміжною сполукою формули (III) в присутності відповідного каталізатора, такого як, наприклад, тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) або ацетат паладію (II), прийнятної основи, такої як, наприклад, карбонат натрію, прийнятного ліганду, такого як, наприклад, трифенілфосфін, і прийнятного розчинника або суміші розчинників, такого як, наприклад, етиленгліколь-диметилловий ефір і вода. Проміжну сполуку формули (II), де  $W_1$  являє собою хлор і  $W_2$  являє собою бром, можна отримати шляхом взаємодії 7-бром-2(1H)-хіноксалінону з оксихлоридом фосфору або, альтернативно, з тіонілхлоридом і N, N-диметилформамідом у прийнятному розчиннику, такому як, наприклад, толуол. Проміжну сполуку формули (IV) також можна отримати шляхом взаємодії 7-бром-2-(1H-піразол-4-іл)хіноксаліну з проміжною сполукою  $W_{10}$ -

10



$R^1$ , де  $W_{10}$  являє собою прийнятну групу, яка видаляється, таку як, наприклад, галоген, наприклад, бром і подібні. Проміжну сполуку формули (IV), де  $R^1$  замісник містить прийнятну захисну групу, можна отримати відповідно до такого ж протоколу, але в якому 7-бром-2-(1H-піразол-4-іл)хіноксалін піддають взаємодії з проміжною сполукою  $W_{10}-R^1-P$ , де P являє собою прийнятну захисну групу, таку як, наприклад,  $-C(=O)-O-C(CH_3)_3$ . Проміжну сполуку формули (IV) потім піддають подальшій взаємодії на наступній стадії з проміжною сполукою формули (V) в присутності відповідного каталізатора, такого як, наприклад, ацетат паладію (II), прийнятної основи, такої як трет-бутоксид натрію або  $Cs_2CO_3$ , прийнятного ліганду, такого як, наприклад, 1,1'-[1,1'-бінафталін]-2,2'-діілбіс[1,1-дифенілфосфін], і прийнятного розчинника або суміші розчинників, такого як, наприклад, діоксан або етиленгліколь-диметиловий ефір і вода, з отриманням проміжної сполуки формули (VI). Вказану проміжну сполуку формули (VI) потім можна піддати взаємодії з проміжною сполукою формули (VII), де  $W_3$  являє собою прийнятну групу, яка видаляється, таку як, наприклад, галоген, наприклад, бром, і де  $R^x$  і  $R^y$  являють собою  $C_{1-4}$ алкіл і  $R^z$  являють собою  $C_{1-4}$ алкіл або феніл, наприклад,  $R^x$  і  $R^y$  являють собою  $CH_3$  і  $R^z$  являє собою  $C(CH_3)_3$  або феніл, в присутності прийнятної основи, такої як, наприклад, гідрид натрію, і прийнятного розчинника, такого як, наприклад, N, N-диметилформамід або N, N-диметилацетамід, з отриманням проміжної сполуки формули (VIII). Проміжні сполуки формули (VIII) або проміжні сполуки формули (VIII), де  $R^1$  замісник містить прийнятну захисну групу, також можна отримати шляхом взаємодії проміжної сполуки формули (IV) або проміжної сполуки формули (IV), де  $R^1$  замісник містить прийнятну захисну групу, з проміжною сполукою формули (XXIII'), де  $R^{3a}$  являє собою  $-C_{1-6}$ алкіл- $O-Si(R^x)(R^y)(R^z)$ , в присутності відповідного каталізатора, такого як, наприклад, ацетат паладію (II), прийнятного ліганду, такого як, наприклад, рацемічний -2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил, прийнятної основи, такої як, наприклад,  $Cs_2CO_3$ , і прийнятного розчинника, такого як, наприклад, 1,2-диметоксіетан. Проміжні сполуки формули (VIII) можна перетворити в сполуку формули (I), де  $R^3$  являє собою  $-C_{1-6}$ алкіл-OH, при цьому вказані сполуки представлені формулою (I-a), або сполуки формули (I-a), де  $R^1$  замісник містить прийнятну захисну групу, шляхом взаємодії з тетрабутиламоніфторидом в присутності прийнятного розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран. Реакцію такого типу також можна здійснити в присутності прийнятної кислоти, такої як, наприклад, оцтова кислота або HCl, і прийнятного розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран або діоксан. Альтернативно, проміжну сполуку формули (VI) можна піддати взаємодії з проміжною сполукою формули (VII'), де  $W_3$  являє собою прийнятну групу, яка видаляється, таку як, наприклад, галоген, наприклад, бром і подібні, в присутності прийнятної основи, такої як, наприклад, гідрид натрію, і прийнятного розчинника, такого як, наприклад, N, N-диметилформамід або N, N-диметилацетамід, з отриманням проміжної сполуки формули (XXV), яку потім можна піддати процедурі видалення захисту в присутності прийнятної кислоти, такої як, наприклад, HCl, і прийнятного розчинника, такого як, наприклад, спирт, наприклад, метанол або ізопропанол, з отриманням сполуки формули (I-a). Сполуки формули (I-a) або сполуки формули (I-a), де  $R^1$  замісник містить прийнятну захисну групу, можна піддати взаємодії з метансульфонілхлоридом в присутності прийнятної основи, такої як, наприклад, триетиламін, діізопропілетанамін або N, N-диметил-4-амінопіридин, і прийнятного розчинника, такого як, наприклад, дихлорметан або тетрагідрофуран, з отриманням проміжної сполуки формули (IX) (мезилатне похідне) або проміжної сполуки формули (IX') (хлоридне похідне) або проміжних сполук формули (IX) або (IX'), де  $R^1$  замісник містить прийнятну захисну групу. Проміжні сполуки формули (IX) або (IX') потім можна піддати взаємодії з проміжною сполукою формули (X) з отриманням сполуки формули (I), де  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $NR^{10}R^{11}$ , при цьому вказані сполуки представлені формулою (I-b), або сполук формули (I-b), де  $R^1$  замісник містить прийнятну захисну групу. Цю реакцію можна здійснити необов'язково в присутності прийнятної основи, такої як, наприклад, триетиламін,  $Na_2CO_3$ ,  $Na_2CO_3$  або гідрид натрію, і необов'язково прийнятного розчинника, такого як, наприклад, ацетонітрил, тетрагідрофуран, діоксан, N, N-диметилформамід, 1-метил-піролідінон, відповідного спирту, наприклад, 1-бутанолу і подібних. Реакцію такого типу також можна здійснити з відповідною сіллю проміжної сполуки формули (X), наприклад, HCl сіллю проміжної сполуки формули (X), або можна здійснити в присутності йодиду калію. Таким шляхом можуть бути отримані сполуки, де  $R^3$  являє собою йодо $C_{1-6}$ алкіл. Сполуки формули (I-b), де  $R^1$  замісник містить прийнятну захисну групу можна перетворити в сполуку формули (I-b) шляхом взаємодії з відповідною кислотою, такою як, наприклад, трифтороцтова кислота, в присутності прийнятного розчинника, такого як, наприклад, дихлорметан.

Проміжні сполуки формули (IX) також можна піддати взаємодії з відповідним азотовмісним кільцем, що охоплюється визначенням  $R^9$ , при цьому вказане кільце представлене формулою

(XXI), або відповідною сіллю проміжної сполуки формули (XXI), в присутності прийнятного розчинника, такого як, наприклад, ацетонітрил, 1-метил-2-піролідинон або спирт, наприклад, 1-бутанол, необов'язково в присутності йодиду калію або прийнятної основи, такої як, наприклад,  $K_2CO_3$ ,  $Na_2CO_3$  або триетиламін, з отриманням сполуки формули (I-d). Проміжні сполуки формули (IX) також можуть взаємодіяти з проміжною сполукою формули (X-a), де Р являє собою прийнятну захисну групу, таку як, наприклад,  $-C(=O)-O-C(CH_3)_3$ , в присутності прийнятної основи, такої як, наприклад, гідрид натрію, і прийнятного розчинника, такого як, наприклад, диметилацетамід, з отриманням проміжної сполуки формули (XXX), яку можна піддати процедурі видалення захисту для отримання сполуки формули (I-b-1) в присутності прийнятної кислоти, такої як, наприклад,  $HCl$  або трифтороцтова кислота, і прийнятного розчинника, такого як, наприклад, дихлорметан або спирт, наприклад, метанол. Проміжні сполуки формули (XXX) також можна отримати шляхом взаємодії проміжної сполуки формули (VI) з проміжною сполукою формули  $W_6-C_{1-6}$ алкіл- $NR^{10}P$ , де  $W_6$  являє собою прийнятну групу, яка видалється, таку як, наприклад, галоген, наприклад, бром і подібні, або  $-O-S(=O)_2-CH_3$ , і Р має значення, визначене вище, в присутності прийнятної основи, такої як, наприклад, гідрид натрію, і прийнятного розчинника, наприклад, N, N-диметилформамід або N, N-диметилацетамід. Альтернативно, сполуки формули (1-d) або (1-b-1) також можна отримати шляхом взаємодії, відповідно, проміжної сполуки формули (VI) з проміжною сполукою формули  $W_6-C_{1-6}$ алкіл-Нцикл або  $W_6-C_{1-6}$ алкіл- $NHR^{10}$ , де  $W_6$  має значення, визначене вище.

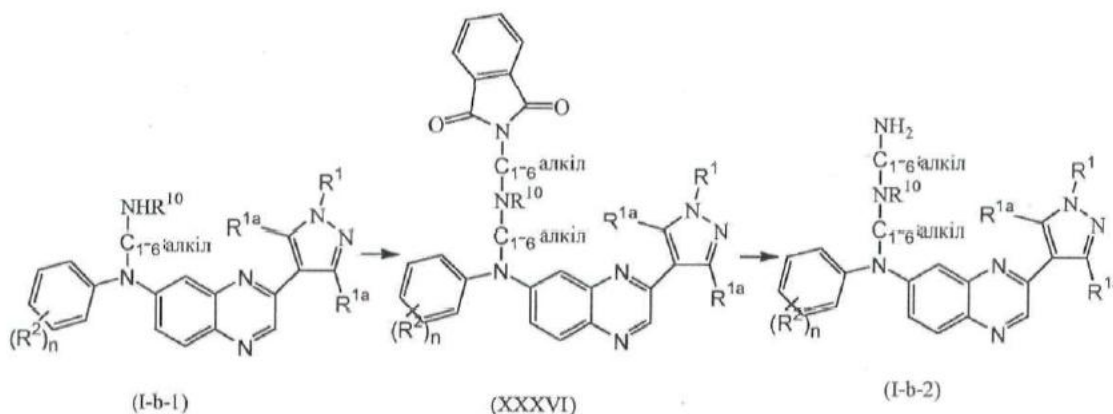
Проміжні сполуки формули (VI) можна піддати взаємодії з  $W_6-R^{3a}$ , де  $W_6$  являє собою прийнятну групу, яка видалється, таку як, наприклад, галоген, наприклад, бром і подібні, або  $-O-S(=O)_2-CH_3$ , і  $R^{3a}$  являє собою необов'язково заміщений  $C_{1-6}$ алкіл, такий як, наприклад,  $-CH_2-C_3H_5$ , в присутності прийнятної основи, такої як, наприклад, гідрид натрію або  $Cs_2CO_3$ , і прийнятного розчинника, такого як, наприклад, N, N-диметилформамід, N, N-диметилацетамід або ацетонітрил, з отриманням сполуки формули (I-c). Таким чином, сполуку формули (I-c), де  $R^3$  являє собою  $-S(=O)_2-N(CH_3)_2$ , також можна отримати шляхом взаємодії проміжної сполуки формули (VI) з диметилсульфамінохлоридом в присутності прийнятної основи, такої як, наприклад,  $NaNH_2$ , і прийнятного розчинника, такого як, наприклад, N, N-диметилформамід.

Сполука формули (I-c), де  $R^{3a}$  являє собою  $-CH_2-C(OH)(R')(R'')$ , де  $R'$  являє собою необов'язково заміщений  $C_{1-6}$ алкіл, і  $R''$  являє собою водень або необов'язково заміщений  $C_{1-4}$ алкіл, при цьому вказані сполуки, представлені формулою (I-c-1), можна отримати шляхом взаємодії проміжної сполуки формули (VI) з проміжною сполукою формули (XXII) в присутності прийнятної основи, такої як, наприклад, гідрид натрію,  $Cs_2CO_3$  або гідроксид калію, і прийнятного розчинника, такого як, наприклад, N, N-диметилформамід, N, N-диметилацетамід, ацетонітрил або вода.

Проміжні сполуки формули (IV) також можуть взаємодіяти з проміжною сполукою формули (XXIII) в присутності відповідного каталізатора, такого як, наприклад, ацетат паладію (II) або тріс(добензиліденацетон)дипаладій (0), прийнятної основи, такої як, наприклад, трет-бутоксид натрію, прийнятного ліганду, такого як, наприклад, 1,1'-[1,1'-бінафталін]-2,2'-діілбіс[1,1-дифенілфосфін] або 2-дициклогексилфосфіно-2'-(N, N-диметиламіно)біфеніл, і прийнятного розчинника, такого як, наприклад, діоксан, з отриманням сполуки формули (I-c).

Сполуки формули (I-b), де  $R^{11}$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою аміно, які представлені формулою (I-b-2), також можна отримати відповідно до наступної Схеми реакцій 1A.

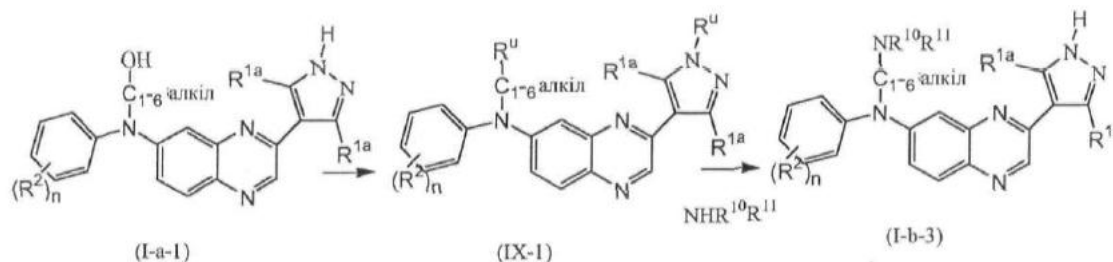
Схема 1А



На Схемі 1А, сполуку формули (I-b-1) піддають взаємодії з N-(3-бромпропіл)фталімідом в присутності прийнятної основи, такої як, наприклад, карбонат калію, і прийнятного розчинника, такого як, наприклад, ацетонітрил, з отриманням проміжної сполуки формули (XXXVI), яку можна перетворити в сполуку формули (I-b-2) шляхом взаємодії з гідрaziном в присутності прийнятного розчинника, такого як, наприклад, спирт, наприклад, етанол.

Сполуки формули (I-b), де  $R^1$  являє собою водень, і вказані сполуки представлені формулою (I-b-3), можна отримати відповідно до Схеми реакцій 1А1.

Схема 1А1



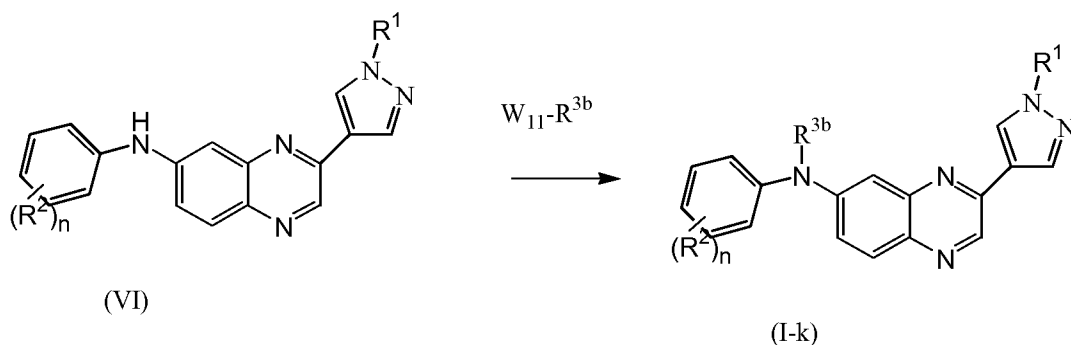
На схемі 1А1, проміжну сполуку формули (I-a-1) піддають взаємодії з метансульфонілхлоридом в присутності прийнятної основи, такої як, наприклад, триетиламін, і прийнятного розчинника, такого як, наприклад, дихлорметан, з отриманням проміжної сполуки формули (IX-1), де  $R''$  являє собою  $-O-S(=O)_2-CH_3$ , яку перетворюють в сполуку формули (I-b-3) шляхом взаємодії з проміжною сполукою формули (X) в присутності прийнятного розчинника, такого як, наприклад, ацетонітрил.

Вважається, що фахівець в даній галузі повинен мати необхідні знання, щоб визначити, в яких умовах і для яких визначень  $R^{1a}$  в реакціях Схеми 1а і Схеми 1а1 захисна група може бути відповідною для реакцій, які треба здійснити. Наприклад, гідроксильну групу, що охоплюється визначенням  $R^{1a}$ , можна захистити за допомогою трет-бутилдиметилсилільної групи; NH групу, що охоплюється визначенням  $R^{1a}$ , можна захистити за допомогою  $-C(=O)-O-C(CH_3)_3$  групи.

Вважається, що фахівець в даній галузі також повинен мати необхідні знання, щоб визначити відповідні реакції видалення захисту.

Сполуки формули (I), де  $R^3$  являє собою необов'язково заміщений  $C_{2-6}$ алкініл, і вказані сполуки представлені формулою (I-k), можна отримати відповідно до Схеми реакцій 1В

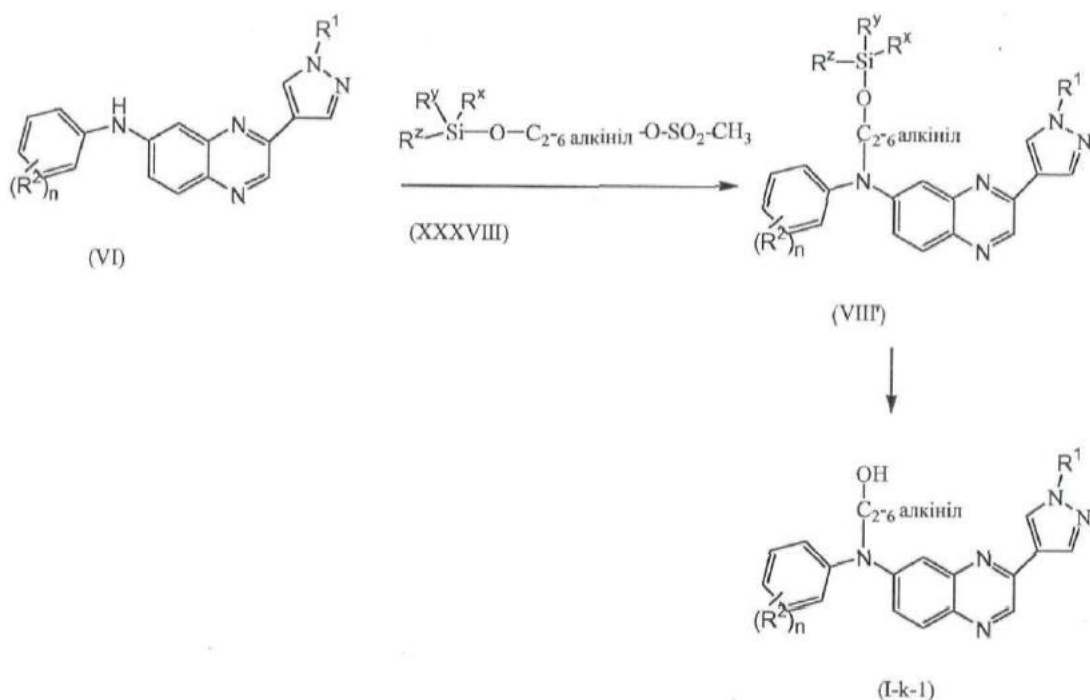
Схема 1B



На схемі 1B, проміжну сполуку формули (VI) піддають взаємодії з проміжною сполукою формули  $W_{11}-R^{3b}$ , де  $R^{3b}$  являє собою необов'язково заміщений  $C_{2-6}$ алкініл, і  $W_{11}$  являє собою прийнятну групу, яка видаляється, таку як, наприклад, галоген, наприклад, хлор, або  $-O-S(=O)_2-CH_3$ , в присутності прийнятної основи, такої як, наприклад,  $NaNH$ , і прийнятного розчинника, такого як, наприклад, N, N-диметилформамід. Проміжну сполуку  $W_{11}-R^{3b}$ , де  $W_{11}$  являє собою  $-O-S(=O)_2-CH_3$ , можна отримати шляхом взаємодії відповідної спиртової похідної з метансульфонілхлоридом в присутності прийнятної основи, такої як, наприклад, триетиламін або 4-диметиламінопіридин, і прийнятного розчинника, такого як, наприклад, дихлорметан.

Сполуки формули (I-k), де  $R^{3b}$  являє собою  $C_{2-6}$ алкініл, заміщений гідроксилем, і вказані сполуки представлені формулою (I-k-1), можна отримати відповідно до наступної Схеми реакцій 1C.

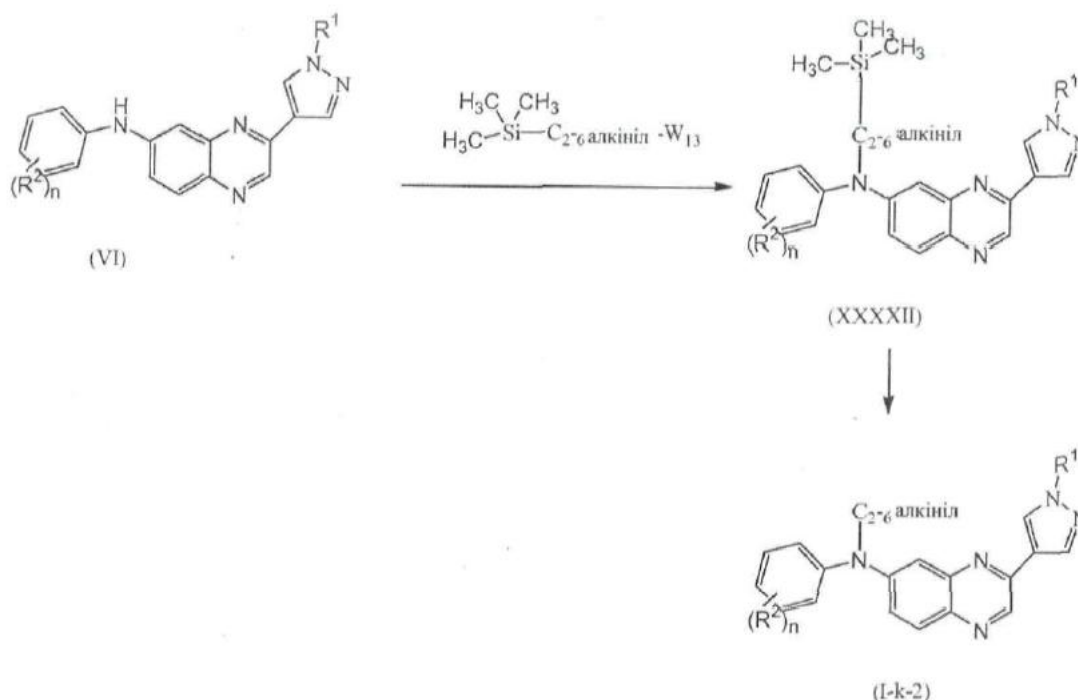
Схема 1C



На Схемі 1C, проміжну сполуку формули (VI) піддають взаємодії з проміжною сполукою формули (XXXVIII) в присутності прийнятної основи, такої як, наприклад,  $NaNH$ , і прийнятного розчинника, такого як, наприклад, N, N-диметилформамід, з отриманням проміжної сполуки формули (VIII'), яку перетворюють в сполуку формули (I-k-1) шляхом взаємодії з відповідною кислотою, такою як, наприклад, трифтороцтова кислота, в присутності прийнятного розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран.

Сполуки формули (I-k), де  $R^{3b}$  являє собою  $C_{2-6}$ алкініл, і вказані сполуки представлені формулою (I-k-2), можна отримати відповідно до наступної Схеми реакцій 1D.

Схема 1D



5

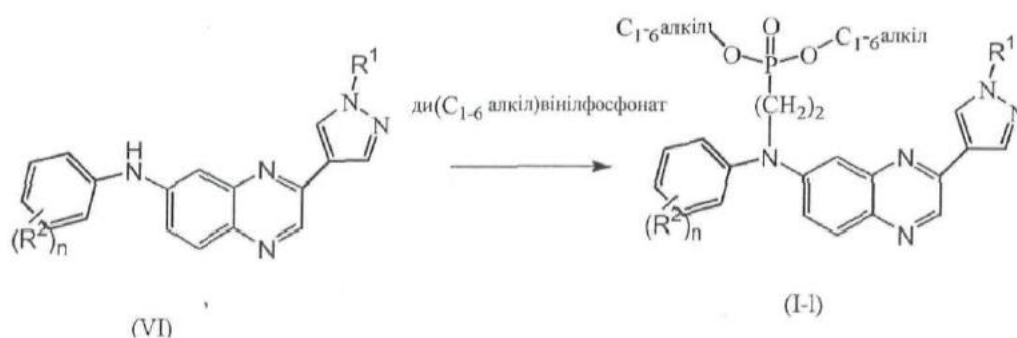
На схемі 1D, сполуку формули (I-k-2) отримують, піддаючи проміжну сполуку формули (XXXXII) процедурі видалення захисту в присутності прийнятної основи, такої як, наприклад,  $K_2CO_3$ , і прийнятного розчинника, такого як, наприклад, спирт, наприклад, метанол і подібні. Вказану проміжну сполуку формули (XXXXII) можна отримати шляхом взаємодії проміжної сполуки формули (VI) з  $W_{13}-C_{2-6}$ алкініл- $Si(CH_3)_3$  в присутності прийнятної основи, такої як, наприклад,  $NaNH$ , і прийнятного розчинника, такого як, наприклад, N, N-диметилформамід.

10

Сполуки формули (I), де  $R^3$  являє собою етил, заміщений групою  $-P(=O)(OC_{1-6} \text{ алкіл})_2$ , і вказані сполуки представлені формулою (I-l), можна отримати відповідно до наступної Схеми реакцій 1E.

15

Схема 1E

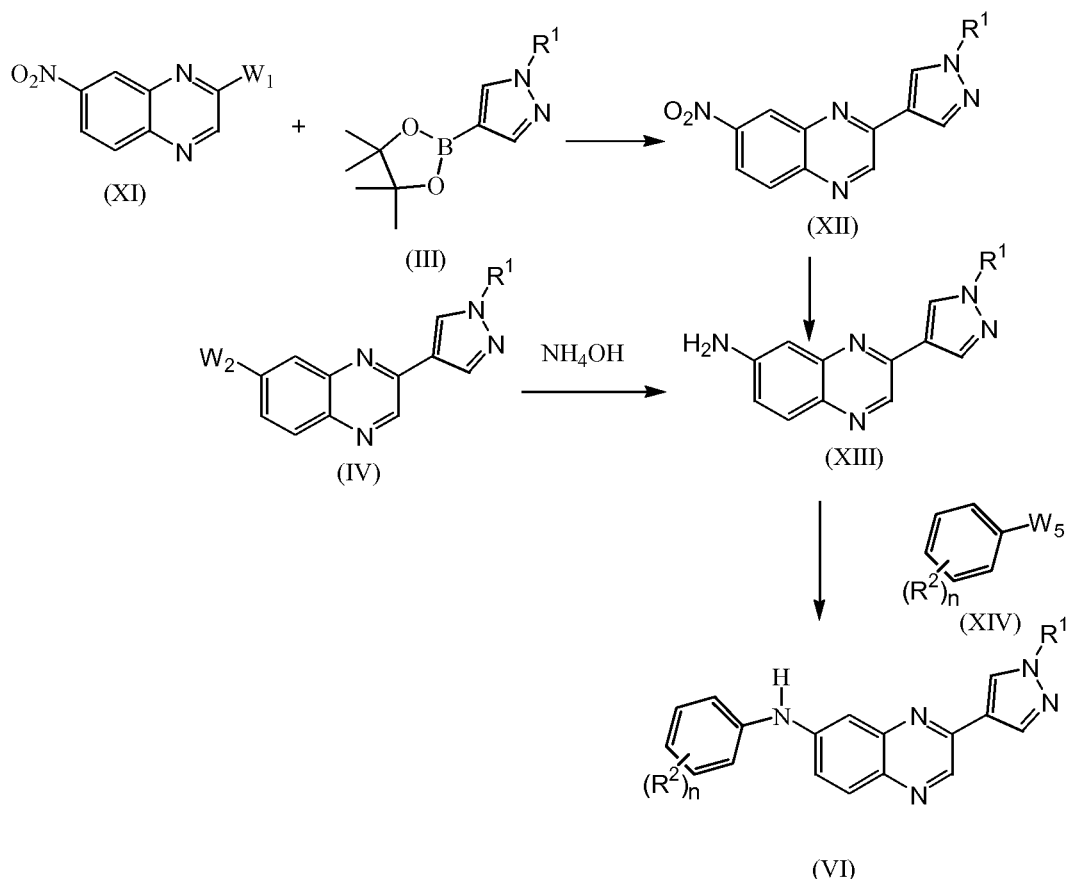


На схемі 1E, проміжну сполуку формули (VI) піддають взаємодії з  $\text{ди}(C_{1-6} \text{ алкіл})\text{вінілфосфонатом}$  в присутності відповідного каталізатора, такого як, наприклад, три-N-бутилфосфін, і прийнятного розчинника, такого як, наприклад, ацетонітрил, з отриманням сполуки формули (I-l).

20

Проміжні сполуки формули (VI) також можна отримати відповідно до наступної Схеми реакцій 2.

Схема 2

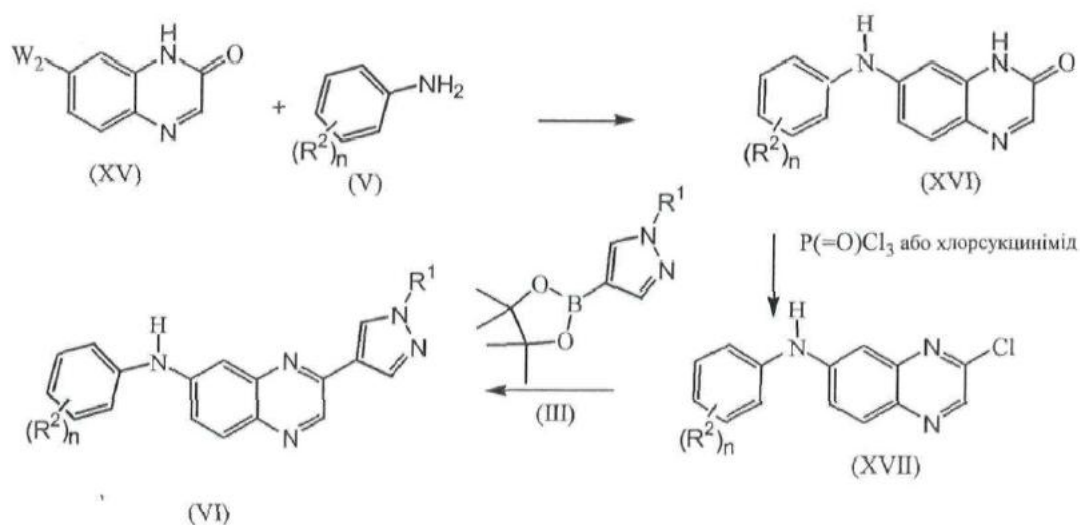


На Схемі 2, проміжну сполуку формули (XII) отримують шляхом взаємодії проміжної  
 5 сполуки формули (XI), де  $W_1$  являє собою прийнятну групу, яка видаляється, таку як, наприклад, галоген, наприклад, хлор і подібні, з проміжною сполукою формули (III) в присутності відповідного каталізатора, такого як, наприклад, тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0), прийнятої основи, такої як, наприклад,  $Na_2CO_3$ , і прийнятного розчинника або суміші розчинників, таких як, наприклад, етиленгліколь-диметиловий ефір і вода. Проміжну сполуку  
 10 формули (XII) піддають гідруванню на наступній стадії з отриманням проміжної сполуки формули (XIII) в присутності відповідного каталізатора, такого як, наприклад, Нікель, і прийнятного розчинника, такого як, наприклад, спирт, наприклад, метанол, або тетрагідрофуран, або їх суміші.

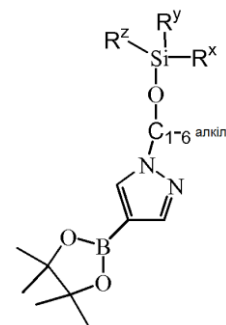
Проміжні сполуки формули (XIII) також можна отримати шляхом взаємодії проміжної  
 15 сполуки формули (IV) з  $NH_4OH$  в присутності  $Cu_{20}$ . На наступній стадії проміжну сполуку формули (XIII) піддають взаємодії з проміжною сполукою формули (XIV), де  $W_5$  являє собою прийнятну групу, яка видаляється, таку як, наприклад, галоген, наприклад, бром і подібні, в присутності відповідного каталізатора, такого як, наприклад, ацетат паладію (II), прийнятої основи, такої як, наприклад, трет-бутоксид натрію, прийнятного ліганду, такого як, наприклад,  
 20 1,1'-[1,1'-бінафталін]-2,2'-діілбіс[1,1-дифенілфосфін], і прийнятного розчинника, такого як, наприклад, етиленгліколь-диметиловий ефір або діоксан, з отриманням проміжної сполуки формули (VI). Цю реакцію також можна здійснити в присутності  $Pd_2(dba)_3$  як каталізатора, Xphos як ліганду, прийнятої основи, такої як, наприклад,  $Cs_2CO_3$ , і прийнятного розчинника, такого як, наприклад, спирт, наприклад, бутанол. Проміжні сполуки формули (IV), де  $R^1$  являє собою водень, можна перетворити в проміжну сполуку формули (IV), де  $R^1$  є відмінним від водню, при  
 25 цьому вказаний  $R^1$  представлений як  $R^{1'}$ , шляхом взаємодії з  $W_{14}-R^{1'}$ , де  $W_{14}$  являє собою прийнятну групу, яка видаляється, таку як, наприклад, галоген, наприклад, бром, в присутності прийнятої основи, такої як, наприклад,  $NaNH$ , і прийнятного розчинника, такого як, наприклад, N, N-диметилформамід.

Проміжні сполуки формули (VI), альтернативно, також можна отримати відповідно до  
 30 наступної Схеми реакцій 3.

Схема 3



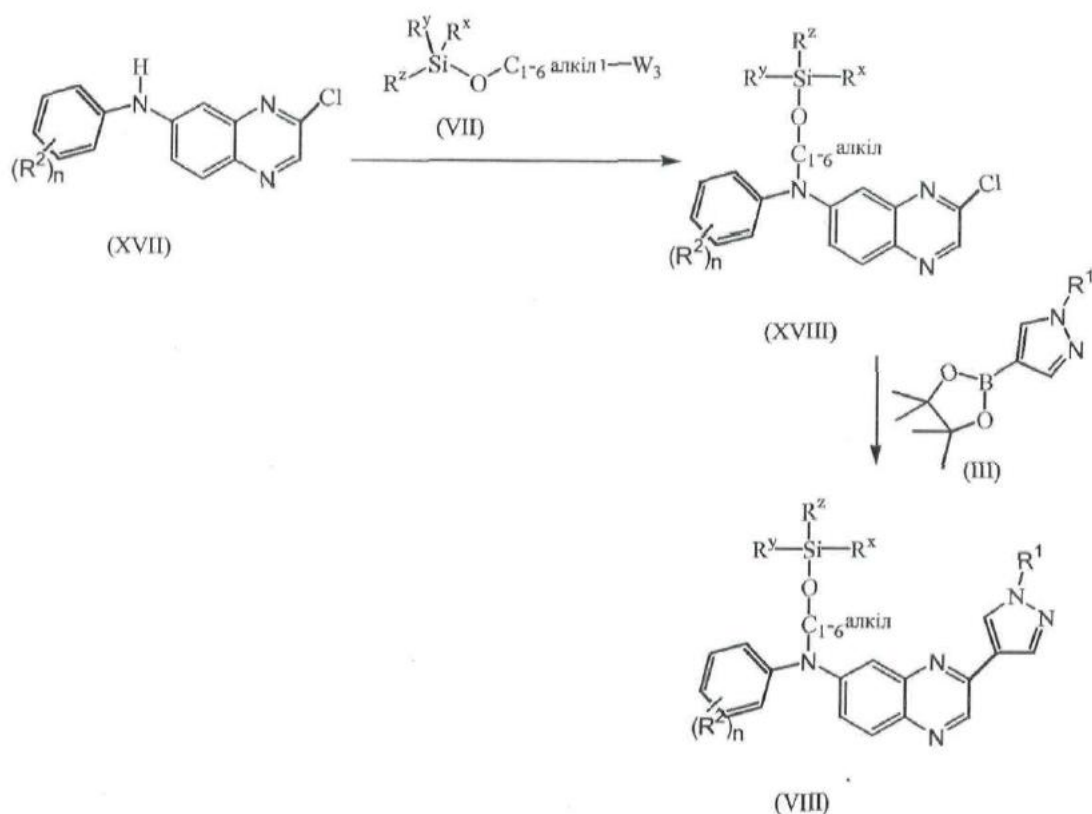
На схемі 3, проміжну сполуку формули (XV) піддають взаємодії з проміжною сполукою формули (V) в присутності відповідного каталізатора, такого як, наприклад, ацетат паладію (II), прийнятної основи, такої як, наприклад, трет-бутоксид натрію, прийнятного ліганду, такого як, наприклад, 1,1'-[1,1'-бінафталін]-2,2'-діїлбіс[1,1-дифенілфосфін], і прийнятного розчинника, такого як, наприклад, етиленгліколь-диметиловий ефір, з отриманням проміжної сполуки формули (XVI). На наступній стадії проміжну сполуку формули (XVI) піддають взаємодії з  $P(=O)Cl_3$  або хлорсукцинимідом, необов'язково в присутності розчинника, такого як, наприклад, ацетонітрил, з отриманням проміжної сполуки формули (XVII), яку перетворюють в проміжну сполуку формули (VI) шляхом взаємодії з проміжною сполукою формули (III) в присутності відповідного каталізатора, такого як, наприклад, тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) або тріс(дифензиліденацетон)дипаладій(0), прийнятної основи, такої як, наприклад,  $Na_2CO_3$  або  $K_3PO_4$ , необов'язково в присутності прийнятного ліганду, такого як, наприклад, 2-дициклогексилфосфіно-2', 6'-диметоксибіфеніл, і прийнятного розчинника, такого як, наприклад, етиленгліколь-диметиловий ефір. У описаній вище реакції, проміжну сполуку формули (III)



можна піддати взаємодії в її захищеній формі, такий як, наприклад,  $-C_{1-6}$ алкіл-ОН проміжну сполуку, у якій видалений захист, шляхом взаємодії з тетрабутиламонійфторидом в присутності прийнятного розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран. Вказаний  $-C_{1-6}$ алкіл-ОН можна перетворити в  $-C_{1-6}$ алкіл- $NH_2$  спочатку шляхом взаємодії  $-C_{1-6}$ алкіл-ОН з метансульфонілхлоридом в присутності прийнятної основи, такої як, наприклад, триетиламін, і прийнятного розчинника, такого як, наприклад, дихлорметан, з подальшою взаємодією отриманої проміжної сполуки з ди-трет-бутил-імінокарбоксилатом в присутності прийнятної основи, такої як, наприклад,  $NaNH$ , і прийнятного розчинника, такого як, наприклад, N, N-диметилформамід, з подальшою взаємодією з відповідною кислотою, такою як, наприклад, трифтороцтова кислота, у прийнятному розчиннику, такому як, наприклад, дихлорметан.

Проміжні сполуки формули (VIII), альтернативно, також можна отримати відповідно до наступної Схеми реакцій 4.

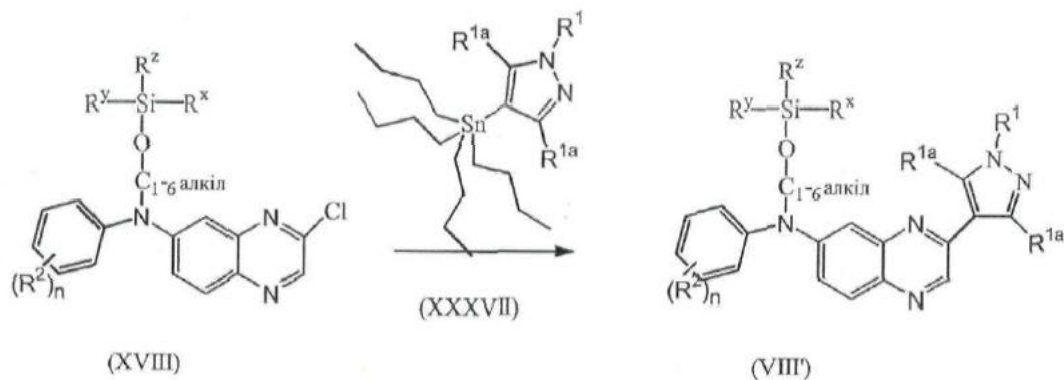
Схема 4



На схемі 4, проміжну сполуку формули (XVII) піддають взаємодії з проміжною сполукою формули (VII) в присутності прийнятної основи, такої як, наприклад, гідрид натрію, і прийнятного розчинника, такого як, наприклад, N, N-диметилформамід, з отриманням проміжної сполуки формули (XVIII). Проміжну сполуку формули (XVIII) потім можна піддати взаємодії з проміжною сполукою формули (III) в присутності відповідного каталізатора, такого як, наприклад, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, прийнятної основи, такої як, наприклад, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, прийнятного ліганду, такого як, наприклад, 2-дициклогексилфосфіно-2',6'-диметокси-біфеніл або S-Phos, і прийнятного розчинника, такого як, наприклад, діоксан або вода або їх суміші.

Проміжні сполуки формули (VIII') можна отримати відповідно до наступної Схеми реакцій 4A.

Схема 4A



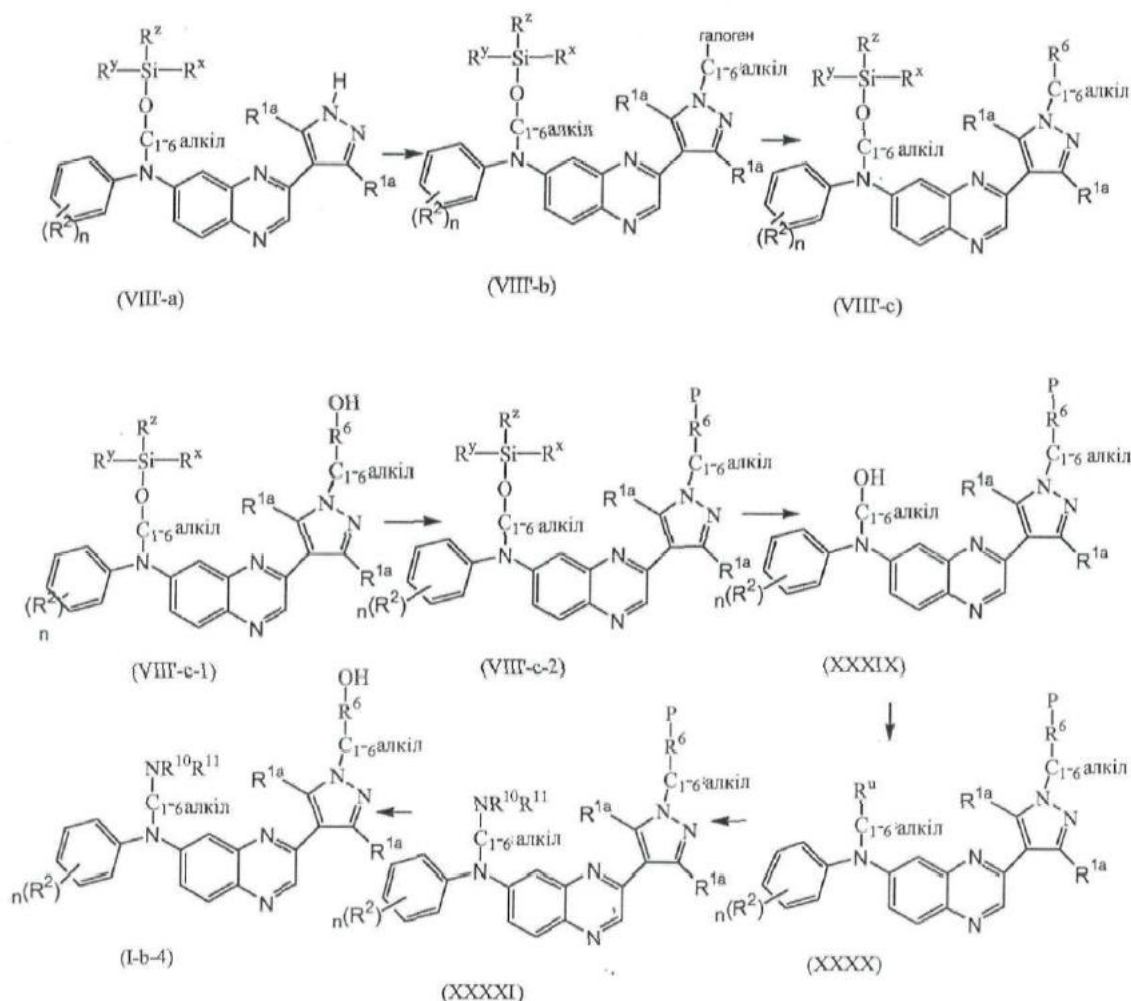
15

На схемі 4A, проміжну сполуку формули (XVIII) піддають взаємодії з проміжною сполукою формули (XXXVII) в присутності відповідного каталізатора, такого як, наприклад, тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0), і прийнятного розчинника, такого як, наприклад, толуол.



Проміжні сполуки формули (VIII') можна піддати подальшій взаємодії відповідно до наступної Схеми реакцій 4В.

Схема 4В



5

На схемі 4В, проміжні сполуки формули (VIII'), де  $R^1$  являє собою водень, і вказані проміжні сполуки представлені формулою (VIII'-a), можна перетворити в проміжну сполуку формули (VIII'), де  $R^1$  являє собою галоген- $C_{1-6}$ алкіл, і вказані проміжні сполуки представлені формулою (VIII'-b), шляхом взаємодії з  $W_{12}-C_{1-6}alkyl-halogen$ , де  $W_{12}$  являє собою прийнятну групу, яка видаляється, таку як, наприклад, галоген, наприклад, хлор, в присутності прийнятної основи, такої як, наприклад, NaH, і прийнятного розчинника, такого як, наприклад, N, N-диметилформамід. Вказані проміжні сполуки формули (VIII'-b) можна перетворити в проміжну сполуку формули (VIII'-c), де  $R^1$  являє собою необов'язково заміщений  $R^6$ , шляхом взаємодії з необов'язково заміщеним  $R^6$  в присутності прийнятної основи, такої як, наприклад,  $K_2CO_3$ , і прийнятного розчинника, такого як, наприклад, ацетонітрил. Коли в проміжній сполуці формули (VIII'-c)  $R^6$  містить гідроксильну групу, як в проміжній сполуці формули (VIII'-c-1), тоді вказану гідроксильну групу можна захистити за допомогою відповідної захисної групи P, такої як, наприклад,  $-O-C(=O)-C_{1-6}alkyl$ , шляхом взаємодії з  $C_{1-6}alkyl-C(=O)-W_{12}$  в присутності прийнятної основи, такої як, наприклад, триетиламін, 4-диметиламінопіридин, і прийнятного розчинника, такого як, наприклад, дихлорметан, з отриманням проміжної сполуки формули (VIII'-c-2), яку можна перетворити в проміжну сполуку формули (XXXIX) шляхом взаємодії з тетрабутиламонійфторидом в присутності прийнятного розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран. Вказану проміжну сполуку формули (XXXIX) можна перетворити в проміжну сполуку формули (XXXX) шляхом взаємодії з метансульфонілхлоридом в присутності прийнятної основи, такої як, наприклад, триетиламін, і прийнятного розчинника, такого як, наприклад, дихлорметан, яку можна перетворити в проміжну сполуку формули (XXXXI) шляхом

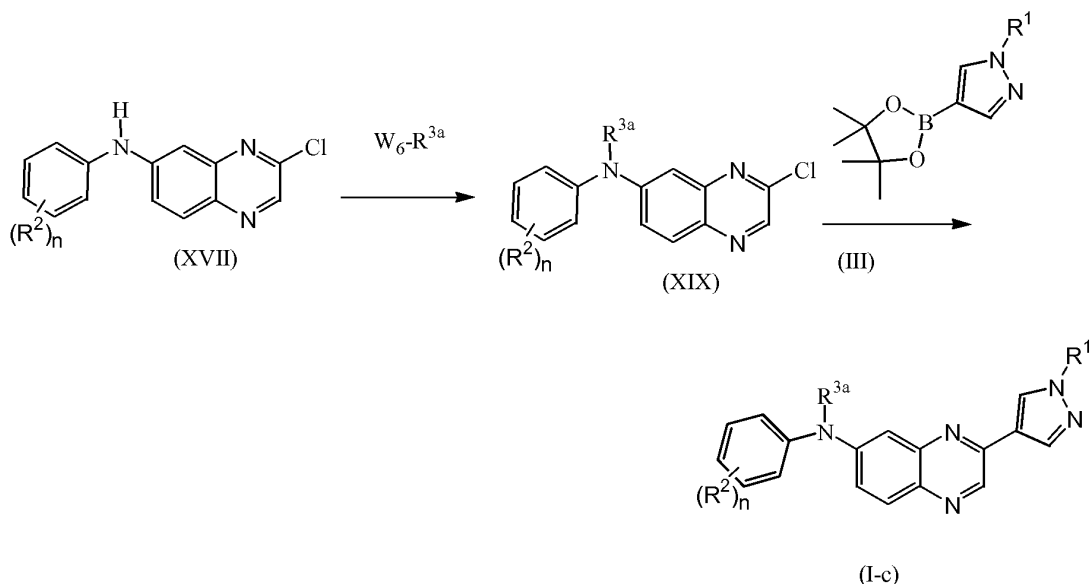
взаємодії з проміжною сполукою формули (X) у прийнятному розчиннику, такому як, наприклад, ацетонітрил. Вказану проміжну сполуку формули (XXXXI) потім можна піддати процедурі видалення захисту з отриманням сполуки формули (I-b-4) в присутності прийнятої основи, такої як, наприклад,  $K_2CO_3$ , і прийнятого розчинника, такого як, наприклад, спирт, наприклад, метанол і подібні.

Проміжні сполуки формули (VIII') також можна піддати взаємодії з отриманням сполук за даним винаходом відповідно до схем реакцій, як представлено на Схемі 1. Вважається, що фахівець в даній галузі повинен мати необхідні знання, щоб визначити, в яких умовах і для яких визначень  $R^{1a}$  захисна група може бути відповідною для реакцій, які треба здійснити. Наприклад, гідроксильну групу, що охоплюється визначенням  $R^{1a}$ , можна захистити за допомогою трет-бутилдиметилсилільної групи; NH групу, що охоплюється визначенням  $R^{1a}$ , можна захистити за допомогою  $-C(=O)-O-C(CH_3)_3$  групи.

Вважається, що фахівець в даній галузі також повинен мати необхідні знання, щоб визначити, відповідні реакції видалення захисту.

Сполуки формули (I), де  $R^3$  являє собою необов'язково заміщений  $C_{1-6}$ алкіл, і вказані сполуки представлені формулою (I-c), також можна отримати відповідно до представленої нижче Схеми реакцій 5.

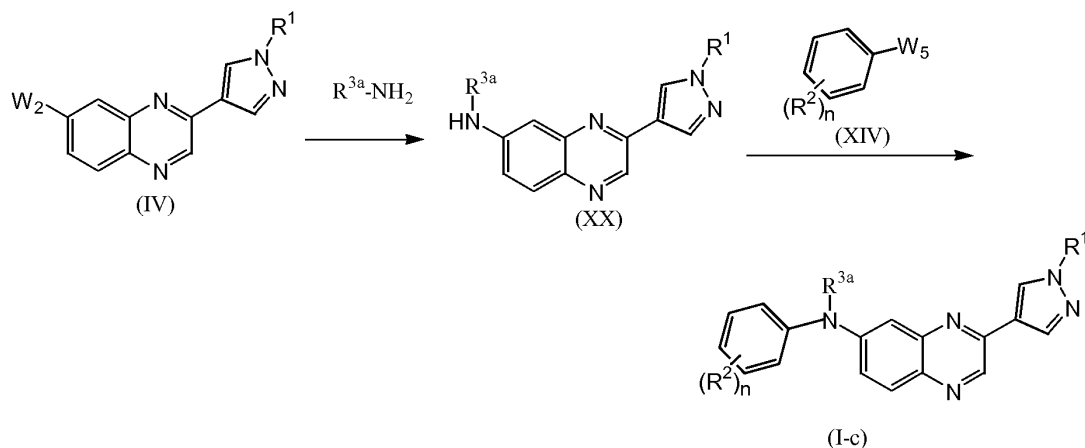
Схема 5



На схемі 5, проміжну сполуку формули (XVII) піддають взаємодії з  $W_6-R^{3a}$ , де  $W_6$  являє собою прийнятну групу, яка видаляється, таку як, наприклад, галоген, наприклад, бром і подібні, і  $R^{3a}$  являє собою необов'язково заміщений  $C_{1-6}$ алкіл, такий як, наприклад,  $-CH_2-C_3H_5$ , в присутності прийнятої основи, такої як, наприклад, гідрид натрію, і прийнятого розчинника, такого як, наприклад, N, N-диметилформамід, з отриманням проміжної сполуки формули (XIX). На наступній стадії проміжну сполуку формули (XIX) піддають взаємодії з проміжною сполукою формули (III) в присутності відповідного каталізатора, такого як, наприклад, тетракіс(трифеніл)фосфінпаладій або  $Pd_2(dba)_3$  (трис(добензіліденацетон)дипаладій(0)), прийнятого ліганду, такого як 2-дициклогексилфосфіно-2', 6'-диметоксибіфеніл, прийнятої основи, такої як, наприклад,  $Na_2CO_3$  або  $K_3PO_4$ , і прийнятого розчинника, такого як, наприклад, етиленгліколь-диметиловий ефір або діоксан або вода.

Сполуки формули (I-c), альтернативно, також можна отримати відповідно до представленої нижче Схеми реакцій 6.

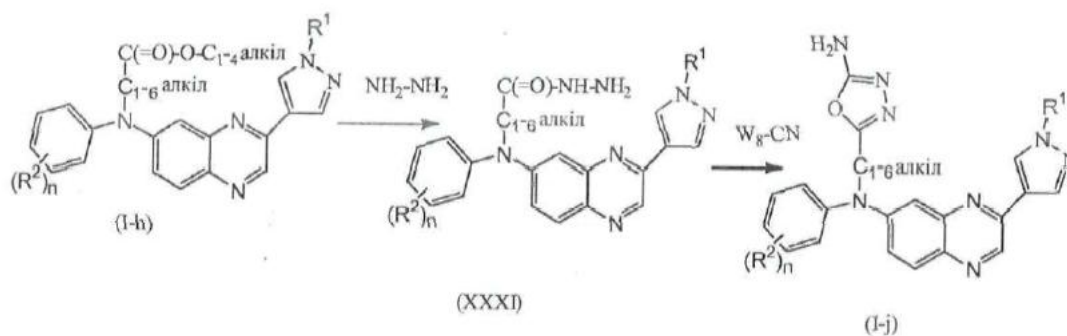
Схема 6



На схемі 6, проміжну сполуку формули (IV) піддають взаємодії з  $R^{3a}-NH_2$  в присутності відповідного каталізатора, такого як, наприклад, ацетат паладію (II), прийнятної основи, такої як, наприклад, трет-бутоксид натрію, і прийнятного ліганду, такого як, наприклад, 1,1'-[1,1'-бінафталін]-2,2'-діїлбіс[1,1-дифенілфосфін], з отриманням проміжної сполуки формули (XX), яку піддають взаємодії на наступній стадії з проміжною сполукою формули (XIV) в присутності відповідного каталізатора, такого як, наприклад, ацетат паладію (II) або  $Pd_2(dba)_3$  (трис(добензиліденацетон)дипаладій(0)), прийнятного ліганду, такого як, наприклад, 2-дициклогексилфосфіно-трис-ізопропіл-біфеніл або 1,1'-[1,1'-бінафталін]-2,2'-діїлбіс[1,1-дифенілфосфін], прийнятної основи, такої як, наприклад, трет-бутоксид натрію, і прийнятного розчинника, такого як, наприклад, етиленгліколь-диметиловий ефір.

Сполуки формули (I), де  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений 5-аміно-1,3,4-оксадіазоліном, можна отримати відповідно до представленої нижче Схеми реакцій 7.

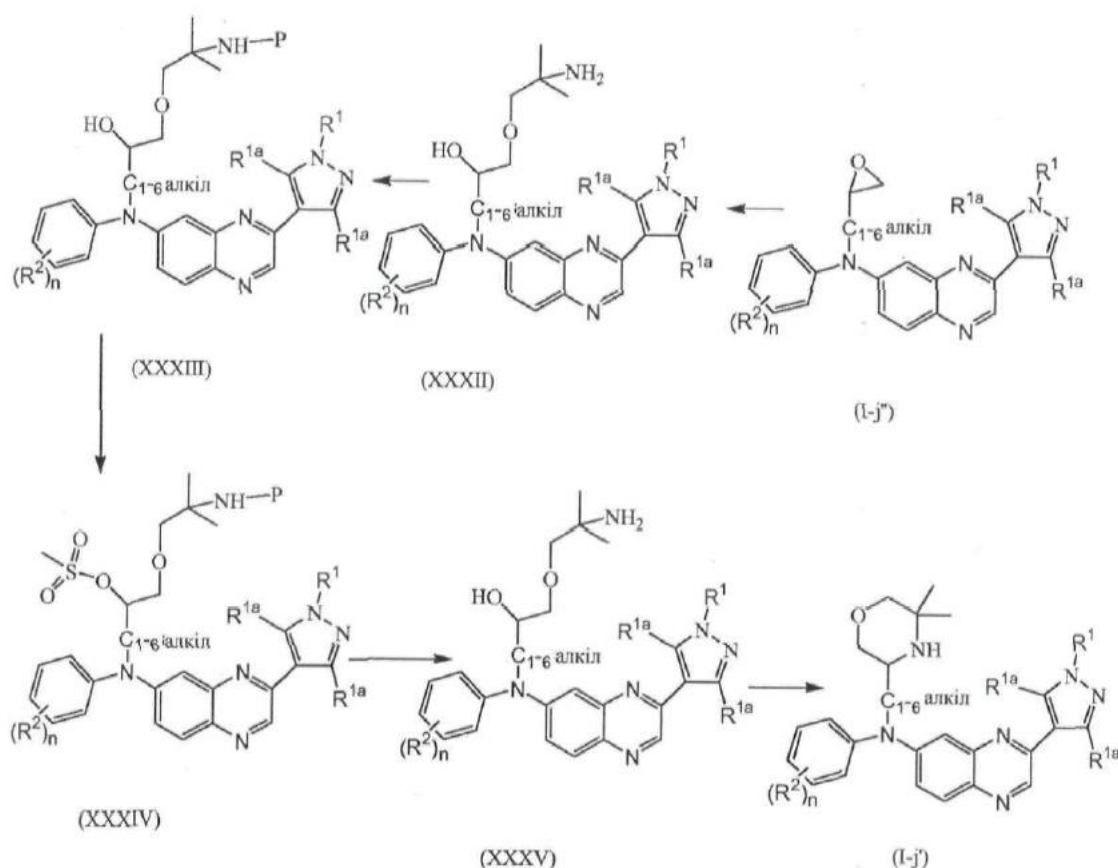
Схема 7



На схемі 7, сполуку формули (I-h) піддають взаємодії з  $NH_2-NH_2$  в присутності прийнятного розчинника, такого як, наприклад, спирт, наприклад, етанол, з отриманням проміжної сполуки формули (XXXI), яку потім піддають взаємодії на наступній стадії з  $W_8-CN$ , де  $W_8$  являє собою прийнятну групу, яка видаляється, таку як, наприклад, галоген, наприклад, бром, в присутності прийнятної основи, такої як, наприклад,  $NaHCO_3$ , і прийнятного розчинника, такого як, наприклад, вода або діоксан.

Сполуки формули (I), де  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений 3,3-диметил-морфоліном, можна отримати відповідно до представленої нижче Схеми реакцій 7А

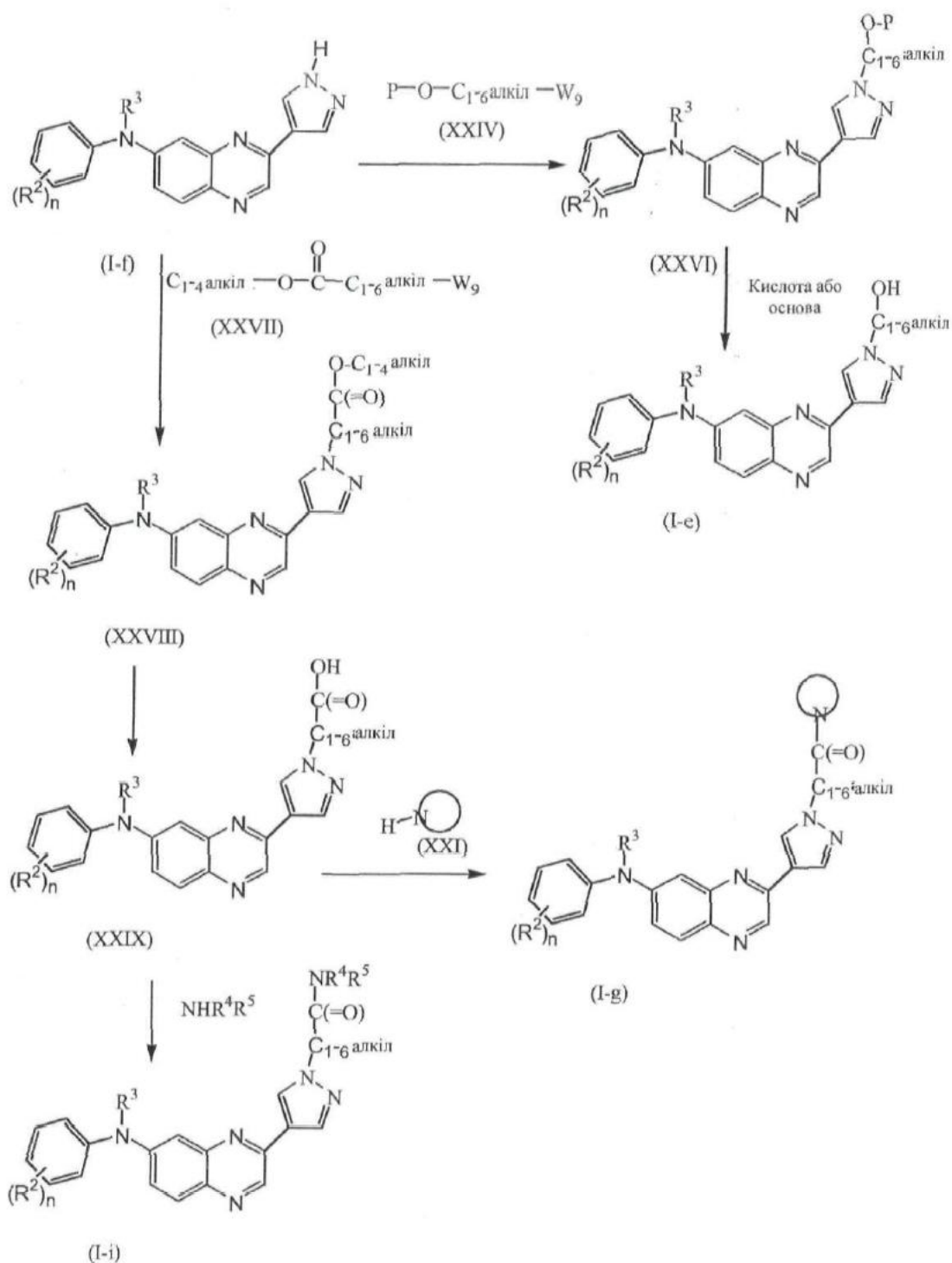
Схема 7А



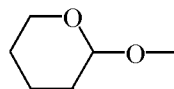
На схемі 7А, сполуку формули (I-j'') піддають взаємодії з 2-аміно-2-метил-1-пропанолом в присутності прийнятної основи, такої як, наприклад, NaH, і в присутності прийнятного розчинника, такого як, наприклад, N, N-диметилформамід, з отриманням проміжної сполуки формули (XXXII), в якій NH<sub>2</sub> група захищена відповідною захисною групою Р, такою як, наприклад, -C(=O)-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, шляхом взаємодії, наприклад, з ди-трет-бутилдикарбонатом в присутності прийнятного розчинника, такого як, наприклад, діоксан, і прийнятної основи, такої як, наприклад, NaHCO<sub>3</sub>, з отриманням проміжної сполуки формули (XXXIII). На наступній стадії вказане проміжну сполуку піддають взаємодії з метансульфонілхлоридом в присутності прийнятного розчинника, такого як, наприклад, дихлорметан, і прийнятної основи, такої як, наприклад, триетиламін, з отриманням проміжної сполуки формули (XXXIV), яку перетворюють в проміжну сполуку формули (XXXV) шляхом взаємодії з відповідною кислотою, такою як, наприклад, трифтороцтова кислота, в присутності прийнятного розчинника, такого як, наприклад, дихлорметан. Проміжну сполуку формули (XXXV) перетворюють в сполуку формули (I-j') шляхом взаємодії з відповідною основою, такою як, наприклад, N, N-діізопропілетиламін і триетиламін, в присутності прийнятного розчинника, такого як, наприклад, спирт, наприклад, метанол.

Як було показано вище, сполуки формули (I) або деякі з описаних вище проміжних сполук можна отримати, піддаючи відповідні захищені сполуки процедурі видалення захисту. Інші реакції введення-видалення захисту показані на наступній Схемі реакцій 8.

Схема 8



На схемі 8, сполуки формули (I), де  $R^1$  являє собою гідроксі- $C_{1-6}$ алкіл, і вказані сполуки представлені формулою (1-e), можна отримати, піддаючи проміжну сполуку формули (XXVI) процедурі видалення захисту в присутності прийнятної кислоти, такої як, наприклад, HCl або трифтороцтова кислота, або прийнятного агента де-силілування, такого як, наприклад, тетрабутиламонійфторид, і прийнятного розчинника, такого як спирт, наприклад, метанол, або тетрагідрофуран. Проміжні сполуки формули (XXVI) можна отримати шляхом взаємодії сполука формули (I), де  $R^1$  являє собою водень, і вказані сполуки представлені формулою (I-f), з проміжною сполукою формули (XXIV), де  $W_9$  являє собою прийнятну групу, яка видаляється, таку як, наприклад, галоген, наприклад, бром і подібні, і  $P$  являє собою прийнятну захисну



групу, таку як, наприклад,  $-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$  або  $-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ , в присутності прийнятої основи, такої як, наприклад, гідрид натрію або  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , і прийнятого розчинника, такого як, наприклад, N, N-диметилформамід або ацетонітрил.

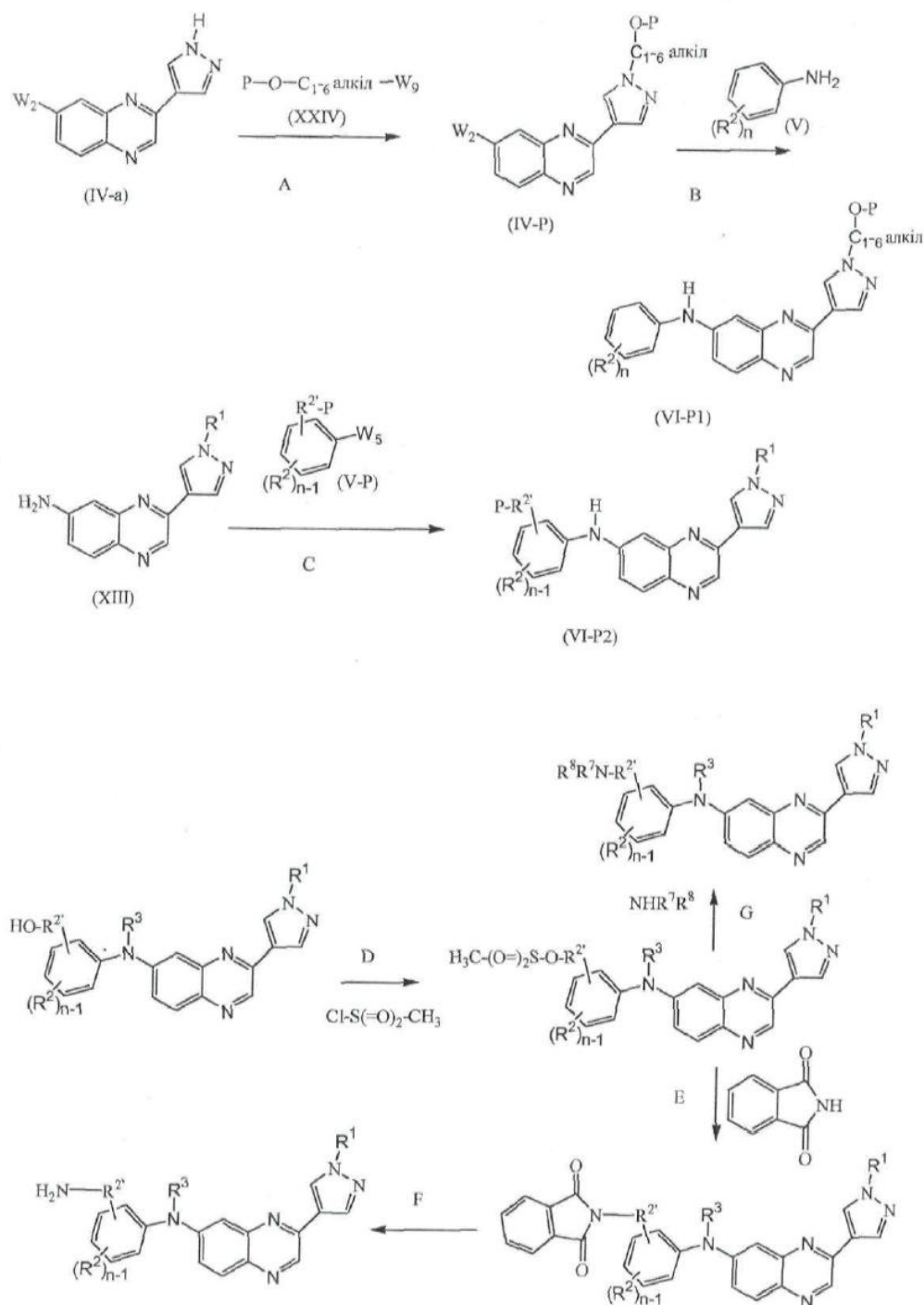
5      Сполуки формули (I), де  $\text{R}^1$  являє собою  $\text{C}_{1-6}$  алкіл, заміщений групою  $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^6$ , де  $\text{R}^6$  являє собою відповідне азотовмісне кільце, зв'язане з  $\text{C}(=\text{O})$  групою через атом азоту, і вказані сполуки представлені формулою (I-g), можна отримати шляхом взаємодії проміжної сполуки формули (XXIX) з проміжною сполукою формули (XXI) в присутності відповідних агентів пептидного зв'язування, таких як, 1-гідрокси-бензотриазол і 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіїмід HCl. Проміжні сполуки формули (XXIX) можна отримати шляхом взаємодії

10      проміжної сполуки формули (XXVIII) з LiOH в присутності прийнятого розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран або вода. Проміжні сполуки формули (XXVIII) можна отримати шляхом взаємодії сполуки формули (I-f) з проміжною сполукою формули (XXVII), де  $\text{W}_9$  має значення, визначене вище, в присутності прийнятої основи, такої як, наприклад, гідрид натрію, і прийнятого розчинника, такого як, наприклад, N, N-диметилформамід.

15      Сполуки формули (I-i) можна отримати, виходячи з проміжної сполуки формули (XXIX), шляхом взаємодії з  $\text{NHR}^4\text{R}^5$  в присутності відповідних агентів пептидного зв'язування, таких як 1-гідрокси-бензотриазол і 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіїмід HCl, і прийнятої основи, такої як триетиламін, і прийнятого розчинника, такого як, наприклад, дихлорметан.

20      Подальші реакції введення-видалення захисту також можна використовувати, як показано нижче на Схемі реакцій 9.

Схема 9



На схемі 9, застосовні наступні реакційні умови:

А: в присутності прийнятої основи, такої як, наприклад, гідрид натрію, і прийнятого розчинника, такого як, наприклад, N, N-диметилформамід.

В: в присутності відповідного каталізатора, такого як, наприклад, ацетат паладію(II), прийнятої основи, такої як, наприклад, трет-бутоксид натрію, прийнятого ліганду, такого як, наприклад, 1,1'-[1,1'-бінафталін]-2,2'-діїлбіс[1,1-дифенілфосфін], і прийнятого розчинника, такого як, наприклад, діоксан або етиленгліколь-диметилловий ефір.

С: в присутності відповідного каталізатора, такого як, наприклад, ацетат паладію(II), прийнятої основи, такої як, наприклад, трет-бутоксид натрію, прийнятого ліганду, такого як, наприклад, 1,1'-[1,1'-бінафталін]-2,2'-діїлбіс[1,1-дифенілфосфін], і прийнятого розчинника, такого як, наприклад, діоксан або етиленгліколь-диметилловий ефір.

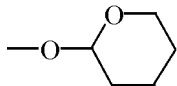
D: в присутності прийнятної основи, такої як, наприклад, триетиламін, і прийнятного розчинника, такого як, наприклад, дихлорметан.

E: в присутності прийнятної основи, такої як, наприклад,  $K_2CO_3$ , і прийнятного розчинника, такого як, наприклад, 1-метил-2-піролідинон.

5 F: в присутності моногідрату гідрозину і прийнятного розчинника, такого як, наприклад, спирт, наприклад, етанол.

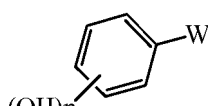
G: в присутності прийнятної основи, такої як, наприклад,  $K_2CO_3$ , і прийнятного розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран.

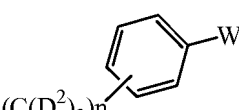
10 Вважається, що фахівець в даній галузі повинен мати необхідні знання, щоб визначити, в яких умовах і в якій частині молекули захисна група може бути прийнятною. Наприклад, захисну групу на  $R^1$  заміснику або на групі піразолу, або захисна група на  $R^3$  заміснику або на  $R^2$  заміснику, або сполучення вказаних захисних груп. Також вважається, що фахівець в даній галузі здатний визначити найбільш прийнятну захисну групу, таку як, наприклад,  $-C(=O)-O-C_1$ .



алкіл або  $O-Si(CH_3)_2(C(CH_3)_3)$  або  $-CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_3$ .

15 Даний винахід також включає дейтеровані сполуки. Ці дейтеровані сполуки можна отримати з використанням відповідних дейтерованих проміжних сполук в процесі синтезу.

Наприклад, проміжна сполука формули (IV-a)  може бути перетворена в

проміжну сполуку формули (IV-b)  шляхом взаємодії з йодметаном-D3 в присутності прийнятної основи, такої як, наприклад, карбонат цезію, і прийнятного розчинника, такого як, наприклад, ацетонітрил.

20 Сполуки формули (I) також можуть бути перетворені одна в одну з використанням відомих з рівня техніки реакцій або перетворень функціональних груп.

Наприклад, сполуки формули (I), де  $R^1$  являє собою тетрагідропіраніл можна перетворити в сполуку формули (I), де  $R^1$  являє собою водень, шляхом взаємодії з відповідною кислотою, такою як, наприклад, HCl або трифтороцтової кислот, в присутності прийнятного розчинника, такого як, наприклад, дихлорметан, діоксан, або спирт, наприклад, метанол, ізопропанол і подібні.

Сполуки формули (I), де  $R^1$  або  $R^3$  являють собою моногалогеналкіл, можна перетворити в сполуку формули (I), де  $R^1$  або  $R^3$  являють собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений кільцевою групою, визначеною вище в даній заявці для проміжної сполуки формули (XXI) і зв'язаною з  $C_{1-6}$ алкільною групою за допомогою атома азоту, шляхом взаємодії з проміжною сполукою формули (XXI), необов'язково в присутності прийнятної основи, такої як, наприклад, триетиламін або  $K_2CO_3$  або гідрид натрію, і необов'язково в присутності прийнятного розчинника, такого як, наприклад, ацетонітрил, N, N-диметилформамід або 1-метил-2-піролідинон.

35 Сполуки формули (I), де  $R^1$  або  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл-OH, можна перетворити в сполуку формули (I), де  $R^1$  або  $R^3$  являють собою  $C_{1-6}$ алкіл-F, шляхом взаємодії з трифторидом діетиламіносірки в присутності прийнятного розчинника, такого як, наприклад, дихлорметан, і в присутності каталітичних кількостей спирту, такого як, наприклад, етанол. Подібним чином, сполуку формули (I), де  $R^1$  або  $R^3$  являють собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^6$  або  $R^9$ , де вказаний  $R^6$  або  $R^9$  заміщений групою OH, можна перетворити в сполуку формули (I), де  $R^1$  або  $R^3$  являють собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^6$  або  $R^9$ , де вказаний  $R^6$  або  $R^9$  заміщений групою F, шляхом взаємодії з трифторидом діетиламіносірки в присутності прийнятного розчинника, такого як, наприклад, дихлорметан.

40 Сполуки формули (I), де  $R^1$  або  $R^3$  являють собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^6$  або  $R^9$ , де вказаний  $R^6$  або  $R^9$  заміщений групою  $-C(=O)-O-C_{1-6}$ алкіл, можна перетворити в сполуку формули (I), де  $R^1$  або  $R^3$  являють собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^6$  або  $R^9$ , де вказаний  $R^6$  або  $R^9$  заміщений групою  $-CH_2-OH$ , шляхом взаємодії з  $LiAlH_4$  в присутності прийнятного розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран. Сполуки формули (I), де  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений 1,3-діоксо-2H-ізоіндол-2-ілом, можна перетворити в сполуку формули (I), де  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою аміно, шляхом взаємодії з моногідратом

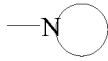
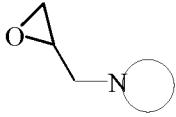


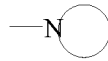
гідразину в присутності прийнятного розчинника, такого як, наприклад, спирт, наприклад, етанол. Сполуки формули (I), де  $R^1$  або  $R^3$  являють собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою аміно, можна перетворити в сполуку формули (I), де  $R^1$  або  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений  $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкілом, шляхом взаємодії з  $Cl-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкілом в присутності прийнятої основи, такої як, наприклад, триетиламін, і прийнятного розчинника, такого як, наприклад, дихлорметан.

Сполуки формули (I), де  $R^1$  або  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений галогеном, можна перетворити в сполуку формули (I), де  $R^1$  або  $R^3$  являють собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $NR^4R^5$  або  $NR^{10}R^{11}$ , шляхом взаємодії з  $NHR^4R^5$  або  $NHR^{10}R^{11}$ , або з використанням такого аміно у великому надлишку, або в присутності прийнятої основи, такої як, наприклад,  $K_2CO_3$ , і прийнятного розчинника, такого як, наприклад, ацетонітрил, N, N-диметилацетамід або 1-метилпіролідінон.

Сполуки формули (I), де  $R^1$  являє собою водень, можна перетворити в сполуку формули (I), де  $R^1$  являє собою полігалоген $C_{1-6}$ алкіл або полігідроксі $C_{1-6}$ алкіл або  $C_{1-6}$ алкіл або  $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$  або  $-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкіл, шляхом взаємодії з полігалоген $C_{1-6}$ алкіл-W або полігідроксі $C_{1-6}$ алкіл-W або  $C_{1-6}$ алкіл-W або  $W-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$  або  $W-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкіл, де W являє собою прийнятну групу, яка видаляється, таку як, наприклад, галоген, наприклад, бром і подібні, в присутності прийнятої основи, такої як, наприклад, гідрид натрію або  $K_2CO_3$  або триетиламін або 4-диметиламіно-піридин або діізопропіламін, і прийнятного розчинника, такого як, наприклад, N, N-диметилформамід або ацетонітрил або дихлорметан. Сполуки формули (I), де  $R^1$  являє собою водень, також можна перетворити в сполуку формули (I), де  $R^1$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл-ОН, шляхом взаємодії з  $W-C_{1-6}$ алкіл-O-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) в присутності прийнятої основи, такої як, наприклад, гідрид натрію, і прийнятного розчинника, такого як, наприклад, N, N-диметилформамід. Сполуки формули (I), де  $R^1$  являє собою водень, також можна перетворити в сполуку формули (I), де  $R^1$  являє собою етил, заміщений  $-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкілом, шляхом взаємодії з  $C_{1-6}$ алкіл-вінілсульфоном в присутності прийнятої основи, такої як, наприклад, триетиламін, і прийнятного розчинника, такого як, наприклад, спирт, наприклад, метанол, або шляхом взаємодії з  $C_{1-6}$ алкіл-2-брометилсульфоном в присутності прийнятного агента депротонування, такого як, наприклад, NaNH<sub>2</sub>, і прийнятного розчинника, такого як, наприклад, диметилформамід.

Сполуки формули (I), де  $R^1$  являє собою водень, також можна перетворити в сполуку

формули (I), де  $R^1$  являє собою  $-CH_2-CHON-CH_2$   шляхом взаємодії з  в присутності прийнятої основи, такої як, наприклад, гідрид натрію, і прийнятного розчинника,

такого як, наприклад, N, N-диметилформамід, де  являє собою відповідне азотовмісне кільце, що охоплюється визначенням  $R^6$ .

Сполуки формули (I), де  $R^1$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^6$ , де вказаний  $R^6$  заміщений групою  $-C(=O)-O-C_{1-6}$ алкіл або  $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ , або де  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^9$ , де вказаний  $R^9$  заміщений групою  $-C(=O)-O-C_{1-6}$ алкіл або  $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ , можна перетворити в сполуку формули (I), де  $R^6$  або  $R^9$  є незаміщеним, шляхом взаємодії з відповідною кислотою, такою як, наприклад, HCl, і відповідним розчинником, таким як, наприклад, діоксан, ацетонітрил або спирт, наприклад, ізопропілспирт. Сполуки формули (I), де  $R^1$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^6$ , де вказаний  $R^6$  являє собою кільцеву групу, що включає атом азоту, який заміщений групою  $-CH_2-OH$ , або де  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^9$ , де вказаний  $R^9$  являє собою кільцеву групу, що включає атом азоту, який заміщений групою  $-CH_2-OH$ , можна перетворити в сполуку формули (I), де  $R^6$  або  $R^9$  є незаміщеним, шляхом взаємодії з гідроксидом натрію, в присутності прийнятного розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран.

Сполуки формули (I), де  $R^1$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^6$ , або  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^9$ , де вказаний  $R^6$  або вказаний  $R^9$  є незаміщеним, можна перетворити в сполуку формули (I), де вказаний  $R^6$  або вказаний  $R^9$  заміщений  $C_{1-6}$ алкілом, шляхом взаємодії з  $W-C_{1-6}$ алкілом, де W має значення, визначене вище, в присутності прийнятої основи, такої як, наприклад, гідрид натрію, і прийнятного розчинника, такого як, наприклад, N, N-диметилформамід.


Сполуки формули (I), де  $R^1$  або  $R^3$  являють собою гідроксі $C_{1-6}$ алкіл, можна перетворити у відповідну карбонільну сполуку шляхом взаємодії з періодинамом Десс-Мартіна в присутності прийнятного розчинника, такого як, наприклад, дихлорметан.


Сполуки формули (I), де  $R^1$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^6$ , або  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^9$ , де вказаний  $R^6$  або вказаний  $R^9$  заміщений  $C_{1-6}$ алкіл-галогеном, можна перетворити в сполуку формули (I), де вказаний  $R^6$  або вказаний  $R^9$  заміщений групою  $C_{1-6}$ алкіл-CN, шляхом взаємодії з ціанідом натрію в присутності прийнятного розчинника, такого як, наприклад, вода або спирт, наприклад, етанол.

Сполуки формули (I), де  $R^1$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^6$ , де вказаний  $R^6$  є незаміщеним, або де  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^9$ , де вказаний  $R^9$  є незаміщеним, можна перетворити в сполуку формули (I), де  $R^6$  або  $R^9$  заміщений групою  $-CH_3$  або  $-CH(CH_3)_2$ , шляхом взаємодії з формальдегідом або ацетоном і  $NaBH_3CN$ , в присутності прийнятного розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран або спирт, наприклад, метанол.

Сполуки формули (I), де  $R^1$  містить  $R^6$  замісник, заміщений групою OH, або де  $R^3$  містить  $R^9$  замісник, заміщений групою OH, можна перетворити в сполуку формули (I), де  $R^6$  або  $R^9$  замісник заміщений групою  $C_{1-6}$ алкілокси, шляхом взаємодії з  $W-C_{1-6}$ алкілом в присутності прийнятної основи, такої як, наприклад, гідрид натрію, і прийнятного розчинника, такого як, наприклад, N, N-диметилформамід. Сполуки формули (I), де  $R^1$  містить  $R^6$  замісник, заміщений групою  $C_{1-6}$ алкілокси, або де  $R^3$  містить  $R^9$  замісник, заміщений групою  $C_{1-6}$ алкілокси, можна перетворити в сполуку формули (I), де  $R^6$  або  $R^9$  замісник заміщений групою  $-OH$ , шляхом взаємодії з відповідною кислотою, такою як, наприклад, хлористоводнева кислота.

Сполуки формули (I), де  $R^1$  містить  $R^6$  замісник, заміщений галогеном, або де  $R^3$  містить  $R^9$  замісник, заміщений галогеном, можна перетворити в сполуку формули (I), де  $R^6$  або  $R^9$  замісник заміщений групою  $-NR^{14}R^{15}$ , шляхом взаємодії з  $NHR^{14}R^{15}$  у прийнятному розчиннику, такому як, наприклад, 1-метил-піролідинон. Сполуки формули (I), де  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-C(=O)-O-C_{1-6}$ алкіл, можна перетворити в сполуку формули (I), де  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $COOH$ , шляхом взаємодії з  $LiOH$  в присутності прийнятного розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран. Вказані сполуки формули (I), де  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $COOH$ , можна перетворити в сполуку формули (I), де  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-C(=O)-NH_2$  або  $-C(=O)-NHCH_3$  або  $-C(=O)NR^{10}R^{11}$ , шляхом взаємодії з  $NH(Si(CH_3)_3)_2$  або  $MeNH_3^+Cl^-$  або  $NHR^{10}R^{11}$  в присутності відповідних агентів пептидного зв'язування, таких як, наприклад, 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід  $HCl$  і 1-гідроксибензотриазол, прийнятної основи, такої як, наприклад, триетиламін, і прийнятного розчинника, такого як, наприклад, дихлорметан або N, N-диметилформамід. Сполуки формули (I), де  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-C(=O)-O-C_{1-6}$ алкіл, також можна перетворити в сполуку формули (I), де  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений 2-імідазолілом, шляхом взаємодії в атмосфері  $N_2$  з етилендіаміном і триметилалюмінієм в присутності прийнятного розчинника, такого як, наприклад, толуол і гептан. Цю сполуку формули (I), де  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений 2-імідазолілом, можна перетворити в сполуку формули (I), де  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-C(=O)-NH-(CH_2)_2-NH_2$ , шляхом взаємодії з гідроксидом натрію. Сполуки формули (I), де  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $COOH$ , також можна перетворити в сполуку формули (I), де  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-C(=O)-N(CH_3)(OCH_3)$ , шляхом взаємодії з диметилгідроксиламіном в присутності карбонілдіімідазолу і прийнятного розчинника, такого як, наприклад, дихлорметан.

Сполуки формули (I), де  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою , можна перетворити в сполуку формули (I), де  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений 2 групами OH, шляхом взаємодії з відповідною кислотою, такою як, наприклад, трифтороцтова кислота, і відповідним розчинником, таким як, наприклад, діоксан або вода. Ці сполуки формули (I), де  $R^3$

являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою , також можна перетворити в сполуку формули (I), де  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою OH і  $NR^{10}R^{11}$ , шляхом взаємодії з  $NH_2R^{10}R^{11}$ , необов'язково в сольовій формі, такої як, наприклад,  $NHR^{10}R^{11}Cl^-$ , необов'язково в присутності прийнятної основи, такої як, наприклад, гідрид натрію або  $Na_2CO_3$  або триетиламін або  $KI$ , і в присутності прийнятного розчинника, такого як, наприклад, N, N-диметилформамід або спирт, наприклад, 1-бутанол або етанол.

Сполуки формули (I), де  $R^3$  являє собою  $C_{1-3}$ алкіл, заміщений групою  $-C(=O)-O-C_{1-6}$ алкіл, можна перетворити в сполуку формули (I), де  $R^3$  являє собою  $C_{1-3}$ алкіл, заміщений групою  $-C(CH_3)_2-OH$ , шляхом взаємодії з йодметаном і  $Mg$  порошком в присутності прийнятного розчинника, такого як, наприклад, діетиловий ефір або тетрагідрофуран. Сполуки формули (I), де  $R^3$  являє собою  $C_{1-5}$ алкіл, заміщений групою  $-C(=O)-O-C_{1-6}$ алкіл, можна перетворити в

сполуку формули (I), де  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-OH$ , шляхом взаємодії з  $LiAlH_4$  у прийнятному розчиннику, такому як, наприклад, тетрагідрофуран.

Сполуки формули (I), де  $R^3$  являє собою  $C_{1-5}$ алкіл, заміщений групою  $-OH$ , можна перетворити в сполуку формули (I), де  $R^3$  являє собою  $C_{1-5}$ алкіл, заміщений групою  $-O-C(=O)-C_{1-6}$ алкіл, шляхом взаємодії з  $Cl-C(=O)-C_{1-6}$ алкіл в присутності прийнятої основи, такої як, наприклад,  $NaH$ , і прийнятого розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран.

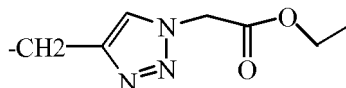
Сполуки формули (I), де  $R^3$  являє собою  $-CH_2-CH=CH_2$ , можна перетворити в сполуку формули (I), де  $R^3$  являє собою  $-CH_2-CHOH-CH_2-OH$ , шляхом взаємодії з перманганатом калію і відповідним розчинником, таким як, наприклад, ацетон або вода.

Сполуки формули (I), де  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-C(=O)-C_{1-4}$ алкіл, можна перетворити в сполуку формули (I), де  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-C(C_{1-4}алкіл)=N-OH$ , шляхом взаємодії з гідроксиламіном в присутності прийнятої основи, такої як, наприклад, піридин, і прийнятого розчинника, такого як, наприклад, спирт, наприклад, етанол.

Сполуки формули (I), де  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $NH_2$ , можна перетворити в сполуку формули (I), де  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-NH-C(=O)-R^6$  або групою  $-NH-C(=O)-C_{1-6}$ алкіл або групою  $-NH-C(=O)-$ полігідроксі $C_{1-6}$ алкіл або групою  $-NH-C(=O)-$ полігалоген $C_{1-6}$ алкіл або групою  $-NH-C(=O)-$ полігідроксиполігалоген $C_{1-6}$ алкіл, шляхом взаємодії з відповідним  $COOH$  аналогом, наприклад,  $R^6-COOH$  або  $CF_3-C(CH_3)(OH)-COOH$  і подібним, в присутності відповідних агентів пептидного зв'язування, таких як 1-гідроксибензотриазол і 1-((3-диметиламіно)пропіл)карбодіїмід, необов'язково в присутності прийнятої основи, такої як, наприклад, триетиламін. Вказані сполуки формули (I), де  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $NH_2$ , також можна перетворити в сполуку формули (I), де  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $NH-C(=O)-CF_3$ , шляхом взаємодії з трифтороцтовим ангідридом в присутності прийнятої основи, такої як, наприклад, триетиламін, і прийнятого розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран. Вказані сполуки формули (I), де  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $NH_2$ , також можна перетворити в сполуку формули (I), де  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-NH-$ полігалоген $C_{1-6}$ алкіл, наприклад,  $-NH-CH_2-CH_2-F$ , шляхом взаємодії з полігалоген $C_{1-6}$ алкіл- $W$ , де  $W$  визначений вище, наприклад, йод-2-фторетан, в присутності прийнятої основи, такої як, наприклад,  $K_2CO_3$ , і прийнятого розчинника, такого як, наприклад,  $N, N$ -диметилформамід або діоксан.

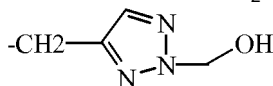
Сполуки формули (I), де  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою ціано, можна перетворити в сполуку формули (I), де  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений тетразолілом, шляхом взаємодії з азидом натрію і  $NH^+Cl^-$  в присутності прийнятого розчинника, такого як, наприклад,  $N, N$ -диметилформамід.

Сполуки формули (I), де  $R^3$  являє собою  $-CH_2-C\equiv CH$ , можна перетворити в сполуку



формули (I), де  $R^3$  являє собою  $-CH_2-C\equiv CH$  шляхом взаємодії з етилазидоацетатом в присутності  $CuI$  і прийнятої основи, такої як, наприклад, діізопропіламін, і прийнятого розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран.

Сполуки формули (I), де  $R^3$  являє собою  $-CH_2-C\equiv CH$ , можна перетворити в сполуку



формули (I), де  $R^3$  являє собою  $-CH_2-C\equiv CH$  шляхом взаємодії з азидом натрію і формальдегідом в присутності відповідного каталізатора, такого як, наприклад,  $CuSO_4$  і  $L$  аскорбат натрію, прийнятої кислоти, такої як, наприклад, оцтова кислота, і прийнятого розчинника, такого як, наприклад, діоксан.

Сполуки формули (I), де  $R^3$  являють собою  $C_{2-6}$ алкініл, можна перетворити в сполуку формули (I), де  $R^3$  являє собою  $C_{2-6}$ алкініл, заміщений групою  $R^9$ , шляхом взаємодії з  $W-R^9$ , де  $W$  має значення, визначене вище, в присутності відповідного каталізатора, такого як, наприклад, дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій, відповідного спів-каталізатора, оскільки  $CuI$ , прийнятої основи, такої як, наприклад, триетиламін, і прийнятого розчинника, такого як, наприклад, диметилсульфоксид.

Сполуки формули (I), де  $R^3$  включає  $R^9$ , заміщений галогеном, можна перетворити в сполуку формули (I), де  $R^3$  включає  $R^9$ , заміщений групою  $-NR^{14}R^{15}$ , шляхом взаємодії з  $NHR^{14}R^{15}$  в присутності прийнятого розчинника, такого як, наприклад, 1-метил-2-піролідинон.

Сполуки формули (I), де  $R^3$  включає  $C_{2-6}$ алкініл, можуть бути гідровані з отриманням сполуки формули (I), де  $R^3$  включає  $C_{2-6}$ алкіл, в присутності відповідного каталізатора, такого як, наприклад, паладій на вугіллі, і прийнятного розчинника, такого як, наприклад, етилацетат.

5 Сполуки формули (I), де  $R^3$  включає  $C_{2-6}$ алкініл, можуть бути гідровані з отриманням сполуки формули (I), де  $R^3$  включає  $C_{2-6}$ алкеніл, в присутності відповідного каталізатора, такого як, наприклад, каталізатор Ліндлара, і прийнятного розчинника, такого як, наприклад, етилацетат.

10 Сполуки формули (I), де  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-P(=O)(OC_{1-6}алкіл)_2$ , можна перетворити в сполуку формули (I), де  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-P(=O)(OH)_2$ , шляхом взаємодії з бромтриметилсиланом в присутності прийнятного розчинника, такого як, наприклад, дихлорметан.

Сполуки формули (I), де  $R^9$  замісник заміщений групою  $=O$ , можна перетворити у відповідний відновлений  $R^9$  замісник шляхом взаємодії з відповідним відновником, таким як, наприклад,  $LiAlH_4$  у прийнятному розчиннику, такому як, наприклад, тетрагідрофуран.

15 Сполуки формули (I), де  $R^3$  включає  $-NHR^{10}$ , можна перетворити в сполуку формули (I), де  $R^3$  включає  $-NR^{10}-(C=O)-$  необов'язково заміщений  $C_{1-6}$ алкіл, шляхом взаємодії з відповідною сполукою  $W-(C=O)-$  необов'язково заміщений  $C_{1-6}$ алкіл, де  $W$  являє собою прийнятну групу, яка видаляється, таку як, наприклад, галоген, наприклад, хлор і подібні, в присутності прийнятної основи, такої як, наприклад, триетиламін, і прийнятного розчинника, такого як, наприклад, ацетонітрил.

20 Сполуки формули (I), де  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $NR^{10}$  (бензил), можна перетворити в сполуку формули (I), де  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $NHR^{10}$ , шляхом взаємодії з 1-хлоретилхлорформіатом в присутності прийнятного розчинника, такого як, наприклад, дихлорметан.

25 Сполуки формули (I), де  $R^1$  являє собою незаміщений піперидин, можна перетворити в сполуку формули (I), де  $R^1$  являє собою 1-метил-піперидин, шляхом взаємодії з йодметаном в присутності прийнятної основи, такої як, наприклад, карбонат калію, і прийнятного розчинника, такого як, наприклад, ацетонітрил.

30 Сполуки формули (I), де  $R^1$  являє собою водень, можна перетворити в сполуку формули (I), де  $R^1$  являє собою необов'язково заміщений  $C_{1-6}$ алкіл, шляхом взаємодії з необов'язково заміщеним  $C_{1-6}$ алкіл- $W$ , де  $W$  являє собою прийнятну групу, яка видаляється, таку як, наприклад, галоген, наприклад, бром і подібні, в присутності прийнятної основи, такої як, наприклад, карбонат калію, і прийнятного розчинника, такого як, наприклад, ацетонітрил.

35 Сполуки формули (I), де  $R^2$  являє собою галоген, наприклад, бром, можна перетворити в сполуку формули (I), де  $R^2$  являє собою ціано, шляхом взаємодії з ціанідом цинку в присутності відповідного каталізатора, такого як, наприклад,  $Pd_2(dba)_3$ , і прийнятного ліганду, такого як, наприклад, 1,1-біс(дифенілфосфіно)фероцен, в присутності прийнятного розчинника, такого як, наприклад, N, N-диметилформамід.

40 Вказаний  $R^2$  замісник, що являє собою ціано, можна перетворити в  $-CH_2-NH_2$  шляхом гідрування в присутності  $NH_3$  і Нікелю.

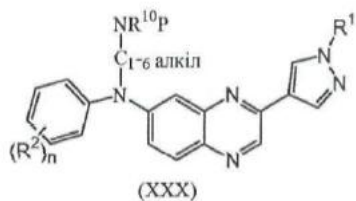
Сполуки формули (I), де  $R^2$  являє собою  $-OCH_3$ , можна перетворити в сполуку формули (I), де  $R^2$  являє собою  $-OH$ , шляхом взаємодії з трибромідом бору в присутності прийнятного розчинника, такого як, наприклад, дихлорметан.

45 Сполуки формули (I), де  $R^2$  являє собою  $-OH$ , можна перетворити в сполуку формули (I), де  $R^2$  являє собою  $-OCH_3$ , шляхом взаємодії з метилйодидом в присутності прийнятної основи, такої як, наприклад, карбонат калію, і прийнятного розчинника, такого як, наприклад, N, N-диметилформамід.

Сполуки формули (I), де  $R^2$  являє собою водень, можна перетворити в сполуку формули (I), де  $R^2$  являє собою  $-CHOH-CF_3$ , шляхом взаємодії з трифторацетальдегідом метил гемікеталем.

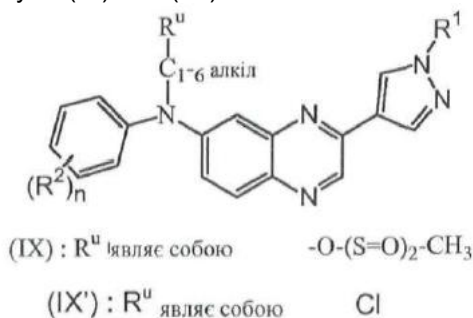
50 Наступний аспект даного винаходу являє собою спосіб отримання сполуки формули (I), визначеної в даній заявці, який включає:

(i) видалення захисту у сполуки формули (XXX), де  $P$  являє собою прийнятну захисну групу, таку як, наприклад, бутилоксикарбонільна група  $(-CO_2C(CH_3)_3)$ , в присутності прийнятної кислоти, такої як, наприклад,  $HCl$  або трифтороцтова кислота;



або

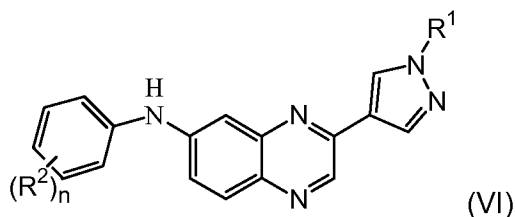
(ii) взаємодію сполуки формули (IX) або (IX')



або її захищеної форми з відповідно заміщеним аміном або його реакційноздатним

- 5 похідним, таким як, наприклад, NHR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> (X), NHR<sup>10</sup>P (X-a) або  $\text{H}-\text{N} \begin{smallmatrix} \circ \end{smallmatrix}$  (XXI), наприклад, в герметично закритій посудині, в присутності прийнятної основи, такої як, наприклад, гідрид натрію, і/або в присутності або за відсутності розчинника, такого як ацетонітрил, N, N-диметилформамід або N, N-диметилацетамід; або

(iii) взаємодію сполуки формули (VI):

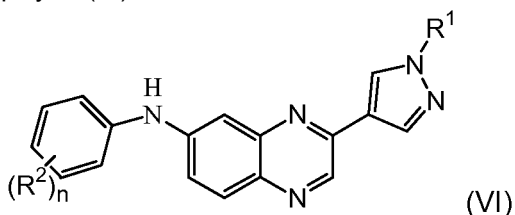


10

або її захищеної форми зі сполукою формули W<sub>6</sub>-C<sub>1-6</sub>алкіл-NR<sup>10</sup>P, де P являє собою прийнятну захисну групу, і W<sub>6</sub> являє собою прийнятну групу, яка видаляється, таку як, наприклад, галоген, наприклад, бром і подібні, або -O-S(=O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, в присутності прийнятної основи, такої як, наприклад, гідрид натрію, і прийнятного розчинника, наприклад, N, N-диметилформамід або N, N-диметилацетамід, з подальшим видаленням P і необов'язковим видаленням якої-небудь додаткової присутньої захисної групи; або

15

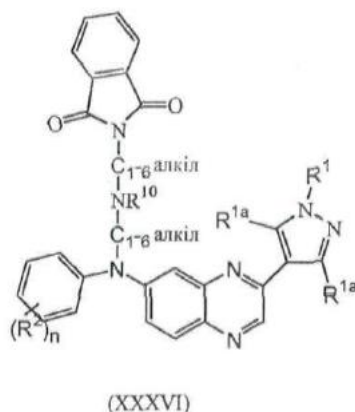
(iv) взаємодію сполуки формули (VI):



20

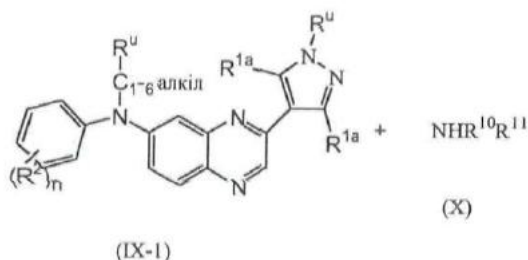
або її захищеної форми зі сполукою формули W<sub>6</sub>-C<sub>1-6</sub>алкіл-NHR<sup>10</sup>, де W<sub>6</sub> являє собою прийнятну групу, яка видаляється, таку як, наприклад, галоген, наприклад, бром і подібні, або -O-S(=O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, в присутності прийнятної основи, такої як, наприклад, гідрид натрію, і прийнятного розчинника, наприклад, N, N-диметилформамід або N, N-диметилацетамід;

(v) взаємодію сполуки формули (XXXVI)



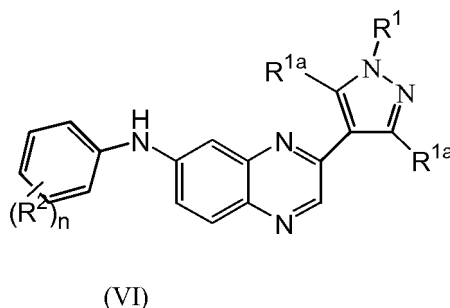
з гідрaziном в присутності прийнятного розчинника, такого як, наприклад, спирт, наприклад, етанол;

5 (vi) взаємодію сполуки формули (IX-1), де  $R^u$  являє собою  $-O-S(=O)_2-CH_3$ ,



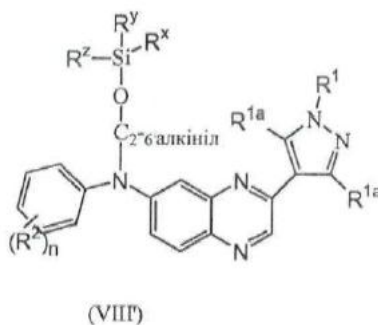
з проміжною сполукою формули (X) в присутності прийнятного розчинника, такого як, наприклад, ацетонітрил;

10 (vii) взаємодію сполуки формули (VI)

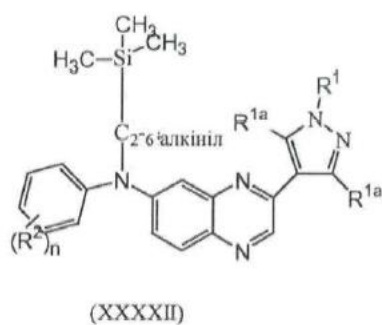


з проміжною сполукою формули  $W_{11}-R^{3b}$ , де  $R^{3b}$  являє собою необов'язково заміщений  $C_{2-6}$  алкіл, і  $W_{11}$  являє собою прийнятну групу, яка видаляється, таку як, наприклад, галоген, наприклад, хлор, або  $-O-S(=O)_2-CH_3$ , в присутності прийнятої основи, такої як, наприклад,  $NaN$ , і прийнятного розчинника, такого як, наприклад, N, N-диметилформамід;

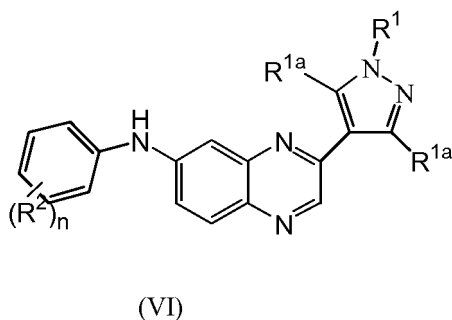
15 (viii) взаємодію сполуки формули (VIII'), де  $R^x$  і  $R^y$  являють собою  $C_{1-4}$  алкіл, і  $R^z$  являють собою  $C_{1-4}$  алкіл або феніл



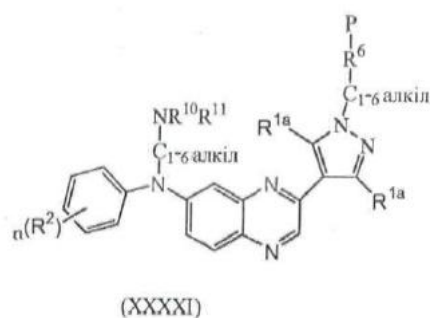
з відповідною кислотою, такою як, наприклад, трифтороцтова кислота, в присутності  
 прийнятного розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран;  
 5 (viii) видалення захисту у сполуки формули (XXXXII)



в присутності прийнятої основи, такої як, наприклад, K₂CO₃, і прийнятного розчинника,  
 10 такого як, наприклад, спирт, наприклад, метанол і подібні;  
 (ix) взаємодію сполуки формули (VI)

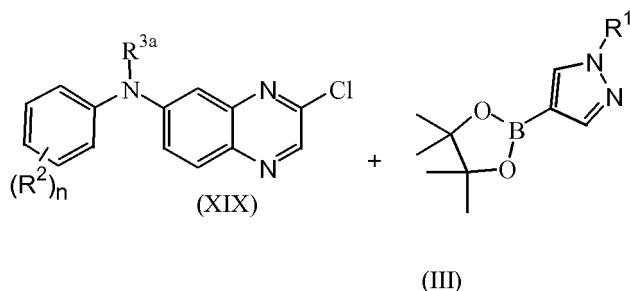


з ди(C₁-₆алкіл)вінілфосфонатом в присутності відповідного каталізатора, такого як,  
 наприклад, три-N-бутилфосфін, і прийнятного розчинника, такого як, наприклад, ацетонітрил;  
 15 (x) видалення захисту у сполуки формули (XXXXI)



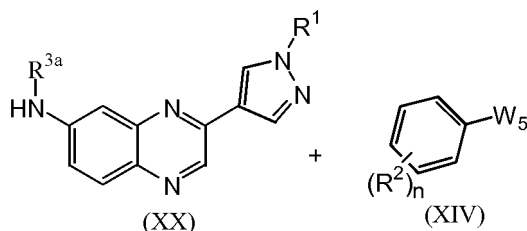
в присутності прийнятної основи, такої як, наприклад,  $K_2CO_3$ , і прийнятного розчинника, такого як, наприклад, спирт, наприклад, метанол і подібні;

(xi) взаємодію сполуки формули (XIX) зі сполукою формули (III)



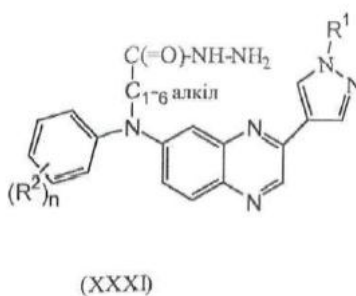
5 в присутності відповідного каталізатора, такого як, наприклад, паладій тетракіс(трифеніл)фосфін або  $Pd_2(dba)_3$  (тріс(добензилиденацетон)дипаладій (0)), прийнятного ліганду, такого як 2-дициклогексилфосфіно-2',6'-диметоксибіфеніл, прийнятної основи, такої як, наприклад,  $Na_2CO_3$  або  $K_3PO_4$ , і прийнятного розчинника, такого як, наприклад, етиленгліколь-диметилловий ефір або діоксан або вода;

10 (xii) взаємодію сполуки формули (XX), де  $R^{3a}$  являє собою необов'язково заміщений  $C_{1-6}$  алкіл, зі сполукою формули (XIV)



15 в присутності відповідного каталізатора, такого як, наприклад, ацетат паладію (II) або  $Pd_2(dba)_3$  (тріс(добензилиденацетон) дипаладій(0)), прийнятного ліганду, такого як, наприклад, 2-дициклогексилфосфіно-тріс-ізопропіл-біфен або 1,1'-[1,1'-бінафталін]-2,2'-діілбіс[1,1-дифенілфосфін], прийнятної основи, такої як, наприклад, трет-бутоксид натрію, і прийнятного розчинника, такого як, наприклад, етиленгліколь-диметилловий ефір;

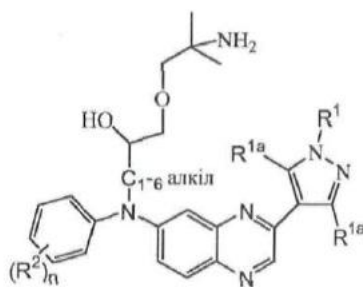
(xiii) взаємодію сполуки формули (XXXI)



20 з  $W_8-CN$ , де  $W_8$  являє собою прийнятну групу, яка видаляється, таку як, наприклад, галоген, наприклад, бром, в присутності прийнятної основи, такої як, наприклад,  $NaHCO_3$ , і прийнятного розчинника, такого як, наприклад, вода або діоксан;

25 (xiv) взаємодію сполуки формули (XXXV)

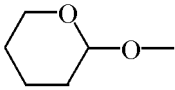


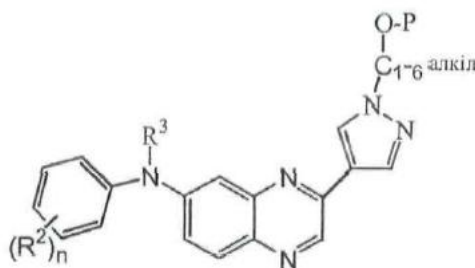


(XXXV)

з відповідною основою, такою як, наприклад, N, N-діізопропілетиламін і триетиламін, в присутності прийнятного розчинника, такого як, наприклад, спирт, наприклад, метанол;

5 (xv) видалення захисту у сполуки формули (XXVI), де Р являє собою прийнятну захисну

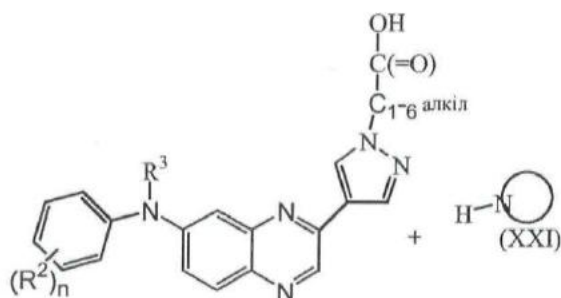
групу, таку як, наприклад, -O-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) або ,



(XXVI)

10 в присутності прийнятої кислоти, такої як, наприклад, HCl або трифтороцтова кислота, або прийнятного агента де-силілування, такого як, наприклад, тетрабутиламонійфторид, і прийнятного розчинника, такого як спирт, наприклад, метанол або тетрагідрофуран;

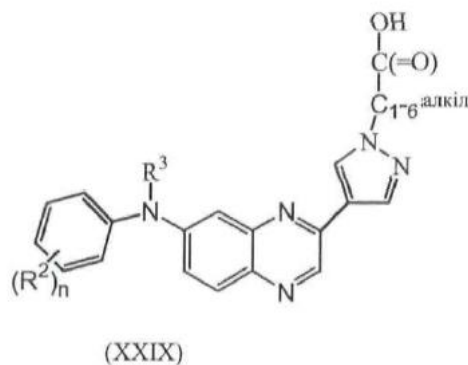
(xvi) взаємодію сполуки формули (XXIX) зі сполукою формули (XXI)



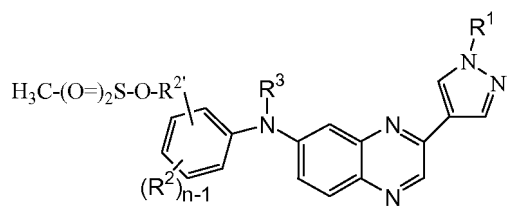
(XXIX)

15 в присутності відповідних агентів пептидного зв'язування, таких як, 1-гідрокси-бензотриазол і 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід HCl;

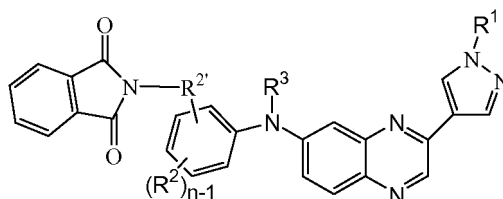
20 (xvii) взаємодію сполуки формули (XXIX)



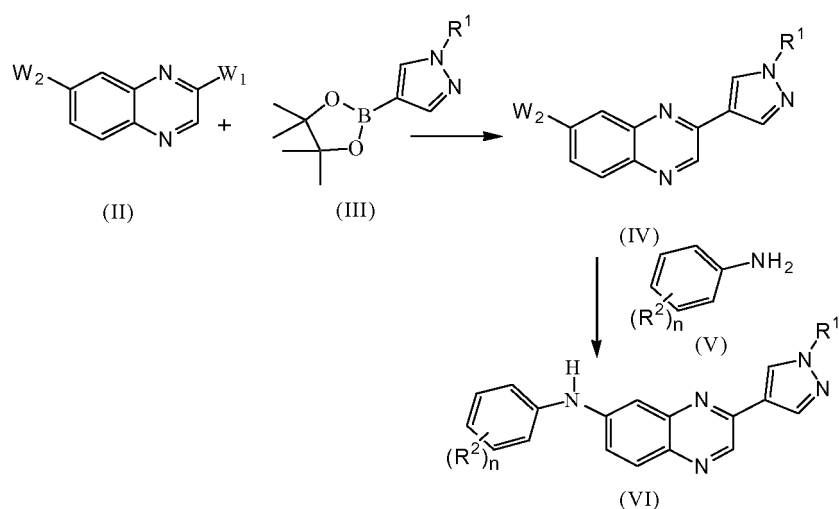
з  $\text{NHR}^4\text{R}^5$  в присутності відповідних агентів пептидного зв'язування, таких як 1-гідрокси-бензотриазол і 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодімід HCl, і прийнятної основи, такої як триетиламін, і прийнятного розчинника, такого як, наприклад, дихлорметан;  
(xviii) взаємодію представленої нижче сполуки



з  $\text{NHR}^7\text{R}^8$  в присутності прийнятної основи, такої як, наприклад,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , і прийнятного розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран;  
(xviii) видалення захисту у представленої нижче сполуки



в присутності моногідрату гідразину і прийнятного розчинника, такого як, наприклад, спирт, наприклад, етанол;  
де  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^{1a}$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^{10}$  і  $n$  мають значення, визначені в даній заявці; і потім необов'язково перетворення однієї сполуки формули (I) в іншу сполуку формули (I).  
Наступний варіант втілення являє собою спосіб синтезу сполуки формули (VI), де:



1) сполуку формули (II) піддають взаємодії з проміжною сполукою формули (III) в присутності відповідного каталізатора, такого як, наприклад,

тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) або ацетат паладію (II), прийнятної основи, такої як, наприклад, карбонат натрію, прийнятного ліганду, такого як, наприклад, трифенілфосфін, і прийнятного розчинника або суміші розчинників, такого як, наприклад, етиленгліколь-диметилловий ефір і вода; де  $W_1$  і  $W_2$ , кожний незалежно, являють собою прийнятну групу, яка видаляється, таку як, наприклад, галоген, наприклад, хлор або бром;

і потім

2) сполуку формули (IV) піддають взаємодії з проміжною сполукою формули (V) в присутності відповідного каталізатора, такого як, наприклад, ацетат паладію (II), прийнятної основи, такої як трет-бутоксид натрію або  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , прийнятного ліганду, такого як, наприклад, 1,1'-[1,1'-бінафталін]-2,2'-діілбіс[1,1-дифенілфосфін], і прийнятного розчинника або суміші розчинників, такого як, наприклад, діоксан або етиленгліколь-диметилловий ефір і вода;

де, необов'язково, проміжну сполуку формули (II), де  $W_1$  являє собою хлор і  $W_2$  являє собою бром, отримують шляхом взаємодії 7-бром-2(1H)-хіноксалінону з оксихлоридом фосфору або, альтернативно, з тіонілхлоридом і N, N-диметилформамідом у прийнятному розчиннику, такому як, наприклад, толуол;

або навпаки, де сполуку формули (II) спочатку піддають взаємодії з проміжною сполукою формули (V), а потім піддають взаємодії з проміжною сполукою формули (III) з використанням способів, описаних вище.

У наступному варіанті втілення даний винахід забезпечує нову проміжну сполуку. У одному варіанті втілення даний винахід забезпечує нову проміжну сполуку формули (II)-(XXXI). У іншому варіанті втілення даний винахід забезпечує нову проміжну сполуку формули (VI) або формули (IX). У іншому варіанті втілення даний винахід забезпечує сполуку формули (I-a)-(I-i).

Фармацевтично прийнятні солі, сольвати або їх похідні

У цьому розділі, як у всіх інших розділах даної заявки, якщо в контексті не вказане інше, посилання на формулу (I) включають посилання на всі інші її підгрупи, переваги, варіанти втілення і приклади, визначені в даній заявці.

Якщо не вказане інше, посилання на конкретну сполуку також включає її іонні форми, солі, сольвати, ізомери, таутомери, N-оксиди, складні ефіри, проліки, ізотопи і захищені форми, наприклад, що обговорюються нижче; переважно, їх іонні форми або солі, або таутомери, або ізомери, або N-оксиди, або сольвати; і більш переважно, їх іонні форми або солі, або таутомери, або сольвати, або захищені форми, ще більше переважно їх солі або таутомери, або сольвати. Багато які сполуки формули (I) можуть існувати в формі солей, наприклад, кислотнo-адитивних солей, або, в деяких випадках, солей органічних і неорганічних основ, таких як карбоксилатні, сульфонатні і фосфатні солі. Всі такі солі охоплюються об'ємом даного винаходу, і посилання на сполуки формули (I) включають сольові форми сполук. Повинно бути зрозуміло, що посилання на "похідні" включають посилання на їх іонні форми, солі, сольвати, ізомери, таутомери, N-оксиди, складні ефіри, проліки, ізотопи і захищені форми.

Відповідно до одного аспекту даного винаходу, забезпечується сполука, визначена в даній заявці, або її сіль, таутомер, N-оксид або сольват. Відповідно до наступного аспекту даного винаходу, забезпечується сполука, визначена в даній заявці, або її сіль або сольват. Посилання на сполуки формули (I) і їх підгрупи, визначені в даній заявці, включають в межах свого об'єму солі або сольвати, або таутомери, або N-оксиди сполук.

Сольові форми сполук за даним винаходом типово являють собою фармацевтично прийнятні солі, і приклади фармацевтично прийнятних солей обговорюються в Berge et al. (1977) "Pharmaceutically Acceptable Salts," J. Pharm. Sci., Vol. 66, pp. 1-19. Однак солі, які не є фармацевтично прийнятними, також можуть бути отримані як проміжні форми, які потім можна перетворити в фармацевтично прийнятні солі.

Такі сольові форми, що не є фармацевтично прийнятними, які можуть бути корисними, наприклад, в очищенні або розділенні сполук за даним винаходом, також становлять частину даного винаходу.

Солі за даним винаходом можна синтезувати з вихідної сполуки, яка містить основну або кислотну групу, традиційними хімічними способами, такими як способи, описані в Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Hardcover, 388 pages, August 2002. Як правило, такі солі можна отримати шляхом взаємодії форми вільної кислоти або основи цих сполук з відповідною основою або кислотою у воді або в органічному розчиннику, або в суміші таких двох розчинників; як правило, використовують неводне середовище, таке як простий ефір, етилацетат, етанол, ізопропанол або ацетонітрил. Сполуки за даним винаходом можуть існувати у вигляді моно- або ди-солей залежно від рKa кислоти, з якої утворена сіль.

Кислотно-адитивні солі можуть бути утворені з широким рядом різних кислот, як неорганічних, так і органічних. Приклади кислотно-адитивних солей включають солі, утворені з кислотою, вибраною з групи, яка складається з оцтової, 2,2-дихлороцтової, адипінової, альгінової, аскорбінової (наприклад, L-аскорбінової), L-аспарагінової, бензолсульфонової, бензойної, 4-ацетамідобензойної, бутанової, (+)камфорної, камфор-сульфонової, (+)-(1S)-камфор-10-сульфонової, капринової, капронової, каприлової, коричної, лимонної, цикламінової, додецилсірчаної, етан-1,2-дисульфонової, етансульфонової, 2-гідроксіетансульфонової, мурашиної, фумарової, галактарової, гентизинової, глюкогептонової, D-глюконової, глюкуронової (наприклад, D-глюкуронової), глутамінової (наприклад, L-глутамінової),  $\alpha$ -оксоглутарової, гліколевої, гіпурової, бромистоводневої, хлористоводневої, йодистоводневої, ізетіонової, молочної (наприклад, (+)-L-молочної, ( $\pm$ )-DL-молочної), лактобіонової, малеїнової, яблучної, (-)-L-яблучної, маленової, ( $\pm$ )-DL-мигдалевої, метансульфонової, нафталінсульфонової (наприклад, нафталін-2-сульфонової), нафталін-1,5-дисульфонової, 1-гідрокси-2-нафтойної, нікотинової, азотної, олеїнової або оротової, щавлевої, пальмітинової, памової, фосфорної, пропіонової, L-піроглутамінової, пірувінової, саліцилової, 4-аміно-саліцилової, себацінової, стеаринової, янтарної, сірчаної, дубильної, (+)-L-винної, тіоціанової, толуолсульфонової (наприклад, п-толуолсульфонової), ундециленової і валеріанової кислот, а також ацилованих амінокислот і катіоно-обмінних смол.

Одна конкретна група солей складається з солей, утворених з оцтової, хлористоводневої, йодистоводневої, фосфорної, азотної, сірчаної, лимонної, молочної, янтарної, малеїнової, яблучної, ізетіонової, фумарової, бензолсульфонової, толуолсульфонової, метансульфонової (мезилат), етансульфонової, нафталінсульфонової, валеріанової, оцтової, пропанової, бутанової, маленової, глюкуронової і лактобіонової кислот. Інша група кислотно-адитивних солей включає солі, утворені з оцтової, адипінової, аскорбінової, аспарагінової, лимонної, DL-молочної, фумарової, глюконової, глюкуронової, гіпурової, хлористоводневої, глутамінової, DL-яблучної, метансульфонової, себацінової, стеаринової, янтарної і винної кислот.

Якщо сполука є аніонною або містить функціональну групу, яка може бути аніонною (наприклад, -COOH може являти собою -COO<sup>-</sup>), тоді сіль може бути утворена з відповідним катіоном. Приклади прийнятних неорганічних катіонів включають, але не обмежуються цим, іони лужних металів, такі як Na<sup>+</sup> і K<sup>+</sup>, катіони лужноземельних металів, такі як Ca<sup>2+</sup> і Mg<sup>2+</sup> і інші катіони, такі як Al<sup>3+</sup>. Приклади прийнятних органічних катіонів включають, але не обмежуються цим, іон амонію (тобто NH<sub>4</sub><sup>+</sup>) і заміщені амонієві іони (наприклад, NH<sub>3</sub>R<sup>+</sup>, NH<sub>2</sub>R<sub>2</sub><sup>+</sup>, NHR<sub>3</sub><sup>+</sup>, NR<sub>4</sub><sup>+</sup>).

Приклади деяких прийнятних заміщених амонієвих іонів включають іони, утворені з: етиламіну, діетиламіну, дициклогексиламіну, триетиламіну, бутиламіну, етилендіаміну, етаноламіну, діетаноламіну, піперазину, бензиламіну, фенілбензиламіну, холіну, меглуміну і трометаміну, а також амінокислот, таких як лізин і аргінін. Прикладом традиційного четвертинного амонієвого іона є N(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub><sup>+</sup>.

Коли сполуки формули (I) містять функціональну групу аміну, вони можуть утворювати четвертинні амонієві солі, наприклад, шляхом взаємодії з алкілюючим агентом, відповідно до способів, добре відомих фахівцям в даній галузі. Такі четвертинні амонієві сполуки охоплюються об'ємом формули (I). Сполуки формули (I), що містять функціональну групу аміну, також можуть утворювати N-оксиди. Посилання в даній заявці, зроблене на сполуку формули (I), яка містить функціональну групу аміну, також включає N-оксид. Коли сполука містить декілька функціональних амінових груп, один або більше ніж один атом азоту може бути окислений з утворенням N-оксиду. Конкретними прикладами N-оксидів є N-оксиди третинних амінів або атом азоту азотовмісного гетероциклу. N-оксиди можуть бути утворені шляхом обробки відповідного аміну окисником, таким як пероксид водню або перкислота (наприклад, пероксикарбонова кислота), див., наприклад, Advanced Organic Chemistry, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages. Більш конкретно, N-оксиди можна отримати, слідуючи процедурі, описаній L. W. Deady (Syn. Comm. (1977), 7, 509-514), в якій амінову сполуку піддають взаємодії з м-хлорпероксибензойною кислотою (MCPBA), наприклад, в інертному розчиннику, такому як дихлорметан.

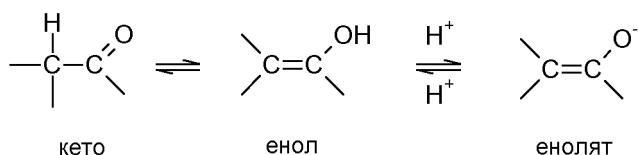
Сполуки за даним винаходом можуть утворювати сольвати, наприклад, з водою (тобто гідрати) або традиційними органічними розчинниками. Як він використовується в даній заявці, термін "сольват" означає фізичну асоціацію сполук за даним винаходом з однією або декількома молекулами розчинника. Ця фізична асоціація включає різні ступені іонного і ковалентного зв'язування, включаючи водневе зв'язування. У деяких випадках сольват може бути виділений, наприклад, коли одна або декілька молекул розчинника включені в кристалічні решітки кристалічної твердої речовини. Термін "сольват" призначений для охоплення як сольватів в фазі розчину, так і тих, які можуть бути виділені. Необмежувальні приклади

відповідних сольватів включають сполуки за даним винаходом в сполученні з водою, ізопропанолом, етанолом, метанолом, DMSO, етилацетатом, оцтовою кислотою або етаноламіном і т. п. Сполуки за даним винаходом можуть виявляти біологічні ефекти, знаходячись в розчині.

5 Сольвати добре відомі в фармацевтичній хімії. Вони можуть мати важливе значення для способів отримання речовини (наприклад, в зв'язку з їх очищенням, зберіганням речовини (наприклад, її стабільністю) і для простоти поводження з речовиною, і вони часто утворюються як частина стадій виділення або очищення хімічного синтезу. Фахівець в даній галузі може визначити за допомогою стандартних і методів, що традиційно використовуються, чи був гідрат  
10 або інший сольват утворений в умовах виділення або в умовах очищення, що використовуються для отримання даної сполука. Приклади таких методів включають термографіметричний аналіз (TGA), диференціальну скануючу калориметрію (DSC), рентгенівську кристалографію (наприклад, рентгенівську кристалографію на монокристалі або рентгенівську порошкову дифракцію) і твердофазний ЯМР (SS-ЯМР, також відомий як Magic Angle Spinning NMR або MAS-NMR). Такі методи є такою ж частиною стандартного набору  
15 аналітичних інструментів фахівця-хіміка, як ЯМР, ІЧ, ВЕРХ і MS. Альтернативно, фахівець може цілеспрямовано отримати сольват з використанням умов кристалізації, які включають певну кількість розчинника, необхідну для конкретного сольвату. Потім можна використовувати стандартні способи, описані вище, щоб встановити, утворилися сольвати чи ні. Також формулою (I) охоплюються будь-які комплекси (наприклад, комплекси включення або клатрати зі сполуками, такими як циклодекстрини, або комплекси з металами) сполук.

Крім того, сполуки за даним винаходом можуть мати одну або декілька поліморфних (кристалічних) або аморфних форм, і як такі включені в об'єм даного винаходу.

Сполуки формули (I) можуть існувати у багатьох різних геометричних ізомерних і таутомерних формах, і посилання на сполуки формули (I) включають всі такі форми. Щоб уникнути сумнівів, коли сполука може існувати в одній з декількох геометричних ізомерних або таутомерних форм, і тільки одна конкретно описана або показана, всі інші, проте, охоплюються формулою (I). Інші приклади таутомерних форм включають, наприклад, форми кето-, енол- і енолят-, як, наприклад, в наступних таутомерних парах: кето/енол (проілюстровано нижче),  
25 імін/енамін, амід/іміноспирт, амідин/ендіаміни, нітрузо/оксим, тіокетон/ентіол і нітро/аци-нітро.  
30



Коли сполуки формули (I) містять один або декілька хіральних центрів і можуть існувати в формі двох або більш оптичних ізомерів, посилання на сполуки формули (I) включають всі їх оптичні ізомерні форми (наприклад, енантіомери, епімери і діастереоізомери), або у вигляді  
35 індивідуальних оптичних ізомерів, або сумішей (наприклад, рацемічних сумішей) двох або більш оптичних ізомерів, якщо з контексту не виходить інше. Оптичні ізомери можуть бути охарактеризовані і ідентифіковані на основі їх оптичної активності (тобто як + і - ізомери, або d і l ізомери), або вони можуть бути охарактеризовані на основі їх абсолютної стереохімії з використанням "R і S" номенклатури, розробленої Cahn, Ingold і Prelog, див. Advanced Organic  
40 Chemistry by Jerry March, 4th Edition, John Wiley & Sons, New York, 1992, pages 109-114, і див. також Cahn, Ingold & Prelog (1966) Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 5, 385-415. Оптичні ізомери можна розділити різними способами, включаючи хіральну хроматографію (хроматографію на хіальному носії), і такі способи добре відомі фахівцям в даній галузі. Як альтернатива хіральній хроматографії, оптичні ізомери можна розділити шляхом утворення  
45 діастереоізомерних солей з хіральними кислотами, наприклад, (+)-винною кислотою, (-)-піроглутаміновою кислотою, (-)-ди-толуїл-L-винною кислотою, (+)-мигдалевою кислотою, (-)-яблучною кислотою і (-)-камфорсульфоновою кислотою, розділення діастереоізомерів методом преференційної кристалізації з подальшою дисоціацією солей з отриманням індивідуального енантіомера вільної основи.

Коли сполуки формули (I) існують у вигляді двох або більше оптичних ізомерних форм, один енантіомер з пари енантіомерів може демонструвати переваги в порівнянні з іншим енантіомером, наприклад, в тому, що стосується біологічної активності. Таким чином, в деяких обставинах, бажано використовувати як терапевтичний засіб тільки один з пари енантіомерів або тільки один з множини діастереоізомерів. Відповідно, даний винахід забезпечує композиції,  
55 що містять сполуку формули (I), яка містить один або декілька хіральних центрів, де щонайменше 55% (наприклад щонайменше 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% або 95%)

сполуки формули (I) присутньо у вигляді єдиного оптичного ізомеру (наприклад, енантіомера або діастереоізомеру). У одному загальному варіанті втілення, 99% або більше (наприклад, по суті всі) від загальної кількості сполуки формули (I) може бути присутнім у вигляді єдиного оптичного ізомеру (наприклад, енантіомера або діастереоізомеру).

Сполуки за даним винаходом включають сполуки з одним або декількома ізотопними заміщеннями, і посилання на конкретний елемент включає в межах охоплюваного об'єму всі ізотопи такого елемента. Наприклад, посилання на водень включає в межах охоплюваного об'єму  $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H}$  (D) і  $^3\text{H}$  (T). Подібним чином, посилання на вуглевод і кисень включають в межах охоплюваного об'єму, відповідно,  $^{12}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  і  $^{14}\text{C}$ , і  $^{16}\text{O}$ , і  $^{18}\text{O}$ . Ізотопи можуть бути радіоактивними або нерадіоактивними. У одному варіанті втілення даного винаходу, сполуки не містять ніяких радіоактивних ізоотопів. Такі сполуки є переважними для терапевтичного застосування. Однак в іншому варіанті втілення сполука може містити один або декілька радіоізоотоп. Сполуки, що містять такий радіоізоотоп, можуть бути корисними в контексті діагностики.

Складні ефіри, такі як складний ефір карбонових кислот і ацилоксиефіри сполук формули (I), які містять карбоновокислотну групу або гідроксильну групу, також охоплюються формулою (I). У одному варіанті втілення даного винаходу, формула (I) включає в межах охоплюваного об'єму складний ефір сполук формули (I), які містять карбоновокислотну групу або гідроксильну групу. У іншому варіанті втілення даного винаходу, формула (I) не включає в межах охоплюваного об'єму складний ефір сполук формули (I), що містять карбоновокислотну групу або гідроксильну групу. Прикладами складного ефіру є сполуки, що містять групу  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$ , де R являє собою складноефірний замісник, наприклад,  $\text{C}_{1-6}$ алкільну групу, гетероциклільну групу або  $\text{C}_{5-20}$ арильну групу, переважно  $\text{C}_{1-6}$ алкільну групу. Конкретні приклади складноефірних груп включають, але не обмежуються цим,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$  і  $-\text{C}(=\text{O})\text{OPh}$ . Приклади ацилокси (зворотний складний ефір) груп представлені групою  $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ , де R являє собою ацилокси замісник, наприклад,  $\text{C}_{1-7}$ алкільну групу,  $\text{C}_{3-20}$ гетероциклільну групу або  $\text{C}_{5-20}$ арильну групу, переважно  $\text{C}_{1-7}$ алкільну групу. Конкретні приклади ацилоксигруп включають, але не обмежуються цим,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3$  (ацетокси),  $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{Ph}$  і  $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{Ph}$ .

Наприклад, деякі проліки являють собою складні ефіри активної сполуки (наприклад, фізіологічно прийнятний метаболічно лабільний складний ефір). Під "проліками" мають на увазі, наприклад, будь-яку сполуку, яка перетворюється *in vivo* в біологічно активну сполуку формули (I). У процесі метаболізму складноефірна група ( $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$ ) розщеплюється з утворенням активного лікарського засобу. Такий складний ефір може бути утворений шляхом етерифікації, наприклад, будь-якої з карбоновокислотних груп ( $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ) у вихідній сполуці, з, якщо необхідно, попереднім захистом інших реакційноздатних груп, присутніх у вихідній сполуці, з подальшим видаленням захисту, якщо це необхідно.

Приклади таких метаболічно лабільних складних ефірів включають такі формули  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$ , де R являє собою:  $\text{C}_{1-6}$ алкіл (наприклад, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -sBu, -iBu, -tBu);  $\text{C}_{1-6}$ аміноалкіл [наприклад, аміноетил; 2-(N, N-діетиламіно)етил; 2-(4-морфоліно)етил]; і ацилокси- $\text{C}_{1-7}$ алкіл [наприклад, ацилоксиметил; ацилоксіетил; півалоїлоксиметил; ацетоксиметил; 1-ацетоксіетил; 1-(1-метокси-1-метил)етил-карбонілоксиметил; 1-(бензоїлокси)етил; ізопропокси-карбонілоксиметил; 1-ізопропокси-карбонілоксиметил; циклогексил-карбонілоксиметил; 1-циклогексил-карбонілоксиметил; циклогексилокси-карбонілоксиметил; 1-циклогексилокси-карбонілоксіетил; (4-тетрагідропіранілокси)карбонілоксиметил; 1-(4-тетрагідропіранілокси)карбонілоксіетил; (4-тетрагідропіраніл)карбонілоксиметил; і 1-(4-тетрагідропіраніл)карбонілоксіетил]. Також, деякі проліки активуються ферментативно з утворенням активної сполуки або сполуки, які в результаті подальшої хімічної взаємодії дає активну сполуку (наприклад, як в антиген-направленій ферментній пролікарській терапії (ADEPT), ген-ферментній пролікарській терапії (GDEPT) і ліганд-направленій ферментній пролікарській терапії (LIDEPT) і т. п.). Наприклад, проліки можуть являти собою цукрове похідне або інший глікозидний кон'югат або може являти собою складноефірне амінокислотне похідне.

Тирозинові протеїнкінази (PTK)

Сполуки за даним винаходом, описані в даній заявці, інгібують або модулюють активність деяких тирозинових кіназ, і, таким чином, сполуки будуть корисними для лікування або профілактики, зокрема, лікування хворобливих станів або станів, опосередкованих цими тирозиновими кіназами, зокрема, FGFR.

FGFR

FGF (фактор росту фібробластів) сімейство тирозинових протеїнкіназних (PTK) рецепторів регулює широкий ряд фізіологічних функцій, включаючи мітогенез, загоєння ран, клітинну диференціацію і ангиогенез, і розвиток. Ріст як нормальних, так і злоякісних клітин, а також

проліферація залежать від змін в локальній концентрації FGFs, позаклітинних сигнальних молекул, які діють як аутокринні, а також паракринні фактори. Сигнальна активність аутокринних FGF може бути особливо важливою в прогресуванні стероїдних гормонзалежних ракових захворювань до гормонально незалежного стану. FGF і їх рецептори експресуються на підвищених рівнях в деяких тканинах і клітинних лініях, і вважається, що надмірна експресія сприяє злоякісному фенотипу. Крім того, ряд онкогенів є гомологами генів, що кодують рецептори факторів росту, і існує потенціал для аберантної активації FGF-залежної передачі сигналу в раку підшлункової залози людини (Knights et al., *Pharmacology and Therapeutics* 2010 125:1 (105-117); Kors M. et al *Current Cancer Drug Targets* 2009 9:5 (639-651)).

Двома прототиповими членами є кислотний фактор росту фібробластів (aFGF або FGF1) і основний фактор росту фібробластів (bFGF або FGF2), і до теперішнього часу ідентифіковано щонайменше двадцять різних членів FGF сімейства. Клітинна відповідь на FGF передається через чотири типи високоафінних трансмембранних тирозинових протеїнкіназних рецепторів фактора росту фібробластів (FGFR), що мають номер від 1 до 4 (FGFR1 до FGFR4).

Збій FGFR1 шляху повинен впливати на проліферацію пухлинних клітин, оскільки ця кіназа активується в багатьох типах пухлин в доповнення до проліферуючих ендотеліальних клітин. Надмірна експресія і активація FGFR1 в пухлиноасоційованій судинній мережі говорить про роль цих молекул в пухлинному ангиогенезі.

Нещодавні дослідження показали зв'язок між FGFR1 експресією і канцерогенністю в Класичних Лобулярних Карциномах (CLC). CLC становлять 10-15% від всіх ракових захворювань молочної залози, і, як правило, відсутня p53 і Her2 експресія при збереженні експресії естрогенового рецептора. Генна ампліфікація 8p12-p11.2 була продемонстрована у ~50% випадків CLC, і було показано, що це пов'язано з підвищеною експресією FGFR1. Попередні дослідження з siPHK, направленою проти FGFR1, або малою молекулою-інгібітором рецептора показали, що клітинні лінії, в яких має місце ця ампліфікація, є особливо чутливими до інгібування цього сигнального шляху. Рабдоміосаркома (RMS) являє собою найбільш поширену педіатричну саркому м'якої тканини, яка ймовірно виникає в результаті аномальної проліферації і диференціації в процесі скелетного міогенезу. FGFR1 понадміру експресується в первинних рабдоміосаркомних пухлинах і асоціюється з гіпометилуванням 5' CpG острівця і аномальною експресією AKT1, NOG і BMP4 генів.

Рецептор фактора росту фібробластів 2 має високу спорідненість відносно кислотних і/або основних факторів росту фібробластів, а також лігандів фактора росту кератиноцитів. Рецептор фактора росту фібробластів 2 також збільшує сильні остеогенні ефекти FGF в процесі росту і диференціації остеобластів. Мутації в рецепторі фактора росту фібробластів 2, що приводять до функціональних змін комплексу, як було показано, викликають аномальну осифікацію краніальних швів (краніосиностоз), що говорить про головну роль FGFR сигналу у внутрішньомембранному кісткоутворенні. Наприклад, в синдромі Аперта (AP), що характеризується передчасною осифікацією краніальних швів, більшість випадків пов'язані з точковими мутаціями, що приводять до набуття функції в рецепторі фактора росту фібробластів 2. Крім того, скринінг мутацій у пацієнтів з синдромним краніосиностозом показує, що ряд повторних FGFR2 мутацій відповідає за тяжкі форми синдрому Пфайфера. Конкретні мутації FGFR2 включають W290C, D321A, Y340C, C342R, C342S, C342W, N549H, K641R в FGFR2.

Деякі тяжкі аномалії скелетного розвитку у людини, включаючи синдроми Аперта, Крузона, Джексона-Вайсса, Беаре-Стівенсона cutis gyrata і Пфайфера, пов'язані з виникненням мутацій в рецепторі фактора росту фібробластів 2. Більшість, якщо не всі, випадків синдрому Пфайфера (PS) також викликані de novo мутацією гена рецепторів фактора росту фібробластів 2, і нещодавно було показано, що мутації в рецепторі фактора росту фібробластів 2 порушують одне з основних правил, які керують специфічністю ліганду. А саме, дві мутантні сплайсовані форми рецептора фактора росту фібробластів, FGFR2c і FGFR2b, набули здатності зв'язуватися з, і активуватися, атипичними FGF лігандами. Ця втрата специфічності ліганду приводить до аберантної передачі сигналу і передбачає, що тяжкі фенотипи цих хворобливих синдромів є результатом ектопічної ліганд-залежної активації рецептора фактора росту фібробластів 2.

Генетичні аберанції тирозинової кінази FGFR3 рецептора, такі як хромосомні транслокації або точкові мутації, приводять до ектопічно експресованих або нерегульованих, конститутивно активних FGFR3 рецепторів. Такі аномалії пов'язані з підмножиною множинних мієлом і карциномою сечового міхура, гепатоцеллюлярною, оральною сквамозноклітинною карциномою і цервікальними карциномами. Відповідно, інгібітори FGFR3 будуть корисними в лікуванні множинної мієломи, карциноми сечового міхура і цервікальної карциноми. FGFR3

також надмірно експресується в раку сечового міхура, зокрема, інвазивному раку сечового міхура. FGFR3 часто активується за допомогою мутації в уротеліальній карциномі (UC). Підвищену експресію зв'язували з мутацією (85% мутантних пухлин показали високі рівні експресії), але також 42% пухлин без якої-небудь мутації, що піддається визначенню, показали надмірну експресію, включаючи багато які м'язові-інвазивні пухлини.

Надмірну експресію FGFR4 зв'язують з поганим прогнозом як при карциномі передміхурової залози, так і щитовидної залози. Крім того, поліморфізм зародкової лінії клітин (Gly388Arg) зв'язують з підвищеною кількістю випадків раку легені, молочної залози, прямої кишки, печінки (HCC) і передміхурової залози. Крім того, було виявлено, що зрізана форма FGFR4 (включаючи кіназний домен) може бути присутньою в 40% гіпофізарних пухлин, але не присутня в нормальній тканині. Надмірну експресію FGFR4 спостерігали в пухлинах печінки, прямої кишки і легені. FGFR4 залучений до колоректального раку і раку печінки, де експресія його ліганду FGF19 часто збільшена.

Фіброзні стани являють собою серйозну медичну проблему, яка виникає з аномального або надмірного відкладення фіброзної тканини. Це виникає в багатьох захворюваннях, включаючи цироз печінки, гломерулонефрит, легеневий фіброз, системний фіброз, ревматоїдний артрит, а також природний спосіб загоєння ран. Механізми патологічного фіброзу ще повністю не з'ясовані, але вважають, що він є результатом дії різних цитокінів (включаючи фактор некрозу пухлини (TNF), фактори росту фібробластів (FGF), тромбоцитарний фактор росту (PDGF) і трансформуючий фактор росту бета. (TGFβ) залучений в проліферацію фібробластів і відкладення білків позаклітинного матриксу (включаючи колаген і фібронектин). Це приводить до зміни структури і функції тканини і подальшої патології.

Ряд передклінічних досліджень продемонстрував підвищуючу регуляцію факторів росту фібробластів в передклінічних моделях фіброзу легені. Повідомлялося про те, що TGFβ1 і PDGF залучені до фіброгенного процесу, і в наступній опублікованій роботі передбачається підвищення рівнів FGF і подальше збільшення проліферації фібробластів, можливо у відповідь на підвищений рівень TGFβ1. Потенційна терапевтична користь прицільної дії на фіброзний механізм в таких станах, як ідіопатичний легеневий фіброз (IPF), передбачається в повідомленні про клінічний ефект анти-фіброзного засобу пірфенідону. Ідіопатичний легеневий фіброз (який також називають Криптогенним фіброзуючим альвеолітом) являє собою прогресуючий стан, що включає рубцювання легені. Поступово повітряні мішечки легень замінюються фіброзною тканиною, яка стає товщою, викликаючи безповоротну втрату здатності тканини переносити кисень в кровотік. Симптоми такого стану включають задишку, хронічний сухий кашель, слабкість, біль в грудях і втрату апетиту, що приводить в швидкої втрати ваги. Цей стан є надзвичайно серйозним з приблизно 50% смертністю через 5 років.

Таким чином, сполуки, які інгібують FGFR, будуть корисними для забезпечення засобів, які перешкоджають росту або індують апоптоз пухлин, зокрема, шляхом інгібування ангіогенезу. Тому передбачають, що сполуки будуть корисними для лікування або профілактики проліферативних розладів, таких як ракові захворювання. Зокрема, пухлини з активуючими мутаціями тирозинових кіназ рецепторів або підвищуючою регуляцією тирозинових кіназ рецепторів можуть бути особливо чутливі до інгібіторів. Пацієнти з активуючими мутаціями будь-якої з ізоформ специфічних RTK, що обговорюються в даній заявці, також можуть знайти, що лікування інгібіторами RTK є особливо сприятливим.

Судинний ендотеліальний фактор росту (VEGFR)

Хронічні проліферативні захворювання часто супроводжуються сильним ангіогенезом, який може сприяти або підтримувати запальний і/або проліферативний стан, або який приводить до руйнування тканини через інвазивну проліферацію кровоносних судин.

Ангіогенез, як правило, використовують для опису розвитку нових або заміни кровоносних судин або неоваскуляризації. Це необхідний і фізіологічно нормальний процес, за допомогою якого судинна мережа встановлюється в ембріоні. Ангіогенез, як правило, не виникає в більшості нормальних дорослих тканин, за винятком ділянок овуляції, менструацій і загоєння ран. Багато які захворювання, однак, характеризуються персистентним і нерегульованим ангіогенезом. Наприклад, в артриті, нові капілярні кровоносні судини вражають суглоб і руйнують хрящ. При діабеті (і багатьох різних очних захворюваннях) нові судини вражають пляму або сітківку або інші очні структури і можуть викликати сліпоту. Процес розвитку атеросклерозу пов'язаний з ангіогенезом. Було виявлено, що ріст пухлини і метастази є ангіогенез-залежними.

Визнання ролі ангіогенезу в серйозних захворюваннях супроводжувалося дослідженням для ідентифікації і розробки інгібіторів ангіогенезу. Ці інгібітори, як правило, класифікуються у відповідь на дискретні мішені в каскаді ангіогенезу, такі як активація ендотеліальних клітин



ангіогенним сигналом; синтез і виділення розщеплюючих ферментів; ендотеліальноклітинна міграція; проліферація ендотеліальних клітин; і утворення капілярних судин. Тому ангіогенез виникає на багатьох стадіях, і робляться спроби відкриття і розробки сполук, які працюють як блокатори ангіогенезу на цих різних стадіях.

5 Існують публікації, які вказують, що інгібітори ангіогенезу, які діють різними механізмами, є корисними для захворювань, таких як рак і метастази, очні захворювання, артрит і гемангіома.

Судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF), поліпептид, є мітогенним для ендотеліальних клітин *in vitro* і стимулює ангіогенні відповіді *in vivo*. VEGF пов'язаний з неприйнятним ангіогенезом. VEGFR являють собою тирозинові протеїнкінази (PTK). PTK каталізують фосфорилування специфічних тирозинових залишків в білках, залучених до клітинної функції, регулюючи таким чином клітинний ріст, виживанню і диференціацію.

10 Були ідентифіковані три PTK рецептори для VEGF: VEGFR-1 (Flt-1); VEGFR-2 (Flk-1 або KDR) і VEGFR-3 (Flt-4). Ці рецептори залучені в ангіогенез і беруть участь в сигнальній трансдукції. Особливий інтерес представляє VEGFR-2, який є трансмембранним рецептором PTK, який експресується переважно в ендотеліальних клітинах. Активація VEGFR-2 за допомогою VEGF є критичною стадією в шляху сигнальної трансдукції, яка ініціює пухлинний ангіогенез. Експресія VEGF може бути конститутивною для пухлинних клітин і також може активуватися у відповідь на деякі стимули. Одним з таких стимулів є гіпоксія, де експресія VEGF регулюється у бік підвищення як в пухлинних, так і асоційованих хазяйських тканинах. VEGF ліганд активує VEGFR-2 шляхом зв'язування з його позаклітинним сайтом зв'язування VEGF. Це приводить до димеризації рецепторів VEGFR і автофосфорилування тирозинових залишків у внутрішньоклітинному кіназному домені VEGFR-2. Кіназний домен здійснює роботу по перенесенню фосфату від АТФ до тирозинових залишків, таким чином забезпечуючи сайти зв'язування для сигнальних білків нижче від VEGFR-2, приводячи зрештою до ініціації ангіогенезу.

25 Інгібування на сайті зв'язування кіназного домену VEGFR-2 буде блокувати фосфорилування тирозинових залишків і служити для порушення ініціації ангіогенезу.

Ангіогенез являє собою фізіологічний процес утворення нових кровоносних судин, опосередкований різними цитокінами, які називають ангіогенними факторами. Хоч його потенційна патофізіологічна роль в солідних пухлинах ретельно вивчається протягом більше 3 десятиріч, посилення ангіогенезу в хронічному лімфоцитарному лейкозі (CLL) і інших злоякісних гематологічних розладах була визнана пізніше. Підвищений рівень ангіогенезу документально підтверджений різними експериментальними способами як в кістковому мозку, так і лімфовузлах у пацієнтів з CLL. Хоч роль ангіогенезу в патофізіології цього захворювання залишається не до кінця розкритою, експериментальні дані дають основу передбачити, що деякі ангіогенні фактори відіграють роль в прогресуванні захворювання. Також було показано, що біологічні маркери ангіогенезу мають прогностичне значення в CLL. Це показує, що інгібітори VEGFR також можуть бути корисними для пацієнтів з лейкозом, таким як CLL.

40 Для того, щоб маса пухлини подолала критичний розмір, необхідний розвиток зв'язаною з нею судинної мережі. Було зроблене припущення, що таргетування пухлинної судинної мережі може обмежити поширення пухлини і може являти собою корисну ракову терапію. Спостереження пухлинного росту показали, що невеликі пухлинні маси може зберігатися в тканині без якої-небудь пухлиноспецифічної судинної мережі. Зупинка росту невазуляризованих пухлин була віднесена за рахунок ефектів гіпоксії в центрі пухлини. Пізніше були ідентифіковані проангіогенні і антиангіогенні фактори, і це вивело на концепцію "ангіогенний перемикач", процес, в якому порушення нормального співвідношення ангіогенних стимулів і інгібіторів в пухлинній масі робить можливою автономну васкуляризацію. Виявилося, що керування ангіогенним перемикачем здійснюється за допомогою тих же самих генетичних змін, які керують злоякісним перетворенням: активація онкогенів і втрата генів-супресорів пухлини. Деякі фактори росту діють як позитивні регулятори ангіогенезу. Головними серед них є судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF), основний фактор росту фібробластів (bFGF) і ангіогенин. Білки, такі як тромбоспондин (Tsp-1), ангіостатин і ендостатин функціонують як негативні регулятори ангіогенезу.

50 Інгібування VEGFR2, але не VEGFR1, помітно порушує ангіогенне перемикачання, персистентний ангіогенез і початковий пухлинний ріст в мишачій моделі. На пізній стадії пухлин, виникала фенотипова резистентність до блокади VEGFR2, оскільки поновлювався ріст пухлин в процесі лікування після початкового періоду супресії росту. Ця резистентність до блокади VEGF включає реактивацію пухлинного ангіогенезу, незалежну від VEGF і пов'язану з гіпоксія-опосередкованою індукцією інших проангіогенних факторів, включаючи членів FGF сімейства. Ці інші проангіогенні сигнали функціонально залучені в ревазуляризацію і

відновлення росту пухлин в фазі інвазії, оскільки блокада FGF зменшує прогресування всупереч інгібування VEGF.

Є підтвердження нормалізації гліобластоми кровеносних судин у пацієнтів, яких лікували інгібітором тирозинової кінази ran-VEGF рецептора, AZD2171, в фазі 2 випробування. MRI визначення судинної нормалізації в сполученні з циркулюючими біомаркерами забезпечує ефективний засіб оцінки відповіді на антиангіогенні засоби.

#### PDGFR

Злоякісна пухлина є продуктом неконтрольованої клітинної проліферації. Клітинний ріст контролюється тонким балансом між рістпротомуючими і рістингібуючими факторами. У нормальній тканині продукція і активність цих факторів приводить до диференційованого клітинного росту контрольованим і регульованим чином, що підтримує нормальну цілісність і функціонування органу. Злоякісна клітина руйнує цей контроль; природний баланс порушується (через різні механізми) і не регулюється, виникає аберантний клітинний ріст. Фактор росту, що відіграє важливу роль в розвитку пухлини, являє собою тромбоцитарний фактор росту (PDGF), який включає сімейство пептидних факторів росту, які здійснюють передачу сигналу через клітинно-поверхневі тирозинкіназні рецептори (PDGFR) і стимулюють різні клітинні функції, включаючи ріст, проліферацію і диференціацію.

#### Переваги селективного інгібітору

Розробка інгібіторів FGFR кінази з диференційованим профілем селективності забезпечує нову можливість використання цих засобів, що прицільно направляються в підгрупах пацієнтів, у яких захворюванням керує порушена регуляція FGFR. Сполуки, які демонструють знижену інгібіторну дію на додаткові кінази, зокрема, VEGFR2 і PDGFR-бета, дають можливість отримання диференційованого профілю побічних ефектів або токсичності і, таким чином, роблять можливим більш ефективне лікування цих показань. Інгібітори VEGFR2 і PDGFR-бета асоціюються з токсичністю, такою як гіпертензія або набряк, відповідно. У випадку інгібіторів VEGFR2 такий гіпертензивний ефект часто є дозо-обмежувальним, може бути протипоказаний в деяких популяціях пацієнтів і вимагає клінічного лікування.

#### Біологічна активність і терапевтичне застосування

Сполуки за даним винаходом і підгрупи таких сполук мають активність інгібування або модуляції рецептора фактора росту фібробластів (FGFR) і/або активність інгібування або модуляції рецептора судинного ендотеліального фактора росту (VEGFR), і/або активність інгібування або модуляції рецептора тромбоцитарного фактора росту (PDGFR), і вони будуть корисними для профілактики або лікування захворювань або станів, описаних в даній заявці. Крім того, сполуки за даним винаходом і підгрупи таких сполук будуть корисними для профілактики або лікування захворювань або станів, опосередкованих кіназами. Посилання на попередження або профілактику або лікування захворювання або стану, такого як рак, включають в межах свого об'єму полегшення або зменшення кількості випадків розвитку раку.

Як він використовується в даній заявці, термін "модуляція", в застосуванні до активності кінази, призначений для визначення зміни рівня біологічної активності протеїнкінази. Таким чином, модуляція охоплює фізіологічні зміни, які впливають на збільшення або зменшення в активності відповідної протеїнкінази. У останньому випадку, модуляція може бути описана як "інгібування". Модуляція може виникати безпосередньо або опосередковано, і може бути опосередкована будь-яким механізмом і на будь-якому фізіологічному рівні, в тому числі, наприклад, на рівні генної експресії (включаючи, наприклад, транскрипцію, трансляцію і/або пост-трансляційну модифікацію), на рівні експресії генів, що кодують регуляторні елементи, які діють безпосередньо або опосередковано на рівнях активності кінази. Таким чином, модуляція може мати на увазі підвищену/придушену експресію або надмірну або недостатню експресію кінази, включаючи генну ампліфікацію (тобто множину копій гена) і/або підвищену або зменшену експресію в результаті транскрипційного ефекту, а також гіпер-(або гіпо-)активність і (де)активація протеїнкінази(протеїнкіназ) (включаючи (де)активацію) внаслідок мутації(мутацій). Терміни "модульований", "модуляція" і "модулювати" потрібно інтерпретувати відповідно.

Як він використовується в даній заявці, термін "опосередкований", при використанні, наприклад, в зв'язку з кіназою, описаною в даній заявці (і в застосуванні, наприклад, до різних фізіологічних процесів, захворювань, станів, розладів, терапій, лікувань або втручань), потрібно розглядати як обмежувальний, так щоб різні способи, захворювання, стани, розлади, лікування і втручання, до яких застосовується цей термін, являли собою такі, в яких кіназа відіграє біологічну роль. У випадках, коли цей термін застосовують до захворювання, стану або розладу, біологічна роль, яку відіграє кіназа, може бути безпосередньою або опосередкованою і може бути необхідною і/або достатньою для вияву симптомів захворювання, стану або

розладів (або його етіології або прогресування). Таким чином, активність кінази (і, зокрема, аберантні рівні активності кінази, наприклад, надмірна експресія кінази) необов'язково повинна бути безпосередньою причиною захворювання, стану або розладів: швидше, передбачається, що кіназа-опосередковані захворювання, стани або розлади включають такі, які мають

5 поліфакторіальні етіології і комплексні прогресування, в які обговорювана кіназа залучена тільки частково. У випадках, коли термін застосовують до лікування, профілактики або втручання, роль, яку відіграє кіназа, може бути безпосередньою або опосередкованою і може бути необхідною і/або достатньою для здійснення лікування, профілактики або результату втручання. Таким чином, захворювання або стан, опосередкований кіназою, включає розвиток

10 резистентності до будь-якого конкретного лікарського засобу або лікування раку.

Таким чином, наприклад, сполуки за даним винаходом можуть бути корисними для полегшення або зменшення кількості випадків розвитку раку.

Більш конкретно, сполуки формули (I) і підгрупи цієї формули є інгібіторами FGFR. Наприклад, сполуки за даним винаходом мають активність проти FGFR1, FGFR2, FGFR3, і/або

15 FGFR4 і, зокрема, FGFR, вибраних з FGFR1, FGFR2 і FGFR3; або, зокрема, сполуки формули (I) і підгрупи цієї формули є інгібіторами FGFR4.

Переважні сполуки являють собою сполуки, які інгібують один або декілька FGFR, вибраних з FGFR1, FGFR2, FGFR3 і FGFR4. Переважні сполуки за даним винаходом являють собою такі, які мають значення  $IK_{50}$  менше, ніж 0,1 мкМ.

20 Сполуки за даним винаходом також мають активність проти VEGFR.

Крім того, багато які сполука за даним винаходом демонструють селективність відносно FGFR 1, 2 і/або 3, і/або 4 в порівнянні з VEGFR (зокрема, VEGFR2) і/або PDGFR, і такі сполуки являють собою один переважний варіант втілення даного винаходу. Зокрема, сполуки демонструють селективність в порівнянні з VEGFR2. Наприклад, багато які сполуки за даним

25 винаходом мають значення  $IK_{50}$  проти FGFR1, 2 і/або 3, і/або 4, які складають від десятої до сотої частки від  $IK_{50}$  проти VEGFR (зокрема, VEGFR2) і/або PDGFR. Особливо переважні сполуки за даним винаходом мають щонайменше в 10 разів більшу активність, або інгібування, проти FGFR, зокрема, FGFR1, FGFR2, FGFR3 і/або FGFR4 в порівнянні з VEGFR2. Більш переважно, сполуки за даним винаходом мають щонайменше в 100 разів більшу активність, або інгібування, проти FGFR, зокрема, FGFR1, FGFR2, FGFR3 і/або FGFR4 в порівнянні з VEGFR2. Це можна визначити з використанням способів, описаних в даній заявці.

Як наслідок їх активності, направленої на модуляцію або інгібування FGFR і/або VEGFR кіназ, сполуки будуть корисними для забезпечення засобу запобігання росту або індукції апоптозу пухлин, зокрема, шляхом інгібування ангиогенезу. Тому очікується, що сполуки будуть

35 корисними для лікування або профілактики проліферативних розладів, таких як рак. Крім того, сполуки за даним винаходом могли б бути корисними для лікування захворювань, в яких має місце порушення проліферації, апоптозу або диференціації.

Зокрема, пухлини з активуючими мутаціями VEGFR або підвищуючою регуляцією VEGFR і пацієнти з підвищеними рівнями лактат-дегідрогенази в сироватці можуть бути особливо

40 чутливими до сполук за даним винаходом. Пацієнти з активуючими мутаціями будь-якої з ізоформ конкретних RTK, що обговорюються в даній заявці, також можуть знайти, що лікування сполуками за даним винаходом є особливо корисним. Наприклад, надмірна експресія VEGFR в клітинах гострого лейкозу, де клональний попередник може експресувати VEGFR. Також, певні пухлини з активуючими мутаціями або підвищуючою регуляцією або надмірною експресією

45 будь-якою з ізоформ FGFR, таких як FGFR1, FGFR2 або FGFR3 або FGFR4, можуть бути особливо чутливими до сполук за даним винаходом, і, таким чином, пацієнти, що обговорюються в даній заявці, з такими конкретними пухлинами також можуть знайти, що лікування сполуками за даним винаходом є особливо корисним. Може бути переважним, щоб лікування було пов'язане з мутантною формою, або направлене на мутантну форму, однієї з тирозинових кіназ рецепторів, таких, які обговорюються в даній заявці. Діагностику пухлин з такими мутаціями можна здійснити з використанням методів, відомих фахівцям в даній галузі, і методів, описаних в даній заявці, таких як RTPCR і FISH.

Приклади ракових захворювань, які можна лікувати (або інгібувати), включають, але не обмежуються цим, такі як карцинома, наприклад, карцинома сечового міхура, молочної залози,

55 прямої кишки (наприклад, колоректальні карциноми, такі як аденокарцинома прямої кишки і аденома прямої кишки), нирки, епідермісу, печінки, легені (наприклад, аденокарцинома, дрібноклітинний рак легені і недрібноклітинні карциноми легені), стравоходу, голови і шиї, жовчного міхура, яєчника, підшлункової (наприклад, екзокринна карцинома підшлункової залози) залози, шлунка, шлунково-кишковий (також відомий як гастральний) рак (наприклад,

60 шлунково-кишкові стромальні пухлини), шийки матки, ендометрія, щитовидної залози,

передміхурової залози або шкіри (наприклад, сквамозноклітинна карцинома або дерматофібросаркома protuberans); гематопоетична пухлина лімфоїдного походження, наприклад, лейкоз, гострий лімфоцитарний лейкоз, хронічний лімфоцитарний лейкоз, В-клітинна лімфома (наприклад, дифузна великоклітинна В-клітинна лімфома), Т-клітинна лімфома, лімфома Ходжкіна, неходжкінська лімфома, волосатоклітинна лімфома або лімфома Беркитта; гематопоетична пухлина мієлоїдного походження, наприклад, лейкози, гострі і хронічні мієлогенні лейкози, хронічний мієломоноцитарний лейкоз (CMML), мієлопроліферативний розлад, мієлопроліферативний синдром, мієлодиспластичний синдром або промієлоцитарний лейкоз; множинна мієлома; фолікулярний рак щитовидної залози; пухлина мезенхімального походження (наприклад, саркома Евінга), наприклад, фібросаркома або рабдоміосаркома; пухлина центральної або периферичної нервової системи, наприклад, астроцитом, нейробластома, гліома (така як мультиформна гліобластома) або шванома; меланома; семінома; тератоканцерома; остеосаркома; пігментна ксеродерма; кератоканцерома; фолікулярний рак щитовидної залози; або саркома Капоші.

Деякі ракові захворювання є резистентними до лікування певними лікарськими засобами. Це може бути пов'язане з типом пухлини або може виникати через лікування сполукою. У зв'язку з цим, посилання на множинну мієлому включають бортезоміб-чутливу множинну мієлому або рефракторну множинну мієлому. Подібним чином, посилання на хронічний мієлогенний лейкоз включають імітаніб-чутливий хронічний мієлогенний лейкоз і рефракторний хронічний мієлогенний лейкоз. Хронічний мієлогенний лейкоз також відомий як хронічний мієлоїдний лейкоз, хронічний гранулоцитарний лейкоз або CML. Подібним чином, гострий мієлогенний лейкоз також називають гострим мієлобластним лейкозом, гострим гранулоцитарним лейкозом, гострим не-лімфоцитарним лейкозом або AML.

Сполуки за даним винаходом також можна використовувати для лікування гематопоетичних захворювань з аномальною клітинною проліферацією як перед-злоякісних, так або стабільних, таких як мієлопроліферативні захворювання. Мієлопроліферативні захворювання ("MPD") являють собою групу захворювань кісткового мозку, в яких має місце надмірна продукція клітин. Вони пов'язані з, і можуть бути залучені в, мієлодиспластичний синдром. Мієлопроліферативні захворювання включають справжню поліцитемію, есенціальну тромбоцитемію і первинний мієлофіброз. Ще один гематологічний розлад являє собою гіпереозинофільний синдром. Т-клітинні лімфопротіферативні захворювання включають захворювання, які походять з природних Кілерних клітин.

Крім того, сполуки за даним винаходом можна використовувати при шлунково-кишковому (також відомий як гастральний) раку, наприклад, шлунково-кишкових стромальних пухлинах. Шлунково-кишковий рак стосується злоякісних станів шлунково-кишкового тракту, включаючи стравохід, шлунок, печінку, жовчну систему, підшлункову залозу, кишечник і анус.

Таким чином, в фармацевтичних композиціях, застосуваннях або способах за даним винаходом для лікування захворювання або стану, що включає аномальний клітинний ріст, захворювання або стан, що включає аномальний клітинний ріст в одному варіанті втілення являє собою рак.

Конкретні підгрупи ракових захворювань включають множинну мієлому, карциноми сечового міхура, цервікальну, передміхурової залози і щитовидної залози, рак легені, молочної залози і прямої кишки.

Наступна підгрупа ракових захворювань включає множинну мієлому, карциному сечового міхура, гепатоцелюлярну або сквамозноклітинну і цервікальну карциноми.

Сполука за даним винаходом, яка має активність інгібування FGFR, такого як FGFR1, може бути особливо корисною для лікування або профілактики раку молочної залози, зокрема, Класичних Лобулярних Карцином (CLC).

Оскільки сполуки за даним винаходом мають активність відносно FGFR4, вони будуть також корисні для лікування раку передміхурової залози або гіпофіза, або вони будуть корисними для лікування раку молочної залози, раку легені, раку передміхурової залози, раку печінки (HCC) або раку легені.

Зокрема, сполуки за даним винаходом як інгібітори FGFR є корисними для лікування множинної мієломи, мієлопроліферативних розладів, ендометріального раку, раку передміхурової залози, раку сечового міхура, раку легені, раку яєчника, раку молочної залози, гастрального раку, колоректального раку і орального сквамозноклітинної карциноми.

Наступні підгрупи раку являють собою множинну мієлому, ендометріальний рак, рак сечового міхура, цервікальний рак, рак передміхурової залози, рак легені, рак молочної залози, колоректальний рак і карциноми щитовидної залози.

Зокрема, сполуки за даним винаходом є корисними для лікування множинної мієломи (зокрема, множинної мієломи з t(4;14) транслокацією або надмірною експресією FGFR3), раку передміхурової залози (гормональних рефракторних карцином передміхурової залози), ендометріального раку (зокрема, ендометріальних пухлин з активуючими мутаціями в FGFR2) і раку молочної залози (зокрема, лобулярного раку молочної залози).

Зокрема, сполуки є корисними для лікування лобулярних карцином, таких як CLC (Класична лобулярна карцинома).

Оскільки сполуки мають активність проти FGFR3, вони будуть корисними для лікування множинної мієломи і раку сечового міхура.

Зокрема, сполуки є корисними для лікування t(4;14) транслокація-позитивної множинної мієломи.

У одному варіанті втілення сполуки можуть бути корисними для лікування саркоми. У одному варіанті втілення сполуки можуть бути корисними для лікування раку легені, наприклад, сквамозноклітинної карциноми.

Оскільки сполуки мають активність проти FGFR2, вони будуть корисними для лікування раку ендометрія, яєчника, гастрального і колоректального раку. FGFR2 також надмірно експресується в епітеліальному раку яєчника, тому сполуки за даним винаходом можуть бути особливо корисні для лікування раку яєчника, такого як епітеліальний рак яєчника.

У одному варіанті втілення, сполуки можуть бути корисними для лікування раку легені, зокрема, NSCLC, сквамозноклітинної карциноми, раку печінки, раку нирки, раку молочної залози, раку прямої кишки, колоректального раку, раку передміхурової залози.

Сполуки за даним винаходом також можуть бути корисні для лікування пухлин, які заздалегідь лікували інгібітором VEGFR2 або VEGFR2 антитілом (наприклад, Авастином).

Зокрема, сполуки за даним винаходом можуть бути корисними для лікування VEGFR2-резистентних пухлин. Інгібітори VEGFR2 і антитіла використовують для лікування карциноми щитовидної залози і нирковоклітинної карциноми, тому сполуки за даним винаходом можуть бути корисними для лікування VEGFR2-резистентних тиреоїдних і нирковоклітинних карцином.

Рак може являти собою типи раку, які є чутливими до інгібування будь-якого одного або декількох FGFR, вибраних з FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, наприклад, одного або декількох FGFR, вибраних з FGFR1, FGFR2 або FGFR3.

Є чи ні конкретний тип раку чутливим до інгібування FGFR або VEGFR сигнальної активності, можна визначити за допомогою аналізу клітинного росту, описаного нижче, або способом, описаним в розділі, озаглавленому "Способи діагностики".

Сполуки за даним винаходом і, зокрема, сполуки, які мають активність інгібування FGFR або VEGFR, можуть бути особливо корисними для лікування або профілактики типу раку, пов'язаного з, або що характеризується, присутністю підвищених рівнів FGFR або VEGFR, наприклад, типів раку, вказаних в цьому контексті у ввідній частині даної заявки.

Сполуки за даним винаходом можуть бути корисними для лікування дорослого населення. Сполуки за даним винаходом можуть бути корисними для лікування дитячого населення.

Було виявлено, що деякі інгібітори FGFR можна використовувати в сполученні з іншими протираковими засобами. Наприклад, може бути корисним використання комбінації інгібітору, який індукує апоптоз, з іншим засобом, який діє через інший механізм, для регулювання клітинного росту, таким чином, для лікування двох характерних особливостей розвитку раку. Приклади таких комбінацій описані нижче.

Сполуки за даним винаходом можуть бути корисними в лікуванні інших станів, які виникають як результат розладів проліферації, таких як цукровий діабет типу II або інсулін-незалежний цукровий діабет, аутоімунні захворювання, травма голови, напад, епілепсія, нейродегенеративні захворювання, такі як хвороба Альцгеймера, захворювання рухових нейронів, прогресуючий супрануклеарний параліч, кортикобазальна дегенерація і хвороба Піка, наприклад, аутоімунних захворювань і нейродегенеративних захворювань.

Одна підгрупа захворювань і станів, для яких сполуки за даним винаходом можуть бути корисними, складається із запальних захворювань, серцево-судинних захворювань і загоєння ран.

Також відомо, що FGFR і VEGFR відіграють роль в апоптозі, ангиогенезі, проліферації, диференціації і транскрипції, і тому сполуки за даним винаходом могли б також бути корисними для лікування наступних захворювань, відмінних від раку: хронічні запальні захворювання, наприклад, системний червоний вовчак, аутоімунно-опосередкований гломерулонефрит, ревматоїдний артрит, псоріаз, запальне захворювання кишечника, аутоімунний цукровий діабет, екзема, алергічні реакції, астма, хронічне обструктивне легеневе захворювання (COPD), риніт і захворювання верхніх дихальних шляхів; серцево-судинні

захворювання, наприклад, гіпертрофія серця, рестеноз, атеросклероз; нейродегенеративні розлади, наприклад, хвороба Альцгеймера, пов'язана з СНІДом деменція, хвороба Паркінсона, аміотрофічний бічний склероз, пігментний ретиніт, спінально-м'язова атрофія і мозочкова дегенерація; гломерулонефрит; мієлодиспластичні синдроми, пов'язані з ішемічним ураженням інфаркти міокарда, напад і реперфузійне ураження, аритмія, атеросклероз, індуковане токсинами або алкоголем захворювання печінки, гематологічні захворювання, наприклад, хронічна анемія і апластична анемія; дегенеративні захворювання м'язово-скелетної системи, наприклад, остеопороз і артрит, аспірин-чутливий риносинусит, кістозний фіброз, розсіяний склероз, ниркові захворювання і раковий біль.

Крім того, мутації FGFR2 пов'язані з деякими важкими відхиленнями розвитку скелета людини, і, таким чином, сполуки за даним винаходом могли б бути корисними для лікування відхилень розвитку скелета людини, включаючи аномальну осифікацію краніальних швів (краніосиностоз), синдром Аперта (AP), синдром Крузона, синдром Джексона-Вайсса, синдром Беаре-Стівенсона cutis gyrate і синдром Пфайфера.

Сполуки за даним винаходом, які мають активність інгібування FGFR, такого як FGFR2 або FGFR3, можуть бути особливо корисними для лікування або профілактики захворювань скелета. Конкретні захворювання скелета являють собою ахондроплазію і летальну карликовість (також відому як летальна дисплазія).

Сполуки за даним винаходом, які мають активність інгібування FGFR, такого як FGFR1, FGFR2 або FGFR3, можуть бути особливо корисними для лікування або профілактики патологій, симптомом яких є прогресуючий фіброз. Фіброзні стани, для лікування яких сполуки за даним винаходом можуть бути корисними, включають захворювання, що демонструють аномальне або надмірне відкладення фіброзної тканини, наприклад, при цирозі печінки, гломерулонефриті, легенево-м'язовому фіброзі, системному фіброзі, ревматоїдному артриті, а також природний спосіб загоєння ран. Зокрема, сполуки за даним винаходом також можуть бути корисними для лікування фіброзу легень, зокрема, ідіопатичного фіброзу легень.

Надмірна експресія і активація FGFR і VEGFR в пухлина-асоційованій судинній мережі також передбачає роль сполук за даним винаходом для профілактики і запобігання ініціації пухлинного ангиогенезу. Зокрема, сполуки за даним винаходом можуть бути корисними для лікування раку, метастазів, лейкозу, такого як CLL, очних захворювань, таких як вікова дегенерація жовтої плями, зокрема, мокра форма вікової дегенерації жовтої плями, ішемічні проліферативні ретинопатії, такі як ретролетальна фіброплазія (ROP) і діабетична ретинопатія, ревматоїдні артрити і гемангіома.

Активність сполук за даним винаходом як інгібіторів FGFR1-4, VEGFR і/або PDGFR A/B можна виміряти з використанням аналізів, описаних в прикладах нижче, і рівень активності, що демонструється даною сполукою, можна визначити як значення  $IK_{50}$ . Переважні сполуки за даним винаходом являють собою сполуки, що мають значення  $IK_{50}$  менше ніж 1 мкМ, більш переважно менше ніж 0,1 мкМ.

Даний винахід забезпечує сполуки, які мають активність інгібування або модуляції FGFR, і які можуть бути корисними для профілактики або лікування захворювань або станів, опосередкованих FGFR кіназами.

У одному варіанті втілення, забезпечується сполука, визначена в даній заявці, для застосування в терапії, для застосування як лікарський засіб. У наступному варіанті втілення, забезпечується сполука, визначена в даній заявці, для застосування в профілактиці або лікуванні, зокрема, в лікуванні захворювання або стану, опосередкованого FGFR кіназою.

Таким чином, наприклад, сполуки за даним винаходом можуть бути корисними для полегшення або зменшення кількості випадків розвитку раку. Тому в наступному варіанті втілення забезпечується сполука, визначена в даній заявці, для застосування в профілактиці або лікуванні, зокрема, в лікуванні раку. У одному варіанті втілення, сполука, визначена в даній заявці, призначена для застосування в профілактиці або лікуванні FGFR-залежного раку. У одному варіанті втілення сполука, визначена в даній заявці, призначена для застосування в профілактиці або лікуванні раку, опосередкованого FGFR кіназами.

Відповідно, даний винахід забезпечує, серед іншого:

- Спосіб профілактики або лікування захворювання або стану, опосередкованого FGFR кіназою, який включає введення суб'єкту, потребуючому цього, сполуки формули (I), визначеної в даній заявці.

- Спосіб профілактики або лікування захворювання або стану, описаного в даній заявці, який включає введення суб'єкту, потребуючому цього, сполуки формули (I), визначеної в даній заявці.

- Спосіб профілактики або лікування раку, який включає введення суб'єкту, потребуючому цього, сполуки формули (I), визначеної в даній заявці.

- Спосіб полегшення або зменшення кількості випадків розвитку захворювання або стану, опосередкованого FGFR кіназою, який включає введення суб'єкту, потребуючому цього, сполуки формули (I), визначеної в даній заявці.

- Спосіб інгібування FGFR кінази, який включає контактування кінази з кіназа-інгібуючою сполукою формули (I), визначеною в даній заявці.

- Спосіб модуляції клітинного процесу (наприклад, клітинного поділу) шляхом інгібування активності FGFR кінази з використанням сполуки формули (I), визначеної в даній заявці.

- Сполука формули (I), визначена в даній заявці, для застосування як модулятор клітинного процесу (наприклад, клітинного поділу) шляхом інгібування активності FGFR кінази.

- Сполука формули (I), визначена в даній заявці, для застосування в профілактиці або лікуванні раку, зокрема, в лікуванні раку.

- Сполука формули (I), визначена в даній заявці, для застосування як модулятора (наприклад, інгібітору) FGFR.

- Застосування сполуки формули (I), визначеної в даній заявці, для отримання лікарського засобу для профілактики або лікування захворювання або стану, опосередкованого FGFR кіназою, при цьому вказана сполука має формулу (I), визначену в даній заявці.

- Застосування сполуки формули (I), визначеної в даній заявці, для отримання лікарського засобу для профілактики або лікування захворювання або стану, описаного в даній заявці.

- Застосування сполуки формули (I), визначеної в даній заявці, для отримання лікарського засобу для профілактики або лікування, зокрема, лікування, раку.

- Застосування сполуки формули (I), визначеної в даній заявці, для отримання лікарського засобу для модуляції (наприклад, інгібування) активності FGFR.

- Застосування сполуки формули (I), визначеної в даній заявці, для отримання лікарського засобу для модуляції клітинного процесу (наприклад, клітинного розподілу) шляхом інгібування активності FGFR кінази.

- Застосування сполуки формули (I), визначеної в даній заявці, для отримання лікарського засобу для профілактики або лікування захворювання або стану, що характеризується підвищуючою регуляцією FGFR кінази (наприклад, FGFR1 або FGFR2, або FGFR3, або FGFR4).

- Застосування сполуки формули (I), визначеної в даній заявці, для отримання лікарського засобу для профілактики або лікування раку, де рак являє собою такий, який характеризується підвищуючою регуляцією FGFR кінази (наприклад, FGFR1 або FGFR2, або FGFR3, або FGFR4).

- Застосування сполуки формули (I), визначеної в даній заявці, для отримання лікарського засобу для профілактики або лікування раку у пацієнта, вибраного з субпопуляції, що має генетичну аберацію FGFR3 кінази.

- Застосування сполуки формули (I), визначеної в даній заявці, для отримання лікарського засобу для профілактики або лікування раку у пацієнта, який був встановлений як такий, що становить частину субпопуляції, що має генетичну аберацію FGFR3 кінази.

- Спосіб профілактики або лікування захворювання або стану, що характеризується підвищуючою регуляцією FGFR кінази (наприклад, FGFR1 або FGFR2, або FGFR3, або FGFR4), при цьому спосіб включає введення сполуки формули (I), визначеної в даній заявці.

- Спосіб полегшення або зменшення кількості випадків розвитку захворювання або стану, що характеризується підвищуючою регуляцією FGFR кінази (наприклад, FGFR1 або FGFR2, або FGFR3, або FGFR4), з при цьому спосіб включає введення сполуки формули (I), визначеної в даній заявці.

- Спосіб профілактики або лікування (або полегшення або зменшення кількості випадків розвитку) раку у пацієнта, який страждає, або при підозрі, що він є страждаючим, на рак; при цьому спосіб включає (i) діагностичне випробування пацієнта для визначення, чи має пацієнт генетичну аберацію FGFR3 гена; і (ii) якщо пацієнт дійсно має вказаний варіант, відповідно, введення пацієнту сполуки формули (I), визначеної в даній заявці, яка має активність інгібування FGFR3 кінази.

- Спосіб профілактики або лікування (або полегшення або зменшення кількості випадків розвитку) захворювання або стану, що характеризується підвищуючою регуляцією FGFR кінази (наприклад, FGFR1 або FGFR2, або FGFR3, або FGFR4); при цьому спосіб включає (i) діагностичне випробування пацієнта для визначення характерного показника підвищуючої регуляції FGFR кінази (наприклад, FGFR1 або FGFR2, або FGFR3, або FGFR4), і (ii) якщо діагностичне випробування показує підвищуючу регуляцію FGFR кінази, відповідно, введення пацієнту сполуки формули (I), визначеної в даній заявці, яка має активність інгібування FGFR кінази.

У одному варіанті втілення, захворювання, опосередковане FGFR кіназами, являє собою онкологічне захворювання (наприклад, рак). У одному варіанті втілення, захворювання, опосередковане FGFR кіназами, являє собою неонкологічне захворювання (наприклад, будь-яке захворювання, розкрите в даній заявці, за винятком раку). У одному варіанті втілення захворювання, опосередковане FGFR кіназами, являє собою стан, описаний в даній заявці. У одному варіанті втілення захворювання, опосередковане FGFR кіназами, являє собою скелетний стан, описаний в даній заявці. Конкретні відхилення розвитку скелета людини включають аномальну осифікацію краніальних швів (краніосиностоз), синдром Аперта (AP), синдром Крузона, синдром Джексона-Вайсса, синдром Беаре-Стівенсона cutis gyrate, синдром Пфайфера, ахондроплазію і летальну карликовість (також відому як летальна дисплазія).

#### Мутантні кінази

Лікарсько-резистентні мутації кіназ можуть виникати в популяціях пацієнтів, що приймають лікування інгібіторами кінази. Вони виникають, частково, в областях білка, який зв'язується або взаємодіє з конкретним інгібітором, що використовується в терапії. Такі мутації зменшують або підвищують здатність інгібітору до зв'язування і інгібування конкретної кінази, що розглядається. Це може виникати на будь-якому з амінокислотних залишків, які взаємодіють з інгібітором або є важливими для підтримки зв'язування вказаного інгібітора мішенню. Інгібітор, який зв'язується з кіназою-мішенню, не вимагаючи при цьому взаємодії з мутантним амінокислотним залишком, ймовірно не буде зачеплений мутацією і залишиться ефективним інгібітором ферменту.

Дослідження зразків, взятих у пацієнтів з гастральним раком, показало присутність двох мутацій в FGFR2, Ser167Pro в екзоні IIIa і сплайсованій мутації в сайті 940-2A-G в екзоні IIIc. Ці мутації ідентичні активуючим мутаціям зародкової лінії клітин, які викликають синдроми краніосиностоза і які спостерігали в 13% досліджуваних тканин первинного гастрального раку. Крім того, активуючі мутації в FGFR3 спостерігали в 5% досліджуваних зразків, взятих у пацієнтів, і надмірну експресію FGFR співвідносять з поганим прогнозом в цій групі пацієнтів.

Крім того, існують хромосомні транслокації або точкові мутації, що спостерігаються в FGFR, які приводять до набуття функції, надмірної експресії або конститутивно активних біологічних станів.

Сполуки за даним винаходом тому можуть знайти конкретне застосування відносно ракових захворювань, які експресують мутантну молекулярну мішень, таку як FGFR. Діагностику пухлин з такими мутаціями можна здійснити з використанням способів, відомих фахівцям в даній галузі, і способів, описаних в даній заявці, таких як RTPCR і FISH.

Було зроблене припущення, що мутації консервативного треонінового залишку в АТФ сайті зв'язування FGFR можуть привести до резистентності до інгібітору. Амінокислота валін 561 мутувала до метіоніну в FGFR1, що відповідає мутації, про яку повідомлялося раніше, виявленої в Abl (T315) і EGFR (T766), яка, як було показано, надає резистентність до селективних інгібіторів. Дані аналізу для FGFR1 V561M показали, що ця мутація надає резистентність до інгібітору тирозинової кінази, на відміну від дикого типу.

#### Способи діагностики

Перед введенням сполуки формули (I), пацієнт може пройти скринінг для визначення, чи є захворювання або стан, на який страждає, або можливо може страждати, пацієнт, таким, який буде піддаватися лікуванню сполукою, яка має активність проти FGFR і/або VEGFR.

Наприклад, біологічний зразок, взятий у пацієнта, можна піддати аналізу для визначення, чи є стан або захворювання, таке як рак, на який страждає, або можливо може страждати, пацієнт, таким, яке характеризується генетичним відхиленням або аномальною експресією білка, яка приводить до підвищуючої регуляції рівнів або активності FGFR і/або VEGFR або до сенсibiliзації шляху до нормальному FGFR і/або активності VEGFR, або до підвищуючої регуляції цих сигнальних шляхів фактора росту, таких як рівні лігандів фактор росту або активність лігандів фактор росту, або до підвищуючої регуляції біохімічного шляху нижче від FGFR і/або активації VEGFR.

Приклади таких відхилень, які приводять до активації або сенсibiliзації FGFR і/або VEGFR сигналу, включають втрату або інгібування апоптичних шляхів, яка підвищує регуляцію рецепторів або лігандів або присутність мутантних варіантів рецепторів або лігандів, наприклад, РТК варіантів. Пухлини з мутантами FGFR1, FGFR2 або FGFR3, або FGFR4 або підвищуючою регуляцією, зокрема, надмірною експресією FGFR1 або мутанти з набутими функціями FGFR2 або FGFR3 можуть бути особливо чутливими до інгібіторів FGFR.

Наприклад, точкові мутації, що приводять до набуття нової функції в FGFR2, були ідентифіковані в деяких станах. Зокрема, активуючі мутації в FGFR2 були ідентифіковані в 10% ендометріальних пухлин.



Крім того, була ідентифікована генетична аберація тирозинової кінази FGFR3 рецептора, така як хромосомні транслокації або точкові мутації, що приводять до ектопічно експресованих або нерегульованих конститутивно активних FGFR3 рецепторів, і вони пов'язані з підгрупою множинних мієлом, карцином сечового міхура і цервікальних карцином. Конкретна мутація T674I рецептора PDGF була ідентифікована у пацієнтів, яких лікували іматинібом. Крім того, ампліфікація гена 8p12-p11.2 була продемонстрована у ~50% випадків лобулярного раку молочної залози (CLC), і було показано, що вона пов'язана з підвищеною експресією FGFR1. Попередні дослідження з siPHK, направленої проти FGFR1, або малою молекулою-інгібітором рецептора показали, що клітинні лінії, які мають цю ампліфікацію, є особливо чутливими до інгібування цього сигнального шляху.

Альтернативно, біологічний зразок, взятий у пацієнта, можна піддати аналізу на втрату негативного регулятора або супресора FGFR або VEGFR. У даному контексті, термін "втрата" охоплює делецію гена, що кодує регулятор або супресор, зрізання гена (наприклад, за допомогою мутації), зрізання транскрибованого продукту гена або інактивацію транскрибованого продукту (наприклад, за допомогою точкової мутації) або секвестрацію іншим генним продуктом.

Термін "підвищуюча регуляція" включає підвищену експресію або надмірну експресію, включаючи генну ампліфікацію (тобто множину копій гена) і підвищену експресію за допомогою транскрипційного ефекту і гіперактивність і активацію, включаючи активацію за допомогою мутації. Таким чином, пацієнт може піддаватися діагностичному випробуванню для визначення показової характеристики підвищуючої регуляції FGFR і/або VEGFR. Термін "діагноз" включає скринінг. "Маркер" включає генетичні маркери, включаючи, наприклад, вимірювання складу ДНК для визначення мутацій FGFR і/або VEGFR. Термін "маркер" також включає маркери, які є характерними для підвищуючої регуляції FGFR і/або VEGFR, включаючи активність ферменту, рівні ферменту, стан ферменту (наприклад, фосфорилований чи ні) і рівні мРНК вказаних вище білків.

Діагностичні випробування і скринінги типово здійснюють на біологічному зразку, вибраному із зразків біопсії пухлини, зразків крові (виділення і збагачення депонованих пухлинних клітин), біопсій фекалій, слини, аналізу хромосом, плевральної рідини, перитонеальної рідини, мазків зішкребу щік, біопсії або сечі.

Способи ідентифікації і аналізу мутацій і підвищуючої регуляції білків відомі фахівцям в даній галузі. Способи скринінгу можуть включати, але не обмежуються цим, стандартні способи, такі як зворотна транскриптаза-полімеразна ланцюгова реакція (RT-PCR) або in-situ гібридизація, така як флуоресцентна in situ гібридизація (FISH).

Ідентифікація суб'єкта, що має мутацію в FGFR і/або VEGFR, може означати, що пацієнт буде особливо прийнятним для лікування інгібітором FGFR і/або VEGFR. Переважно, пухлині можна скрикувати на присутність FGFR і/або VEGFR варіанту до початку лікування. Процес скринінгу типово включає пряме секвенування, аналіз олігонуклеотидної мікроматриці або мутант-специфічного антитіла. Крім того, діагностику пухлин з такими мутаціями можна здійснити з використанням способів, відомих фахівцям в даній галузі, і способів, описаних в даній заявці, таких як RT-PCR і FISH.

Крім того, мутантні форми, наприклад, FGFR або VEGFR2, можна ідентифікувати шляхом прямого секвенування, наприклад, біопсій пухлин з використанням PCR і способів секвенування PCR продуктів безпосередньо, як описано вище. Фахівцям в даній галузі повинно бути зрозуміло, що всі такі добре відомі способи детекції надмірної експресії, активації або мутацій вказаних вище білків можуть бути застосовні в цьому випадку.

У скринінгу за допомогою RT-PCR рівень мРНК в пухлині визначають шляхом створення копії кДНК мРНК з подальшої ампліфікацією кДНК за допомогою PCR. Способи PCR ампліфікації, вибір праймерів і умови ампліфікації відомі фахівцям в даній галузі. Маніпуляції з нуклеїновими кислотами і PCR здійснюють стандартними способами, описаними наприклад, в Ausubel, F.M. et al., eds. (2004) *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons Inc., або в Innis, M.A. et al., eds. (1990) *PCR Protocols: a guide to methods and applications*, Academic Press, San Diego. Реакції і маніпуляції, що включають процедури з використанням нуклеїнових кислот, також описані в Sambrook et al., (2001), 3rd Ed, *Molecular Cloning: Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press. Альтернативно, можна використовувати комерційно доступний набір для RT-PCR (наприклад, Roche Molecular Biochemicals) або методу, описану в патентах США №№ 4666828; 4683202; 4801531; 5192659, 5272057, 5882864 і 6218529 і включену в дану заявку за допомогою посилання. Прикладом методу in-situ гібридизації для оцінки експресії мРНК може бути флуоресцентна in-situ гібридизація (FISH) (див. Angerer (1987) *Meth. Enzymol.*, 152: 649).

Як правило, *in situ* гібридизація включає наступні основні стадії: (1) фіксація тканини, аналіз якої здійснюють; (2) передгібридизаційна обробка зразка для більшої доступності нуклеїнової кислоти, яка є мішенню, і для зменшення неспецифічного зв'язування; (3) гібридизація суміші нуклеїнових кислот з нуклеїновою кислотою в біологічній структурі або тканині; (4) пост-гібридизаційні промивання для видалення фрагментів нуклеїнових кислот, що залишилися незв'язаними при гібридизації, і (5) детекція гібридизованих фрагментів нуклеїнових кислот. Зонди, що використовуються для таких цілей, типово є міченими, наприклад, радіоіотоп або флуоресцентними репортерами. Переважні зонди є досить довгими, наприклад, від близько 50, 100 або 200 нуклеотидів до близько 1000 або більше нуклеотидів, для забезпечення можливості специфічної гібридизації з мішенню, що є нуклеїновою кислотою(кислотами), в жорстких умовах. Стандартні способи здійснення FISH описані в Ausubel, F.M. et al., eds. (2004) *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons Inc, і в *Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview* by John M. S. Bartlett in *Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols*, 2nd ed.; ISBN: 1-59259-760-2; March 2004, pps. 077-088; Series: *Methods in Molecular Medicine*.

Способи визначення профілю генної експресії описані в (DePrimo et al. (2003), *BMC Cancer*, 3:3). Коротко, протокол включає наступне: дволанцюжкову кДНК синтезують з цілої РНК з використанням (dT)<sub>24</sub> олігомера для стимуляції синтезу першого ланцюжка кДНК, з подальшим синтезом другого ланцюжка кДНК з використанням рандомізованих гексамерних праймерів. Дволанцюжкову кДНК використовують як матрицю для *in vitro* транскрипції кРНК з використанням біотинільованих рибонуклеотидів. кРНК є хімічно фрагментованою відповідно до протоколів, описаних Affymetrix (Santa Clara, CA, USA) і потім гібридизованих протягом ночі на Human Genome Arrays.

Альтернативно, білкові продукти, які експресуються з мРНК, можна аналізувати за допомогою імуногістохімії зразків пухлини, твердофазного імуноаналізу з використанням мікротитрувальних планшетів, вестерн-блотингу, двовимірного гелі-електрофорезу на SDS-поліакриламідному гелі, ELISA, проточної цитометрії і інших способів, відомих з рівня техніки для детекції специфічних білків. Способи детекції включають використання сайт-специфічних антитіл. Фахівцеві повинно бути зрозуміло, що всі такі добре відомі способи детекції підвищуючої регуляції FGFR і/або VEGFR, або детекції варіантів або мутантів FGFR і/або VEGFR застосовні в цьому випадку.

Аномальні рівні білків, таких як FGFR або VEGFR, можна виміряти з використанням стандартних ферментних аналізів, наприклад, аналізів, описаних в даній заявці. Активацію або надмірну експресію також можна визначити в зразку тканини, наприклад, пухлинної тканини шляхом вимірювання активності тирозинової кінази з використанням аналізу, такого як аналіз від Chemicon International. Тирозинову кіназу, яка представляє інтерес, отримують шляхом імунопреципітації з лізату зразка і вимірюють її активність.

Альтернативні способи для вимірювання надмірної експресії або активації FGFR або VEGFR, включаючи їх ізоформи, включають вимірювання щільності мікросудин. Це, наприклад, можна виміряти з використанням способів, описаних Orre і Rogers (*Int J Cancer* (1999), 84(2) 101-8). Методи аналізу також включають використання маркерів, наприклад, у випадку VEGFR вони включають CD31, CD34 і CD105.

Тому всі ці способи також можна використовувати для визначення пухлин, особливо відповідних для лікування сполуками за даним винаходом.

Сполуки за даним винаходом є особливо корисними для лікування пацієнта, що має мутантний FGFR. G697C мутацію в FGFR3 спостерігають у 62% випадків оральних сквамозноклітинних карцином, і вона викликає конститутивну активацію активності кінази. Активуючі мутації FGFR3 також були ідентифіковані у випадках карциноми сечового міхура. Ці мутації були 6 типів з різним ступенем переваження: R248C, S249C, G372C, S373C, Y375C, K652Q. Крім того, було виявлено, що Gly388Arg поліморфізм в FGFR4 пов'язаний з підвищеним числом випадків і агресивністю раку передміхурової залози, прямої кишки, легені, печінки (HCC) і молочної залози.

Тому в наступному аспекті даний винахід включає застосування сполуки відповідно до даного винаходу для отримання лікарського засобу для лікування або профілактики захворювання або стану у пацієнта, який був обстежений і визначений як страждаючий на, або маючий ризик розвитку, захворювання або стану, який буде піддаватися лікуванню сполукою, яка має активність проти FGFR.

Конкретні мутації, наявність які у пацієнта виявляють шляхом обстеження, включають G697C, R248C, S249C, G372C, S373C, Y375C, K652Q мутації в FGFR3 і Gly388Arg поліморфізм в FGFR4.

У іншому аспекті даний винахід включає сполуку за даним винаходом для застосування в профілактиці або лікуванні раку у пацієнта, вибраного з субпопуляції, що має варіант FGFR гена (наприклад, G697C мутація в FGFR3 і Gly388Arg поліморфізм в FGFR4).

5 MRI визначення судинної нормалізації (наприклад, з використанням MRI градієнтної луни, спінової луни і контрастного посилення для вимірювання об'єму крові, відносного розміру судини і судинної проникності) в сполученні з циркулюючими біомаркерами (циркулюючі клітини-попередники (CPC), CEC, SDF1 і FGF2) також можна використовувати для визначення VEGFR2-резистентних пухлин для лікування сполукою за даним винаходом.

Фармацевтичні композиції і комбінації

10 Враховуючи їх корисні фармакологічні властивості, сполуки за даним винаходом можна сформулювати в різні фармацевтичні форми для введення.

У одному варіанті втілення фармацевтична композиція (наприклад, препарат) містить щонайменше одну активну сполуку за даним винаходом разом з одним або декількома фармацевтично прийнятними носіями, ад'ювантами, ексципієнтами, розріджувачами, 15 наповнювачами, буферами, стабілізаторами, консервантами, мастильними речовинами або іншими речовинами, добре відомими фахівцям в даній галузі, і необов'язково іншими терапевтичними або профілактичними засобами.

Для отримання фармацевтичних композицій за даним винаходом ефективну кількість сполуки за даним винаходом, як активний інгредієнт, об'єднують в тісній суміші з 20 фармацевтично прийнятним носієм, при цьому такий носій може набувати різноманітних форм, залежно від форми препарату, бажаної для введення. Фармацевтичні композиції можуть бути в будь-якій формі, відповідній для перорального, парентерального, місцевого, інтраназального, внутрішньочного, внутрішньовушного, ректального, внутрішньовагінального або черезшкірного введення. Ці фармацевтичні композиції бажані в стандартній дозованій формі, 25 прийнятній, переважно, для введення пероральним, ректальним, черезшкірним шляхом або шляхом парентеральної ін'єкції. Наприклад, для отримання композицій в пероральній дозованій формі можна використовувати будь-яке звичайне фармацевтичне середовище, таке як, наприклад, вода, гліколі, масла, спирти і подібні у випадку пероральних рідких препаратів, таких як суспензії, сиропи, еліксири і розчини; або тверді носії, такі як крохмаль, цукор, каолін, 30 мастильні речовини, зв'язуючі, розпушувачі і подібні у випадку порошків, пілюль, капсул і таблеток.

Враховуючи простоту їх введення, таблетки і капсули представляють найбільш переважну пероральну стандартну дозовану форму, в цьому випадку очевидне використання твердих фармацевтичних носіїв. Для парентеральних композицій носій звичайно включає стерильну 35 воду, щонайменше переважно, хоч можуть бути включені інші інгредієнти, наприклад, сприяючі розчиненню. Можна отримати, наприклад, розчини для ін'єкцій, в яких носій включає фізіологічний сольовий розчин, розчин глюкози або суміш фізіологічного сольового розчину і розчину глюкози. Також можна отримати суспензії для ін'єкцій, в цьому випадку можна використовувати відповідні рідкі носії, суспендуючі речовини і подібні. У композиціях, 40 прийнятних для черезшкірного введення, носій необов'язково включає агент посилення проникнення і/або відповідну змочувальну речовину, необов'язково об'єднану з відповідними добавками будь-якої природи в міnorних пропорціях, які не надають якої-небудь істотної дії на шкіру. Вказані добавки можуть сприяти нанесенню на шкіру і/або можуть бути корисними для отримання бажаних композицій. Ці композиції можна вводити різними шляхами, наприклад, у 45 вигляді черезшкірного пластиру, нанесенням у вигляді плями, у вигляді мазі. Особливо переважно, коли вказані вище фармацевтичні композиції сформульовані у вигляді стандартної дозованої форми для простоти введення і рівномірного дозування. Стандартна дозована форма, як це використовується в описі і формулі винаходу в даній заявці, стосується фізично дискретних одиниць, прийнятних як стандартні дози, при цьому кожна одиниця містить 50 заздалегідь визначену кількість активного інгредієнта, розраховану для забезпечення бажаного терапевтичного ефекту, в асоціації з необхідним фармацевтичним носієм. Приклади таких стандартних дозованих форм включають таблетки (включаючи таблетки з насичкою або таблетки з покриттям), капсули, пілюлі, пакетики з порошком, пастилки, розчини або суспензії для ін'єкцій, препарати, що відмірюються чайними ложками, столовими ложками і подібні, і 55 дробові частки вищезгаданих.

Сполуки за даним винаходом вводять в кількості, достатній для вияву її протипухлинної активності.

Фахівець в даній галузі легко зможе визначити ефективну кількість на основі результатів випробувань, представлених далі в даній заявці. Як правило, вважається, що терапевтично 60 ефективна кількість складає від 0,005 мг/кг до 100 мг/кг маси тіла, зокрема, від 0,005 мг/кг до 10

мг/кг маси тіла. Може бути прийнятним введення необхідної дози у вигляді однієї, двох, трьох, чотирьох або більше окремих дробових доз з відповідними інтервалами протягом дня. Вказані роздільні дробові дози можна сформулювати у вигляді стандартних дозованих форм, наприклад, що містять від 0,5 до 500 мг, зокрема, від 1 мг до 500 мг, більш конкретно від 10 мг до 500 мг активного інгредієнта на стандартну одиницю дозованої форми.

Залежно від способу введення, фармацевтична композиція переважно включає від 0,05 до 99% мас., більш переважно від 0,1 до 70% мас., ще більш переважно від 0,1 до 50% мас. сполука за даним винаходом, і від 1 до 99,95% мас., більш переважно від 30 до 99,9% мас., ще більш переважно від 50 до 99,9% мас. фармацевтично прийнятного носія, всі проценти вказані з розрахунку на загальну масу композиції.

Як ще один аспект даного винаходу, передбачається комбінація сполуки за даним винаходом з іншим протираковим засобом, зокрема, для застосування як лікарського засобу, більш конкретно, для застосування для лікування раку або пов'язаних з цим захворювань.

Для лікування вказаних вище станів сполуку за даним винаходом переважно можна використовувати в комбінації з одним або декількома іншими лікарськими засобами, більш конкретно, з іншими протираковими засобами або ад'ювантами в лікуванні раку. Приклади протиракових засобів або ад'ювантів (підтримуючі засоби в терапії) включають, але не обмежуються цим:

- платинові координаційні сполуки, наприклад, цисплатин, необов'язково в сполученні з аміфостиним, карбоплатином або оксалиплатином;

- таксанові сполуки, наприклад, паклітаксел, паклітаксел-білок зв'язані частинки (AbraXane™) або доцетаксел;

- інгібітори топоізомерази I, такі як камптотецин сполуки, наприклад, іринотекан, SN-38, топотекан, топотекан hcl;

- інгібітори топоізомерази II, такі як протипухлинні епіподофілотоксини або похідні подофілотоксинів, наприклад, етопозид, етопозид фосфат або теніпозид;

- протипухлинні алкалоїди барвінку, наприклад, вінбластин, вінкрисдин або вінорелбін;

- протипухлинні нуклеозидні похідні, наприклад, 5-фторурацил, лейковорин, гемцитабін, гемцитабін hcl, капецитабін, кладрибін, флударабін, неларабін;

- алкілюючі засоби, такі як азотний іприт або нітрозосечовина, наприклад, циклофосфамід, хлорамбуцил, кармустин, тіотепа, мефалан (мелфалан), ломустин, алтретамін, бусульфан, дакарбазин, естрамустин, іфосфамід, необов'язково в сполученні з месна, піпоброманом, прокарбазином, стрептозоцином, телозомідом, урацилом;

- протипухлинні антрациклінові похідні, наприклад, даунорубіцин, доксорубіцин, необов'язково в сполученні з декстразоксаном, доксилом, ідарубіцином, мітоксантроном, епірубіцином, епірубіцином hcl, валрубіцином;

- молекули, мішенню яких є IGF-1 рецептор наприклад, пікроподофілін;

- похідні тетракарцину, наприклад, тетракарцин A;

- глюкокортикоїден, наприклад, преднізон;

- антитіла наприклад, трастузумаб (HER2 антитіло), ритуксимаб (CD20 антитіло), гемтузумаб, гемтузумаб озогаміцин, цетуксимаб, пертузумаб, бевацизумаб, алемтузумаб, екулизумаб, ібритузумаб тіуксетан, нофетумомаб, панітумумаб, тозитумомаб, CANTO 328;

- антагоністи естрогенового рецептора або селективні модулятори естрогенового рецептора або інгібітори синтезу естрогена, наприклад, тамоксифен, фулвестрант, тореміфен, дролоксифен, фаслодекс, ралоксифен або летрозол;

- інгібітори ароматази, такі як ексеместан, анастрозол, летразол, тестолактон і ворозол;

- агенти диференціації, такі як ретиноїди, вітамін D або ретиноева кислота і засоби, які блокують метаболізм ретиноевої кислоти (RAMBA), наприклад, акутан;

- інгібітори метилтрансферази ДНК, наприклад, азацитидин або децитабін;

- антифолати, наприклад, преметрексед динатрій;

- антибіотики, наприклад, антиноміцин D, блеоміцин, мітоміцин C, дактиноміцин, карміноміцин, дауноміцин, левамизол, плікаміцин, мітраміцин;

- антиметаболіти, наприклад, клофарабін, аміноптерин, цитозин арабінозид або метотрексат, азацитидин, цитарабін, флоксуридин, пентостатин, тіогуанін;

- апоптоз-індукуючі засоби і антиангіогенні засоби, такі як інгібітори Bcl-2, наприклад, YC 137, BH 312, ABT 737, госипол, HA 14-1, TW 37 або деканова кислота;

- тубулін-зв'язувальні засоби, наприклад, комбрестатин, колхіцини або нокодазол;

- інгібітори кінази (наприклад, інгібітори EGFR (рецептор епітеліального фактора росту), MTKI (інгібітори кінази, що мають декілька мішеней), інгібітори mTOR), наприклад,

флавоперидол, іматиніб мезилат, ерлотиніб, гефитиніб, дасатиніб, лапатиніб, лапатиніб дитозилат, сорафеніб, сунітиніб, сунітиніб малеат, темсиролімус;

- інгібітори фарнезилтрансферази, наприклад, типіфарніб;

5 - інгібітори гістон-деацетилази (HDAC) наприклад, бутират натрію, субероїланілгидроксамова кислота (SAHA), депсипептид (FR 901228), NVP-LAQ824, R306465, JNJ-26481585, трихостатин А, вориностат;

- інгібітори убіхітин-протеасомного шляху, наприклад, PS-341, MLN.41 або бортезоміб;

- Іонделіс;

- інгібітори теломерази, наприклад, теломестатин;

10 - інгібітори металопротеїнази матрикса, наприклад, батимастат, маримастат, приностат або метастаз,

- рекомбінантні інтерлейкіни, наприклад, алдеслейкін, денілейкін дифтитокс, інтерферон альфа 2a, інтерферон альфа 2b, пегінтерферон альфа 2b,

- інгібітори MAPK,

15 - ретиноїди, наприклад, алітретиноїн, бексаротен, третиноїн,

- триоксид миш'яку,

- аспарагін аза,

- стероїди, наприклад, дромостанолон пропіонат, мегестрол ацетат, нандролон (деканат, фенпропіонат), дексаметазон,

20 - агоністи або антагоністи гонадотропін-вивільняючого гормону, наприклад, абарелікс, гoserелін ацетат, гістрелін ацетат, леупролід ацетат,

- талідомід, леналідомід,

- меркаптопурин, мітотан, памідронат, пегадемаза, пегаспаргаза, расбуриказа,

- ВНЗ міметики, наприклад, АВТ-737,

25 - інгібітори MEK, наприклад, PD98059, AZD6244, CI-1040,

- аналоги колонієстимулюючого фактора, наприклад, філграстим, пегфілграстим, сарграмостим; еритропоетин або його аналоги (наприклад, дарбепоетин альфа); інтерлейкін 11; опрелвекін; золедронат, золедронова кислота; фентаніл; бісфосфонат; паліфермін,

- стероїдний інгібітор 17альфа-гидроксилаза-17,20-ліази цитохрому P450 (CYP17),

30 наприклад, абіратерон, абіратерон ацетат.

Сполуки за даним винаходом також знаходять терапевтичні застосування в сенсibilізації

пухлинних клітин для променевої терапії і хіміотерапії.

Отже, сполуки за даним винаходом можна використовувати як "радіосенсибілізатор" і/або "хемосенсибілізатор", або їх можна вводити в сполученні з іншим "радіосенсибілізатором" і/або

35 "хемосенсибілізатором". Термін "радіосенсибілізатор", як він використовується в даній заявці, визначається як молекула, переважно низькомолекулярна молекула, яку вводять тваринам в терапевтично ефективних кількостях для підвищення чутливості клітин до іонізуючого випромінювання і/або для стимулювання лікування захворювань, які лікуються за допомогою променевої терапії.

40 Термін "хемосенсибілізатор", як він використовується в даній заявці, визначається як молекула, переважно низькомолекулярна молекула, яку вводять тваринам в терапевтично ефективних кількостях для підвищення чутливості клітин до хіміотерапії і/або для стимулювання лікування захворювань, які лікуються хіміотерапевтичними засобами.

Деякі ймовірні механізми дії радіосенсибілізаторів описані в літературі, включаючи: 45 гіпоксичні клітинні радіосенсибілізатори (наприклад, 2-нітроїмідазольні сполуки і бензотриазиндіоксидні сполуки), що імітують кисень або, альтернативно, діючи як біоредуктивні засоби в гіпоксичних умовах; не-гіпоксичні клітинні радіосенсибілізатори (наприклад, галогеновані піримідини) можуть бути аналогічними ДНК основам і переважно інкорпують в ДНК ракових клітин, промотуючи, таким чином, індуковане опроміненням руйнування молекул 50 ДНК і/або запобігаючи звичайним механізмам репарації ДНК; і були запропоновані різні інші потенційні механізми дії радіосенсибілізаторів в лікуванні захворювання.

Багато які протоколи лікування раку в цей час використовують радіосенсибілізатори в сполученні з рентгенівським опроміненням. Приклади радіосенсибілізаторів, що активують 55 рентгенівське опромінення включають, але не обмежуються цим, наступні: метронідазол, місонідазол, десметилмісонідазол, пімонідазол, етанідазол, німоразол, мітоміцин С, RSU 1069, SR 4233, EO9, RB 6145, нікотинамід, 5-бромдезоксіуридин (BUdR), 5-йоддезоксіуридин (IUdR), бромдезоксцитидин, фтордезоксіуридин (FudR), гідроксисечовину, цисплатин і терапевтично ефективні аналоги і похідні вказаних засобів.

60 Фотодинамічна терапія (PDT) раку включає використання видимого світла як активатора випромінювання сенсibilізуючого засобу. Приклади фотодинамічних радіосенсибілізаторів

включають наступні, але не обмежуються цим: похідні гематопорфірину, Фотофрин, похідні бензопорфірину, олово тіопорфірин, феоборбід-а, бактеріохлорофіл-а, нафтогаллоціаніни, фталоціаніни, цинк фталоціаніни і терапевтично ефективні аналоги і похідні вказаних засобів.

Радіосенсибілізатори можна вводити в сполученні з терапевтично ефективною кількістю однієї або декількох інших сполук, включаючи, але не обмежуючись цим: сполуки, які сприяють інкорпоруванню радіосенсибілізаторів в клітині-мішені; сполуки, які контролюють потік терапевтичних засобів, поживних речовин і/або кисню в клітині-мішені; хіміотерапевтичні засоби, які діють на пухлину з або без додаткового опромінення; або інші терапевтично ефективні сполуки для лікування раку або інших захворювань.

Хемосенсибілізатори можна вводити в сполученні з терапевтично ефективною кількістю однієї або декількох інших сполук, включаючи, але не обмежуючись цим: сполуки, які сприяють інкорпоруванню хемосенсибілізаторів в клітині-мішені; сполуки, які контролюють потік терапевтичних засобів, поживних речовин і/або кисню в клітині-мішені; хіміотерапевтичні засоби, які діють на пухлину, і інші терапевтично ефективні сполуки для лікування раку або інших захворювань. Було виявлено, що антагоністи кальцію, наприклад, верапаміл, є корисними в сполученні з антинеопластичними засобами для встановлення хемочутливості в пухлинних клітинах, резистентних до загальноприйнятих хіміотерапевтичних засобів і для посилення ефективності таких сполук в лікарсько-чутливих злоякісних пухлинах.

Враховуючи їх корисні фармакологічні властивості, компоненти комбінацій відповідно до даного винаходу, тобто один або декілька інших лікарських засобів і сполука відповідно до даного винаходу можуть бути сформульовані у вигляді різних фармацевтичних форм, призначених для введення. Компоненти можуть бути сформульовані окремо в окремі фармацевтичні композиції або у вигляді єдиної фармацевтичної композиції, що містить всі компоненти.

Даний винахід тому також стосується фармацевтичної композиції, що включає один або декілька інших лікарських засобів і сполуки відповідно до даного винаходу разом з фармацевтичним носієм.

Даний винахід, крім того, стосується застосування комбінації відповідно до винаходу для отримання фармацевтичної композиції для інгібування росту пухлинних клітин.

Даний винахід, крім того, стосується продукту, що містить як перший активний інгредієнт сполуку відповідно до даного винаходу і як додатковий активний інгредієнт один або декілька протиракових засобів, у вигляді комбінованого препарату для одночасного, роздільного або послідовного застосування для лікування пацієнтів, які страждають на рак.

Один або декілька інших лікарських засобів і сполуку відповідно до даного винаходу можна вводити одночасно (наприклад, у вигляді окремих композицій або єдиній композиції) або послідовно в будь-якому порядку. У останньому випадку, дві або більше сполук можна вводити протягом періоду часу і в кількості і способом, які є достатніми для забезпечення досягнення переважного або синергічного ефекту. Повинно бути зрозуміло, що переважний спосіб і порядок введення і відповідних кількостей і схем введення доз для кожного компонента комбінації залежить від конкретного іншого лікарського засобу, що вводиться, і сполуки за даним винаходом, шляху їх введення, конкретної пухлини, що підлягає лікуванню, і конкретного хазяя, що приймає лікування. Оптимальний спосіб і порядок введення і кількості і схем введення доз легко зможе визначити фахівець в даній галузі з використанням традиційних способів і в світлі інформації, викладеної в даній заявці.

Масове співвідношення сполуки відповідно до даного винаходу і одного або декількох інших протиракових засобів при введенні у вигляді комбінації може визначити фахівець в даній галузі. Вказане співвідношення і точна доза і частота введення залежить від конкретної сполуки відповідно до даного винаходу і іншого використовуваного протиракового засобу(засобів), конкретного стану, що підлягає лікуванню, тяжкості стану, що підлягає лікуванню, віку, маси тіла, статі, режиму харчування, часу введення і загального фізичного стану конкретного пацієнта, способу введення, а також іншого лікування, яке може приймати суб'єкт, як добре відомо фахівцям в даній галузі. Крім того, очевидно, що ефективну добову кількість можна зменшити або збільшити залежно від відповіді приймаючого лікування суб'єкта і/або залежно від думки лікуючого лікаря, що призначає сполуку за даним винаходом. Конкретне масове співвідношення для сполуки за даним винаходом формули (I) і іншого протиракового засобу може знаходитися в межах від 1/10 до 10/1, більш конкретно, від 1/5 до 5/1, ще більш конкретно від 1/3 до 3/1.

Платинову координаційну сполуку переважно вводять при дозі від 1 до 500 мг на квадратний метр ( $\text{мг/м}^2$ ) площі поверхні тіла, наприклад, від 50 до 400  $\text{мг/м}^2$ , зокрема,

цисплатин вводять при дозі від близько 75 мг/м<sup>2</sup>, і карбоплатин вводять близько 300 мг/м<sup>2</sup> на курс лікування.

Таксанову сполуку переважно вводять при дозі від 50 до 400 мг на квадратний метр (мг/м<sup>2</sup>) площі поверхні тіла, наприклад, від 75 до 250 мг/м<sup>2</sup>, зокрема, паклітаксел вводять при дозі  
5 близько 175-250 мг/м<sup>2</sup>, і доцетаксел вводять близько 75-150 мг/м<sup>2</sup> на курс лікування.

Камптотецинову сполуку переважно вводять при дозі від 0,1 до 400 мг на квадратний метр (мг/м<sup>2</sup>) площі поверхні тіла, наприклад, від 1 до 300 мг/м<sup>2</sup>, зокрема, іринотекан вводять при дозі близько 100-350 мг/м<sup>2</sup>, і топотекан вводять близько 1-2 мг/м<sup>2</sup> на курс лікування.

Протипухлинне подофілотоксичне похідне переважно вводять при дозі від 30 до 300 мг на квадратний метр (мг/м<sup>2</sup>) площі поверхні тіла, наприклад, від 50 до 250 мг/м<sup>2</sup>, зокрема, етопозид вводять при дозі близько 35-100 мг/м<sup>2</sup>, і теніпозид вводять при дозі близько 50-250 мг/м<sup>2</sup> на курс лікування.

Протипухлинний алкалоїд барвінку переважно вводять при дозі від 2 до 30 мг на квадратний метр (мг/м<sup>2</sup>) площі поверхні тіла, зокрема, вінбластин вводять при дозі близько 3-12 мг/м<sup>2</sup>,  
15 вінкрисдин при дозі близько 1-2 мг/м<sup>2</sup> і вінорелбін при дозі близько 10-30 мг/м<sup>2</sup> на курс лікування.

Протипухлинне нуклеозидне похідне переважно вводять при дозі від 200 до 2500 мг на квадратний метр (мг/м<sup>2</sup>) площі поверхні тіла, наприклад, від 700 до 1500 мг/м<sup>2</sup>, зокрема, 5-FU вводять при дозі від 200 до 500 мг/м<sup>2</sup>, гемцитабін при дозі близько 800-1200 мг/м<sup>2</sup> і капецитабін  
20 близько 1000-2500 мг/м<sup>2</sup> на курс лікування.

Алкілюючі агенти, такі як азотний іприт або нітрозосечовина, переважно вводять при дозі від 100 до 500 мг на квадратний метр (мг/м<sup>2</sup>) площі поверхні тіла, наприклад, від 120 до 200 мг/м<sup>2</sup>, зокрема, циклофосфамід вводять при дозі близько 100-500 мг/м<sup>2</sup>, хлорамбуцил при дозі близько 0,1-0,2 мг/кг, кармустин при дозі близько 150-200 мг/м<sup>2</sup> і ломустин при дозі близько  
25 100-150 мг/м<sup>2</sup> на курс лікування.

Протипухлинне антрациклінове похідне переважно вводять при дозі від 10 до 75 мг на квадратний метр (мг/м<sup>2</sup>) площі поверхні тіла, наприклад, від 15 до 60 мг/м<sup>2</sup>, зокрема, доксорубіцин вводять при дозі близько 40-75 мг/м<sup>2</sup>, даунорубіцин при дозі близько 25-45 мг/м<sup>2</sup>, і ідарубіцин при дозі близько 10-15 мг/м<sup>2</sup> на курс лікування.

Антиестрогеновий засіб переважно вводять при дозі від близько 1 до 100 мг на добу, залежно від конкретного засобу і стану, що підлягає лікуванню. Тамоксифен переважно вводять перорально при дозі від 5 до 50 мг, переважно від 10 до 20 мг два рази на день, продовжуючи лікування протягом часу, достатнього для досягнення і підтримки терапевтичного ефекту. Тореміфен переважно вводять перорально при дозі близько 60 мг разів на день,  
35 продовжуючи лікування протягом часу, достатнього для досягнення і підтримки терапевтичного ефекту. Анастрозол переважно вводять перорально при дозі близько 1 мг разів на день. Дролоксифен переважно вводять перорально при дозі близько 20-100 мг разів на день. Ралоксифен переважно вводять перорально при дозі близько 60 мг разів на день. Екземестан переважно вводять перорально при дозі близько 25 мг разів на день.

Антитіла переважно вводять при дозі близько 1-5 мг на квадратний метр (мг/м<sup>2</sup>) площі поверхні тіла, або як відомо з рівня техніки, якщо по-різному. Трастузумаб переважно вводять при дозі від 1 до 5 мг на квадратний метр (мг/м<sup>2</sup>) площі поверхні тіла, зокрема, від 2 до 4 мг/м<sup>2</sup> на курс лікування.

Ці дози можна вводити, наприклад, один раз, два рази або більше з розрахунку на курс лікування, який можна повторювати, наприклад, через кожні 7, 14, 21 або 28 днів.

Сполуки формули (I), їх фармацевтично прийнятні адитивні солі, зокрема, фармацевтично прийнятні кислотні-адитивні солі, і їх стереоізомерні форми можуть мати цінні діагностичні властивості, і тому їх можна використовувати для детекції або ідентифікації утворення комплексу між міченою сполукою і іншими молекулами, пептидами, білками, ферментами або  
50 рецепторами.

У способах детекції або ідентифікації можна використовувати сполуки, які є міченими, засобами, що використовуються для мічення, такими як радіоізоотоп, ферменти, флуоресцентні речовини, люмінесцентні речовини і т. п. Приклади радіоізоотопів включають <sup>125</sup>I, <sup>131</sup>I, <sup>3</sup>H і <sup>14</sup>C. Ферменти звичайно придатні для детекції при кон'югуванні з прийнятим субстратом, який, в свою чергу, каталізує реакцію, що виявляється. Їх приклади включають, наприклад, бета-галактозидазу, бета-глюкозидазу, лужну фосфатазу, пероксидазу і малеат-дегідрогеназу, пероксидазу хрину. Люмінесцентні речовини включають, наприклад, люмінол, похідні люмінолу, люциферин, екворин і люциферазу.

Біологічні зразки можна визначити як тканини організму або рідини організму. Прикладами рідин організму є цереброспінальна рідина, кров, плазма, сироватка, сеча, мокрота, слина і подібні.

Загальні шляхи синтезу

- 5 Наступні приклади ілюструють даний винахід, є тільки прикладами і не призначені для якого-небудь обмеження об'єму формули винаходу.

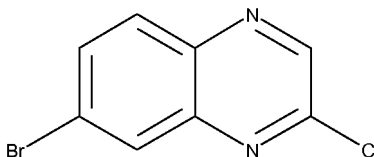
Експериментальна частина

- Далі в даній заявці, термін 'CH<sub>3</sub>CN' означає ацетонітрил, 'DCM' означає дихлорметан, 'TBAF' означає тетрабутиламонійфторид, 'K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>' означає карбонат калію, 'MgSO<sub>4</sub>' означає сульфат магнію, 'MeOH' означає метанол, 'EtOH' означає етанол, 'EtOAc' означає етилацетат, 'Et<sub>3</sub>N' означає триетиламін, 'HOBt' означає 1-гідрокси-1H-бензотриазол, 'DPPP' означає 1,3-пропандіілбіс[дифенілфосфін], 'DIPE' означає простий діізопропіловий ефір, 'ТГФ' означає тетрагідрофуран, 'NH<sub>4</sub>Cl' означає хлорид амонію, 'Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>' означає тетракіс(трифенілфосфін)паладій, 'DIPEA' означає N-етил-N-(1-метилетил)-2-пропіламін, 'DMF' означає N, N-диметилформамід, 'NaH' означає гідрид натрію, 'Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>' означає тріс(добензилиденацетон)дипаладій(0), 'HOAc' означає оцтову кислоту, 'PPh<sub>3</sub>' означає трифенілфосфін, 'NH<sub>4</sub>OH' означає гідроксид амонію, 'TBDMSCl' означає трет-бутилдиметилсилілхлорид, 'S-Phos' означає дициклогексил(2', 6'-диметокси[1,1'-біфеніл]-2-іл)-фосфін, 'X-Phos' означає дициклогексил[2', 4', 6'-тріс(1-метилетил)[1,1'-біфеніл]-2-іл]-фосфін, 'Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>' означає сульфат натрію, 'i-PrOH' означає 2-пропанол, 't-BuOH' означає 2-метил-2-пропанол, 'K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>' означає фосфат калію, Т. пл. означає температуру плавлення.

А. Отримання проміжних сполук

Приклад А1

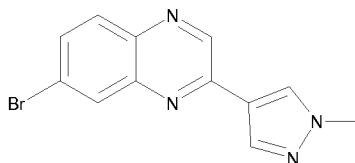
а-1) Отримання проміжної сполуки 1



- 25 7-бром-2(1H)-хіноксаліон (47,2 г; 210 ммоль) додавали до оксихлориду фосфору (470 мл). Реакційну суміш перемішували при 100°C протягом 2 годин, охолоджували до кімнатної температури і упарювали досуха. Здійснювали поглинання неочищеного продукту в DCM і виливали на лід, воду і K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> порошок. Суміш фільтрували через целіт. Целіт промивали два рази за допомогою DCM. Органічний шар декантували, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і упарювали досуха з отриманням 49 г (96%) проміжної сполуки 1 (сіра тверда речовина). Т. пл.=146°C.

- 30 Проміжну сполуку 1 також альтернативно отримували з використанням наступної процедури: Тіонілхлорид (407,5 мл; 5,59 моль), потім N, N-диметилформамід (34,6 мл; 0,45 моль) додавали по краплях до суміші 7-бром-2(1H)-хіноксаліону (500 г; 2,24 моль) в толуолі (7,61 л). Реакційну суміш перемішували при 80°C протягом 17 годин, потім охолоджували до 35°C і виливали обережно у воду. Біфазну суміш перемішували протягом 30 хвилин і потім декантували. Органічний шар упарювали досуха і залишок кристалізували в метил-трет-бутиловому ефірі, фільтрували і осад промивали метил-трет-бутиловим ефіром і сушили з отриманням 407 г (74,7%) проміжної сполуки 1. Фільтрат упарювали і перекристалізовували в метил-трет-бутиловому ефірі з отриманням другої фракції 72 г (13,2%) проміжної сполуки 1.

б-1) Отримання проміжної сполуки 2

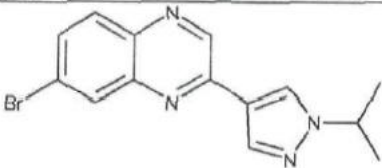
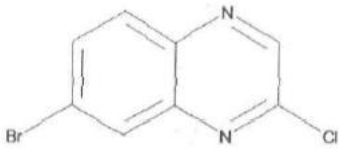


- 45 У атмосфері N<sub>2</sub>, проміжну сполуку 1 (20 г; 82,1 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)-1H-піразол (17,1 г; 82,1 ммоль), 2М водний розчин карбонату натрію (41,1 мл; 82,1 ммоль) в етиленгліколь-диметиловому ефірі (200 мл) дегазували шляхом барботування суміші азотом протягом 15 хвилин. Додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,95 г; 0,82 ммоль) і нагрівали при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом 15 годин. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар сушили над MgSO<sub>4</sub> фільтрували і упарювали досуха з

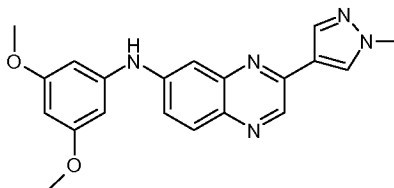


отриманням 29,9 г. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH, 20-45 мкм, 1000 г MATREX; рухома фаза 0,1% NH<sub>4</sub>OH, 98% DCM, 2% CH<sub>3</sub>OH). Чисті фракції збирали і концентрували досуха з отриманням 19,5 г (82%) проміжної сполуки 2. Т. пл.=172°C.

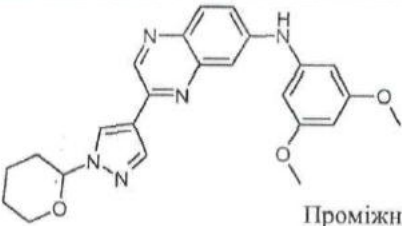
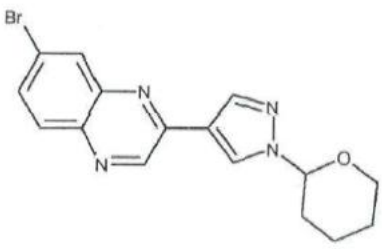
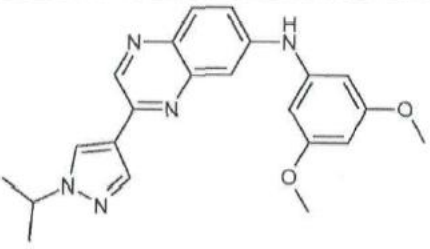
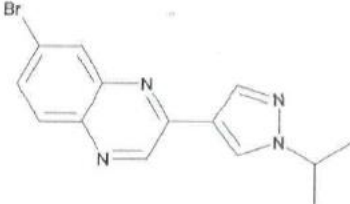
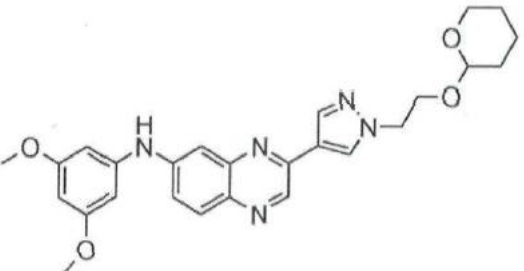
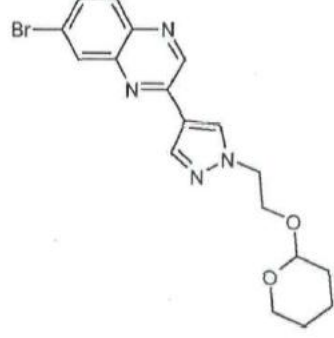
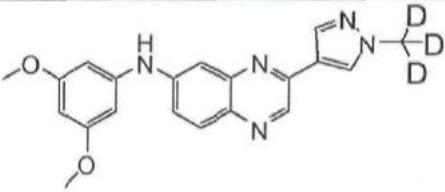
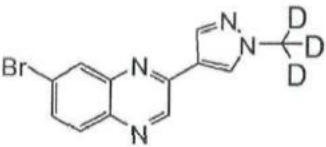
- 5 Проміжну сполуку 2 також альтернативно отримували з використанням наступної процедури: Проміжну сполуку 1 (502 г; 2,06 моль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол (450,42 г; 2,16 моль), трифенілфосфін (10,82 г; 0,041 моль) і ацетат паладію(II) додавали до суміші карбонату натрію (240,37 г; 2,267 моль), 1,2-диметоксіетану (5,48 л) і води (1,13 л). Реакційну суміш перемішували при температурі кипіння
- 10 зі зворотним холодильником протягом 20 годин, потім додавали 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол (42,9 г; 0,206 моль) і реакційну суміш піддавали кип'ятінню зі зворотним холодильником до завершення перетворення (4 години). Реакційну суміш виливали у воду, перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі, фільтрували і осад промивали водою. Осад потім розтирали в порошок в метанолі і фільтрували. Осад промивали
- 15 метанолом і сушили з отриманням 532,2 г (89%) проміжної сполуки 2 (не зовсім білий порошок).

Проміжна сполука, отримана відповідно до описаного вище протоколу	Виходячи з
	

#### c-1) Отримання проміжної сполуки 3



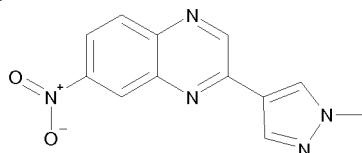
- 20 Суміш проміжної сполуки 2 (20 г; 69,2 ммоль), 3,5-диметоксіаніліну (10,6 г; 69,2 ммоль), трет-бутоксиду натрію (20 г; 0,21 моль) і 1,1'-[1,1'-бінафталін]-2,2'-діїлбіс[1,1-дифенілфосфіну] (2,2 г; 3,5 ммоль) в діоксані (500 мл) дегазували при кімнатній температурі під потоком N<sub>2</sub>. Через 10 хвилин додавали по порціях ацетат паладію(II) (0,78 г; 3,5 ммоль) при кімнатній
- 25 температурі під потоком N<sub>2</sub>. Реакційну суміш нагрівали при 90°C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розподіляли між водою і EtOAc. Органічні шари об'єднували, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували з отриманням 40 г неочищеної сполуки. Цей залишок брали для поглинання в DCM/Et<sub>2</sub>O (3/7) і суміш перемішували протягом 30 хвилин. Осад відфільтровували і сушили з отриманням 20 г проміжної сполуки 3 (коричнева
- 30 тверда речовина). Фільтрат упарювали досуха з отриманням 40 г неочищеної сполуки, яку очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH, 20-45 мкм, 450 г MATREX; Рухома фаза 0,1% NH<sub>4</sub>OH, 98% DCM, 2% CH<sub>3</sub>OH). Чисті фракції концентрували з отриманням 4,2 г проміжної сполуки 3 (коричнева тверда речовина). Т. пл.=199°C (DSC). Загальний вихід =
- 35 96,8%.

Проміжна сполука, отримана відповідно до описаного вище протоколу	Виходячи з
 <p>Проміжна сполука 49</p>	
	
	
 <p>D=дейтерій</p>	

Проміжну сполуку 3 також альтернативно отримували з використанням наступної процедури. Суміш проміжної сполуки 2 (80 г; 277 ммоль), 3,5-диметоксіаніліну (47,6 г; 304 ммоль) і карбонату цезію (108,2 г; 332 ммоль) в 1,2-диметоксітані (1,1 л) перемішували при 80°C під потоком N<sub>2</sub> і потім охолоджували до кімнатної температури (розчин А). У іншій колбі в атмосфері N<sub>2</sub>, суміш ацетату паладію(II) (0,62 г; 2,8 ммоль) і рацемічного-2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтилу (1,76 г; 2,8 ммоль) перемішували при 40°C протягом 15 хвилин і потім додавали до розчину А при 35°C. Нову реакційну суміш перемішували при 80°C протягом 20 годин, охолоджували до 50°C і додавали воду (1,11 л). У реакційну суміш вносили як затравку кристали проміжної сполуки 3 і додавали додаткову кількість води (0,55 л) перед охолодженням до кімнатної температури. Осад відфільтровували і промивали водою, потім перекристалізовували в ізопропіловому спирті (із затравкою). Осад відфільтровували, промивали діізопропіловим ефіром і сушили з отриманням 79,2 г (79,2%) проміжної сполуки 3.

Проміжну сполуку 3 також альтернативно отримували з використанням наступної процедури.

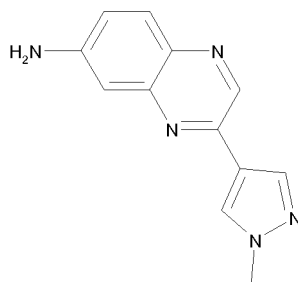
## а-2) Отримання проміжної сполуки 4



2-Хлор-7-нітрохіноксалін (27,8 г, 133 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол (30,4 г, 146 ммоль), водний розчин 2М Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (66,3 мл, 133 ммоль) в етиленгліколь-диметиловому ефірі (330 мл) дегазували за допомогою N<sub>2</sub> протягом 15 хвилин. Додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (1,5 г, 1,33 ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 100°C протягом 7 годин. Реакційну суміш виливали у воду. Осад відфільтровували, поглинали в EtOAc, потім фільтрували і сушили в умовах вакууму з отриманням 31,4 г (93%) проміжної сполуки 4 (жовта тверда речовина). Т. пл.=231°C (DSC).

Проміжна сполука, отримана відповідно до описаного вище протоколу	Виходячи з

## б-2) Отримання проміжної сполуки 5



Суміш проміжної сполуки 4 (15,7 г, 61,5 ммоль) і нікелю Ренея (16 г) в CH<sub>3</sub>OH (380 мл) і ТГФ (60 мл) гідрували при тиску 3 бар протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту, який промивали 3 рази за допомогою CH<sub>3</sub>OH/DCM (50/50), потім декілька разів сумішшю MeOH/ацетон. Об'єднані фільтрати упарювали досуха з отриманням 13,1 г (95%) проміжної сполуки 5 (коричнева тверда речовина). Т. пл.=240°C (DSC).

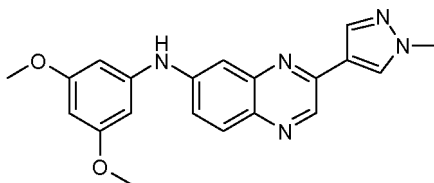
Проміжна сполука, отримана відповідно до описаного вище протоколу	Виходячи з

Проміжну сполуку 5 також альтернативно отримували з використанням наступної процедури.

У 200-мл автоклав з нержавіючої сталі завантажували в атмосфері N<sub>2</sub> проміжну сполуку 2 (5 г, 17,3 ммоль), NH<sub>4</sub>OH (100 мл) і Cu<sub>2</sub>O (0,1 г). Автоклав закривали і здійснювали реакцію протягом 16 годин при температурі 150°C. Реакційну суміш екстрагували за допомогою DCM, органічний шар промивали водою, сушили (MgSO<sub>4</sub>) і фільтрували. Фільтрат упарювали досуха і

залишок очищали хроматографією на силікагелі (kromasil C18 100A 5 мкм, Ека nobel; рухома фаза, від 90% 0,25% розчину бікарбонату амонію у воді, 10% MeOH до 100% MeOH). Чисті фракції збирали з отриманням 2,4 г (61,6%) проміжної сполуки 5.

c-2) Отримання проміжної сполуки 3



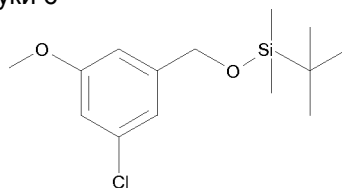
5

Експеримент здійснювали 3 рази з використанням наступної кількості.

Суміш проміжної сполуки 5 (2,12 г, 9,4 ммоль), 1-бром-3,5-диметоксибензолу (2,25 г, 10,4 ммоль), трет-бутоксиду натрію (2,71 г, 28,3 ммоль) і 1,1'-[1,1'-бінафталін]-2,2'-діілбіс[1,1-дифенілфосфін] (0,29 г, 0,47 ммоль) в етиленгліколь-диметиловому ефірі (40 мл) дегазували за допомогою  $N_2$  протягом 10 хвилин. Додавали ацетат паладію(II) (0,21 г, 0,94 ммоль) і суміш нагрівали при 135°C протягом 60 хвилин в умовах мікрохвильового опромінення. Суміш охолоджували до кімнатної температури, виливали в  $H_2O$  і EtOAc. З експерименти об'єднували для завершальної обробки. Суміш фільтрували через целіт. Фільтрат екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили над  $MgSO_4$ , фільтрували і упарювали досуха з отриманням 11,3 г неочищеної сполуки. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH, 20-45 мкм, (450 г) MATREX; рухома фаза 0,1%  $NH_4OH$ , 95% DCM, 5% iPrOH). Чисті фракції збирали і розчинник випарювали, з отриманням 7,6 г (74%) проміжної сполуки 3 (коричнева тверда речовина).

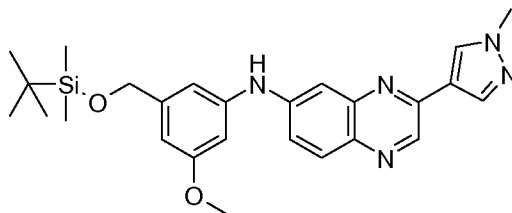
Проміжна сполука, отримана відповідно до описаного вище протоколу	Виходячи з
	 И
	 И

## а-4) Отримання проміжної сполуки 6



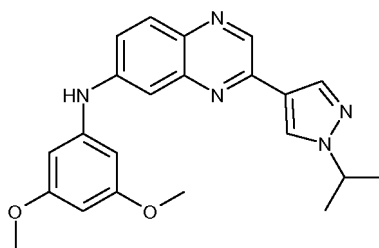
- 5 Трет-бутилдиметилсилілхлорид (2,096 г, 13,9 ммоль) додавали до 3-хлор-5-метоксибензолметанолу (2 г, 11,6 ммоль) в DCM (40 мл) при 0°C, з подальшим доданням імідазолу (2,5 г, 36,85 ммоль). Реакційній суміші давали повільно нагрітись до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Реакційну суміш розподіляли між EtOAc і водою. 2 фази розділяли, органічну фазу сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували з отриманням
- 10 масла, яке отверджувалось при вистояванні. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH, 15-40 мкм, 90 г; рухома фаза 30% EtOAc, 70% пентану). Фракції збирали і розчинник випарювали, з отриманням 2,56 г (77%) проміжної сполуки 6.

## b-4) Отримання проміжної сполуки 7



Проміжну сполуку 6 (1,39 г, 3,9 ммоль), проміжну сполуку 5 (0,7 г, 3,1 ммоль),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (3 г, 0,3 ммоль), тріс(добензилиденацетон)дипаладій (0,28 г, 0,3 ммоль) і X-Phos (0,33 г, 0,68 ммоль) в *t*-BuOH (20 мл) перемішували при 100°C в умовах мікрохвильового опромінення протягом 3 годин. Реакційну суміш фільтрували через целіт і фільтрат концентрували до ~1/3 початкового об'єму. Додавали  $\text{H}_2\text{O}$  і EtOAc і органічну фазу відділяли, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і концентрували. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (Hypergrer C18 HS BDS 100A 8 $\mu$ m (Shandon); рухома фаза: градієнт від 70% 0,25% розчину бікарбонату амонію у воді/30%  $\text{CH}_3\text{CN}$  до 10% 0,25% розчину бікарбонату амонію у воді/90%  $\text{CH}_3\text{CN}$ ). Чисті фракції збирали і розчинник випарювали, з отриманням 418 мг проміжної сполуки 7.

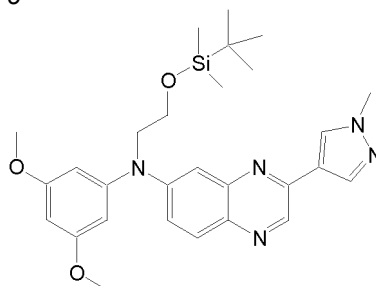
а-5) Отримання проміжної сполуки 8



Суміш проміжної сполуки 13 (див. далі в даній заявці) (9,45 г, 29,9 ммоль), 1-(1-метилетил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу (8,48 г, 35,9 ммоль), фосфату калію (15,88 г, 74,8 ммоль) і дициклогексил(2', 6'-диметокси[1,1'-біфеніл]-2-іл)фосфіну (1,23 г, 3,0 ммоль) в діоксані (125 мл) і  $\text{H}_2\text{O}$  (25 мл) дегазували при кімнатній температурі під потоком  $\text{N}_2$ . Через 10 хвилин додавали по порціях  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (1,73 г, 1,5 ммоль). Реакційну суміш потім нагрівали при 80°C протягом ночі, потім охолоджували до кімнатної температури і виливали в крижану воду. Додавали EtOAc і органічний шар промивали водою, потім насиченим сольовим розчином, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і розчинник випарювали. Залишок (20,2 г) очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH, 20-45 мкм, 1000 г MATREX; рухома фаза 95% DCM, 5% MeOH, 0,1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ). Фракції, що містять продукт, збирали і розчинник випарювали, з отриманням 10 г (85%) проміжної сполуки 8.

Приклад A2

Отримання проміжної сполуки 9

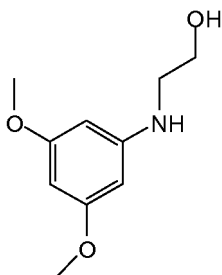


$\text{NaN}$  (1,77 г; 44,27 ммоль) додавали по порціях до розчину проміжної сполуки 3 (8 г; 22,13 ммоль) в *N,N*-диметилформаміді (160 мл) при 5°C під потоком  $\text{N}_2$ . Реакційну суміш перемішували при 5°C протягом 1 години. Потім додавали по краплях (2-брометокси)-трет-бутилдиметилсилан (9,5 мл; 44,27 ммоль) при 5°C під потоком  $\text{N}_2$ . Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при 5°C, потім давали нагрітись до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Реакційну суміш виливали в крижану воду і додавали EtOAc. Органічний шар відділяли, промивали насиченим сольовим розчином, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і розчинник випарювали досуха з отриманням 17 г залишку, який очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH, 15-40 мкм, 200 г; рухома фаза: градієнт від 100% DCM до 96% DCM, 4% MeOH).

Чисті фракції збирали і концентрували з отриманням 11 г (95%) проміжної сполуки 9.

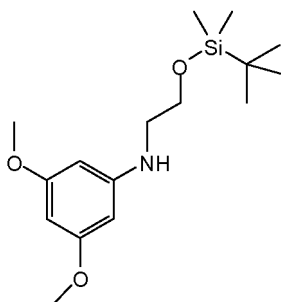
Проміжну сполуку 9 також альтернативно отримували з використанням наступної процедури.

а) Отримання проміжної сполуки 40



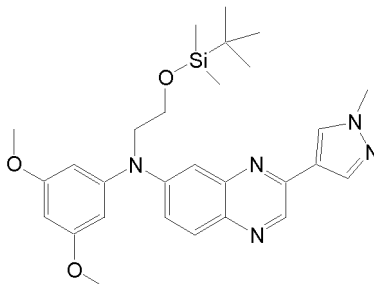
Суміш 3,5-диметоксифеніламіну (250 г; 1,63 моль), карбонату цезію (319 г; 0,98 моль) і води (0,33 л) в 1,2-диметоксietані (2 л) нагрівали до 60°C. Потім при цій температурі протягом 1 години додавали по краплях хлорвугільну кислоту, 2-хлоретилловий ефір (250 г; 1,75 моль). Додавали розчин гідроксиду калію (458 г; 8,2 моль) у воді (1,3 л) однією порцією. Реакційну суміш перемішували при 60°C протягом 30 хвилин, потім нагрівали при 100°C для відгонки 1,2-диметоксietану з використанням пастки Діна-Старка. Залишок охолоджували до 50°C і екстрагували метил-трет-бутиловим ефіром (1,14 л). Органічний шар промивали водою, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і фільтрат упарювали досуха. Залишок кристалізували в суміші метил-трет-бутилового ефіру і гептану. Осад відфільтровували і сушили з отриманням 241,8 г (75%) проміжної сполуки 40.

б) Отримання проміжної сполуки 41



TBDMSCl (262,7 г; 1,74 моль) додавали по порціях протягом 10 хвилин в атмосфері N<sub>2</sub> до розчину проміжної сполуки 40 (327,4 г; 1,66 моль) і 1H-імідазолу (124,3 г; 1,825 моль) в DCM (3,3 л) при кімнатній температурі. Після завершення реакції додавали воду (3,3 л) і органічний шар декантували, промивали водою (3,3 л), сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і фільтрат фільтрували на силікагелі і концентрували з отриманням 496 г (95,9%) проміжної сполуки 41, яку використовували неочищеною на наступній стадії.

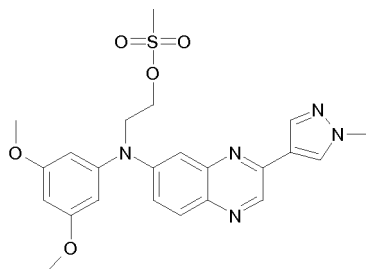
с) Отримання проміжної сполуки 9



У інертній атмосфері, розчин ацетату паладію(II) (1,16 г; 5,2 ммоль), рацемічного 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтилу (4,4 г; 6,9 ммоль) в 1,2-диметоксietані (52 мл) додавали при кімнатній температурі до розчину проміжної сполуки 2 (100 г; 346 ммоль), проміжної сполуки 41 (118,5 г; 380,5 ммоль) і карбонату цезію (135 г; 415 ммоль) в 1,2-диметоксietані (1,4 л). Реакційну суміш нагрівали при 80°C протягом 1 години, перемішували при цій температурі протягом 2 годин і нагрівали при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом ночі. Потім додавали воду (0,5 л) і DCM (1,5 л) при кімнатній температурі і органічний шар відділяли, промивали водою і упарювали досуха з отриманням неочищеної проміжної сполуки 9 (211 г), яку можна безпосередньо використовувати на наступній стадії.

Приклад А3

## Отримання проміжної сполуки 10

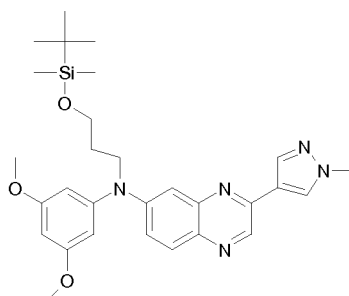


Метансульфонілхлорид (3,8 мл; 49,33 ммоль) додавали по краплях до розчину сполуки 1 (10 г; 24,66 ммоль) і Et<sub>3</sub>N (8,58 мл; 61,67 ммоль) в DCM (250 мл) при 5°C під потоком N<sub>2</sub>. Реакційну суміш перемішували при 5°C протягом 1 години, потім протягом 1 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш виливали в крижану воду і додавали DCM. Органічний шар відділяли, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і розчинник випарювали досуха (30°C). Залишок осаджували шляхом додання DIPE. Тверду речовину фільтрували з отриманням, після сушіння, 10,09 г (94%) проміжної сполуки 10 (червона тверда речовина). Т. пл.=161°C (kofler).

Проміжна сполука, отримана відповідно до описаного вище протоколу	Виходячи з
<p>Проміжна сполука 17a</p>	Сполука 3

## Приклад A4

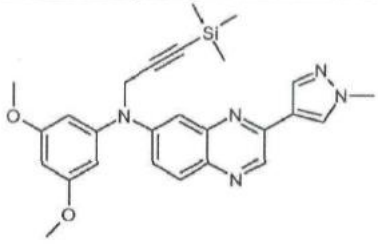
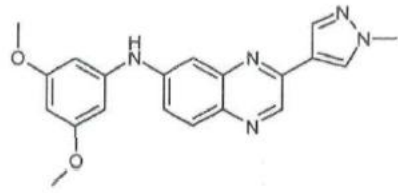
## а-1) Отримання проміжної сполуки 11



NaH (1,1 г; 27,67 ммоль) додавали по порціях до розчину проміжної сполуки 3 (5 г; 13,83 ммоль) в N, N-диметилформаміді (80 мл) при 5°C під потоком N<sub>2</sub>. Реакційну суміш перемішували при 5°C протягом 1 години, потім додавали по краплях (3-бромпропокси)(1,1-диметилетил)диметилсилан (6,41 мл, 27,67 ммоль) при 5°C під потоком N<sub>2</sub>. Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при 5°C, потім нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Реакційну суміш виливали в крижану воду і додавали EtOAc. Органічний шар відділяли, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і розчинник випарювали досуха з отриманням неочищеного залишку (9,1 г). Очищення хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH, 15-40 мкм; рухома фаза: градієнт від 100% DCM до 98% DCM, 2% MeOH) давало після концентрування чистих фракцій 7 г (94%) проміжної сполуки 11.

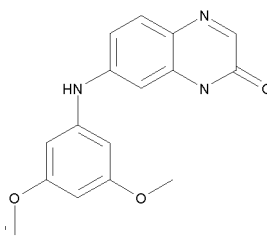


Проміжну сполуку 11 також альтернативно отримували з використанням наступної процедури. NaN (31,65 г, 60% мас/мас в маслі; 0,79 моль) додавали по порціях протягом 15 хвилин до охолодженого (-2°C) розчину проміжної сполуки 3 (130 г; 0,36 моль) в N, N-диметилацетаміді. Реакційну суміш перемішували при -2°C протягом 30 хвилин, потім додавали (3-бромпропокс)(1,1-диметилетил)диметилсилан (100,2 г; 0,4 моль). Реакційну суміш продовжували перемішувати при -2°C протягом 1,5 годин і протягом ночі при кімнатній температурі після видалення охолоджуючої системи. Реакційну суміш потім виливали у воду (2,5 л), додавали DCM (1 л) і pH доводили до 6 за допомогою оцтової кислоти. Шари розділяли, органічний шар промивали водою, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували досуха з отриманням 167,2 г (87%) проміжної сполуки 11.

Проміжна сполука, отримана відповідно до описаного вище протоколу	Виходячи з
 <p>Проміжна сполука 62</p>	 <p>Проміжна сполука 3</p>

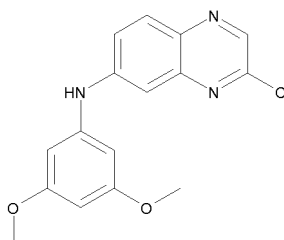
Проміжну сполуку 11 також альтернативно отримували з використанням наступної процедури.

а-2) Отримання проміжної сполуки 12



7-бром-2(1H)-хіноксаліон (25 г; 0,11 моль), 3,5-диметоксианілін (20,42 г; 0,133 моль), трет-бутоксид натрію (32 г; 0,333 моль), 1,1'-[1,1'-бінафталін]-2,2'-діілбіс[1,1-дифенілфосфін] (6,9 г; 0,011 моль) в етиленгліколь-диметиловому ефірі (400 мл) дегазували за допомогою N<sub>2</sub> протягом 10 хвилин. Додавали ацетат паладію(II) (2,5 г; 0,011 моль) і суміш нагрівали при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом 5 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розчинник концентрували в умовах вакууму до 150 мл. Залишок виливали в крижану воду (1,5 л) при перемішуванні і додавали EtOAc (100 мл). Суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і осад відфільтровували, промивали водою, потім CH<sub>3</sub>CN і сушили з отриманням 33 г проміжної сполуки 12.

б-2-а) Отримання проміжної сполуки 13



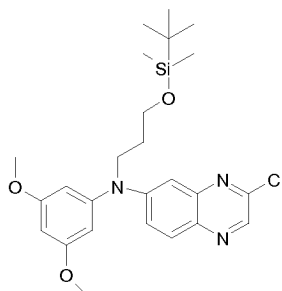
Проміжну сполуку 12 (30 г; 0,1 моль) додавали по порціях при кімнатній температурі до оксихлориду фосфору (415 мл). Потім реакційну суміш нагрівали при 80°C і перемішували при цій температурі протягом 40 хвилин. Суміш охолоджували до кімнатної температури і оксихлорид фосфору видаляли в умовах вакууму. Залишок обережно виливали у водний розчин K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Водний шар екстрагували за допомогою DCM. Органічний шар сушили (MgSO<sub>4</sub>),

фільтрували і упарювали досуха. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH, 15-40 мкм, 450 г; рухома фаза, градієнт від 100% DCM до 98% DCM, 2% MeOH). Фракції, що містять продукт, збирали і розчинник випарювали, з отриманням 22,6 г (70%) проміжної сполуки 13. Т. пл.=137°C (Kofler).

Проміжну сполуку 13 також альтернативно отримували з використанням наступної процедури.

b-2-b) N-Хлорсукцинімід (11,23 г; 84,08 ммоль) додавали по порціях при кімнатній температурі до суспензії  $\text{PPh}_3$  (22,05 г, 84,08 ммоль) в діоксані (500 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин. Додавали проміжну сполуку 12 (5 г; 16,8 ммоль) і реакційну суміш піддавали кип'ятінню зі зворотним холодильником протягом 5 годин, потім охолоджували до кімнатної температури і підлюговували за допомогою  $\text{Et}_3\text{N}$  (10 мл) при перемішуванні. Суспензію перемішували протягом ночі і нерозчинну речовину видаляли фільтруванням. Фільтрат концентрували і залишок (35 г) очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH, 15-40 мкм, 400 г; рухома фаза 100% DCM). Чисті фракції збирали і упарювали досуха, з отриманням 2 г (37%) проміжної сполуки 13.

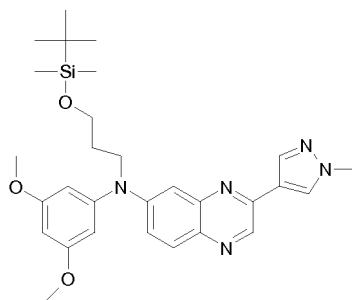
c-2) Отримання проміжної сполуки 14



$\text{NaN}$  (1,48 г; 37,1 ммоль) додавали по порціях до розчину проміжної сполуки 13 (9 г; 28,50 ммоль) в DMF (100 мл) при 5°C під потоком  $\text{N}_2$ . Реакційну суміш перемішували при 5°C протягом 1 години, потім додавали по краплях (3-бромпропокси)(1,1-диметилетил)диметилсилан (8,58 мл; 37,1 ммоль) при 5°C під потоком  $\text{N}_2$ . Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при 5°C, потім давали нагрітися до кімнатної температури і перемішували протягом 4 годин. Реакційну суміш виливали в крижану воду і додавали  $\text{EtOAc}$ . Органічний шар відділяли, промивали насиченим сольовим розчином, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і розчинник випарювали. Залишок (17,5 г) очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH, 20-45 мкм, 1000 г, MATREX; рухома фаза 98% DCM, 2% Циклогексану). Чисті фракції збирали і розчинник випарювали з отриманням 13,3 г (95%) проміжної сполуки 14.

Проміжна сполука, отримана відповідно до описаного вище протоколу	Виходячи з

d-2) Отримання проміжної сполуки 11

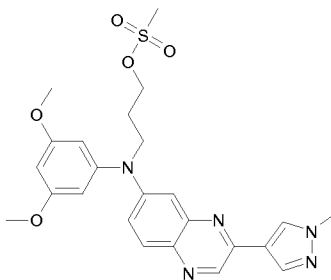


Суміш проміжної сполуки 14 (15,5 г; 31,8 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразолу (9,9 г; 47,6 ммоль), фосфату калію (13,5 г; 63,5 ммоль) і дициклогексил(2', 6'-диметокси[1,1'-біфеніл]-2-іл)фосфіну (1,3 г; 3,2 ммоль) в діоксані (380 мл) і H<sub>2</sub>O (150 мл) перемішували при кімнатній температурі під потоком N<sub>2</sub>. Через 10 хвилин додавали по порціях Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1,45 г; 1,6 ммоль) при кімнатній температурі під потоком N<sub>2</sub>. Реакційну суміш нагрівали при 80°C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і виливали в крижану воду. Суміш фільтрували через целіт. Целіт промивали за допомогою DCM. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і розчинник випарювали, з отриманням 21 г (99%) проміжної сполуки 11.

Проміжна сполука, отримана відповідно до описаного вище протоколу	Виходячи з
<p>Проміжна сполука 56</p>	<p>(Проміжна сполука 14=A4 c-2)</p>

#### Приклад А5

##### а) Отримання проміжної сполуки 15

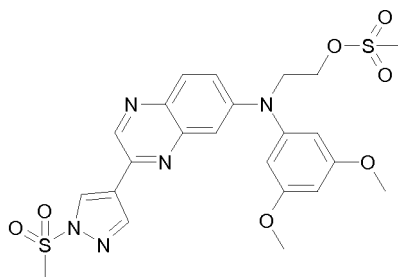


15

20

Метансульфонілхлорид (3,53 мл, 45,77 ммоль) додавали по краплях до розчину сполуки 3 (9,6 г, 22,88 ммоль) і триетиламіну (7,96 мл, 57,21 ммоль) в DCM (250 мл) при 5°C під потоком N<sub>2</sub>. Реакційну суміш перемішували протягом 1 години, даючи температурі підвищитися до кімнатної температури. Реакційну суміш виливали в крижану воду і додавали DCM. Органічний шар відділяли, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і розчинник випарювали досуха. Неочищений залишок брали для поглинання в DIPE. Осад фільтрували з отриманням, після сушіння, 10,5 г (92%) проміжної сполуки 15.

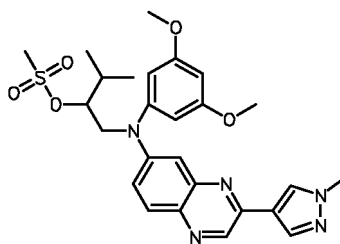
##### б) Отримання проміжної сполуки 16



Метансульфонілхлорид (0,97 мл, 12,52 ммоль) додавали по краплях до суспензії сполуки 2 (0,98 г, 2,50 ммоль) і Et<sub>3</sub>N (2,09 мл, 15,02 ммоль) в DCM (50 мл) при 5°C в атмосфері N<sub>2</sub>. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Розчин упарювали при кімнатній температурі з отриманням 1,38 г проміжної сполуки 16. Залишок використовували без очищення на наступній стадії.

Проміжна сполука, отримана відповідно до описаного вище протоколу	Виходячи з
<p>Проміжна сполука 48</p>	<p>Сполука 49</p>

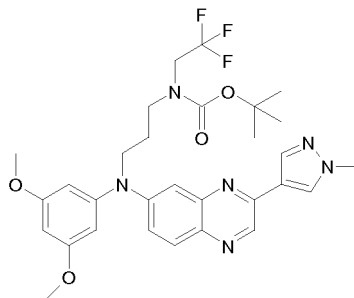
с) Отримання проміжної сполуки 143



Метансульфонілхлорид (519 мкл, 6,7 ммоль) додавали по краплях до розчину сполуки 389 (1,5 г, 3,35 ммоль), триетиламіну (1,2 мл, 8,4 ммоль), 4-диметиламінопіридину (40,95 мг, 0,335 ммоль) в DCM (50 мл) при 5°C під потоком N<sub>2</sub>. Реакційну суміш перемішували при 5°C протягом 1 години, потім при кімнатній температурі протягом 36 годин. Додавали воду і DCM і органічний шар промивали водою, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і розчинник випарювали. Залишок кристалізували з ацетонітрилу і Et<sub>2</sub>O. Отриману тверду речовину фільтрували і сушили з отриманням 622 мг (35%) проміжної сполуки 143 у вигляді жовтої твердої речовини.

Приклад А6

а-1) Отримання проміжної сполуки 17



NaH (16,88 г; 0,42 моль) в суспензії в гептані повільно додавали до розчину проміжної сполуки 17а (100 г; 0,201 моль) і 1,1-диметилетилового ефіру N-(2,2,2-трифторетил)-карбамінової кислоти (48,03 г; 0,241 моль) в N, N-диметилацетаміді (1 л) при 0°C. Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при 0°C, давали нагрітися до кімнатної температури протягом 1 години і перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Реакційну суміш обережно гасили водою (1 л) і розчин екстрагували два рази за допомогою DCM. Об'єднані органічні шари промивали водою, декантували і упарювали досуха. Залишок розчиняли в толуолі, органічний шар промивали водою і упарювали досуха з отриманням 147 г проміжної сполуки 17, яку використовували без додаткового очищення на наступній стадії.

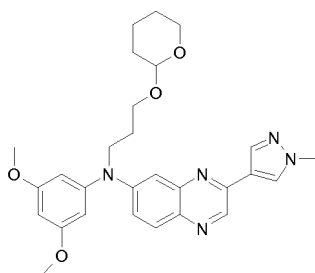
Проміжну сполуку 17 також альтернативно отримували з використанням наступної процедури

а-2) NaH (1 г; 24,94 ммоль) додавали по порціях до розчину проміжної сполуки 3 (4,5 г; 12,47 ммоль) і проміжної сполуки 69 (5,02 г; 14,96 ммоль) в DMF (47 мл) при 5°C. Реакційну суміш нагрівали при 60°C протягом 1 години, потім охолоджували до кімнатної температури, виливали в крижану воду і екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар декантували, промивали водою, потім насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і упарювали досуха. Залишок об'єднували з аналогічно отриманою фракцією продукту (з використанням 1,4 г проміжної сполуки 3) і потім очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH, 15/40 мкм) рухома фаза: градієнт від 99% DCM/1% CH<sub>3</sub>OH до 97% DCM/3% MeOH). Чисті фракції збирали і упарювали досуха з отриманням 5,8 г (77%) проміжної сполуки 17. Т. пл.=113°C.

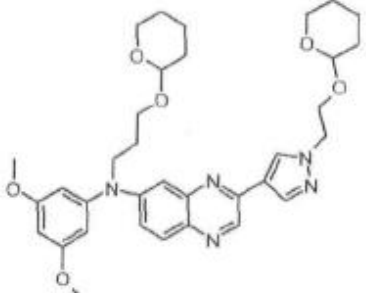
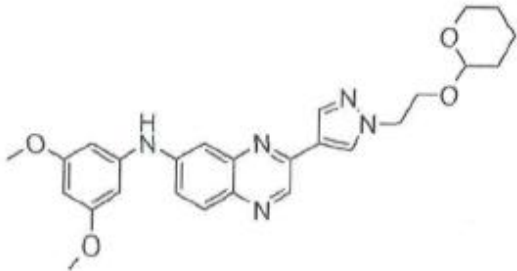
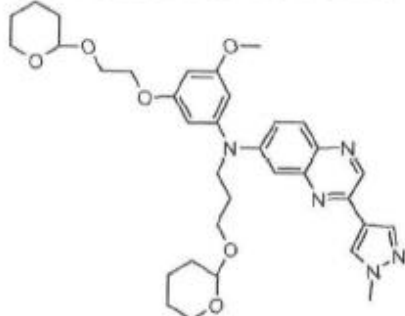
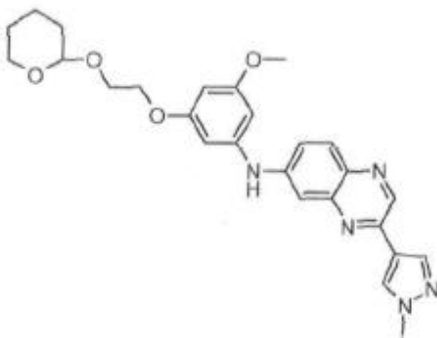
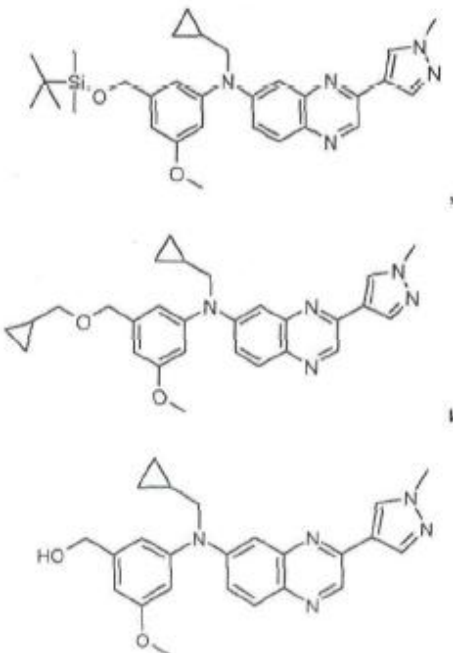
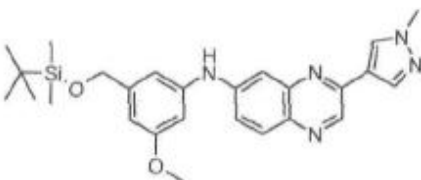
Проміжна сполука, отримана відповідно до описаного вище протоколу	Виходячи з
<p>Проміжна сполука 50</p>	<p>Проміжна сполука 48 (отримували згідно з A5b)</p>

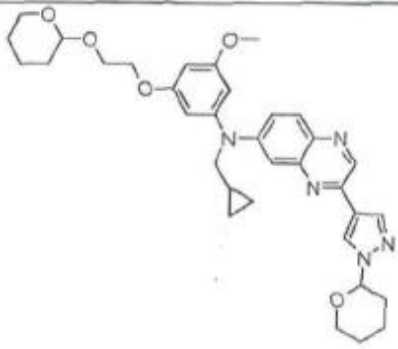
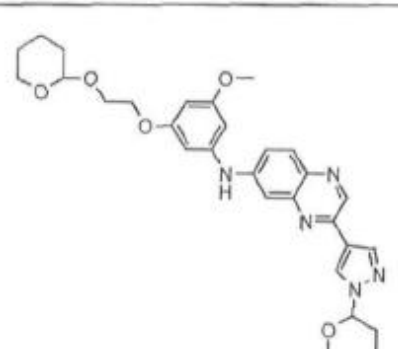
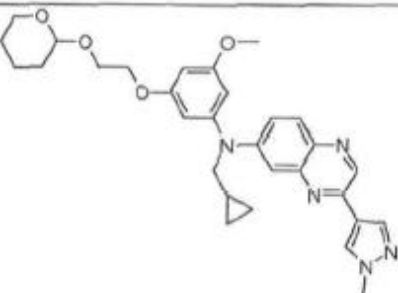
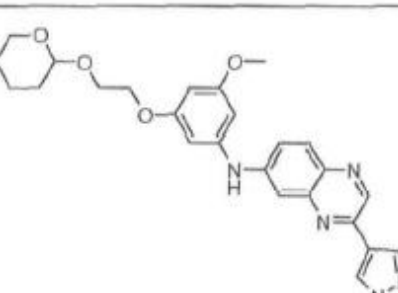
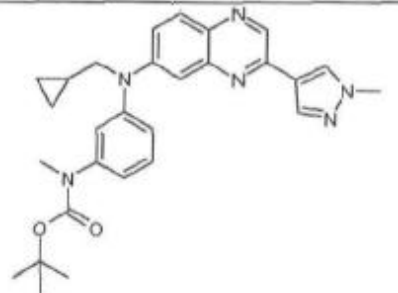
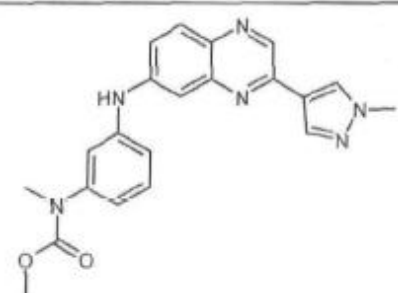
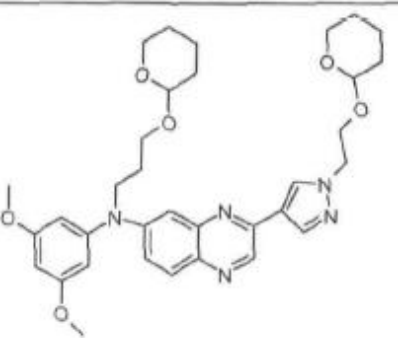
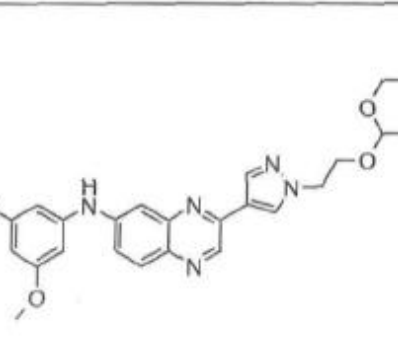
Приклад A7

а) Отримання проміжної сполуки 18



NaH (830 мг; 20,75 ммоль) додавали по порціях до розчину проміжної сполуки 3 (5 г; 13,84 ммоль) в N, N-диметилформаміді (150 мл) при 5°C під потоком N<sub>2</sub>. Реакційну суміш перемішували при 5°C протягом 1 години, потім додавали по краплях розчин 2-(3-  
 5 бромпропокси)тетрагідро-2H-пірану (3,5 мл; 20,75 ммоль) при 5°C під потоком N<sub>2</sub>. Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при 5°C, потім давали нагрітися до кімнатної температури. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Реакційну суміш виливали в крижану воду і додавали EtOAc. Органічний шар відділяли, промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і розчинник  
 10 випарювали з отриманням 8,46 г проміжної сполуки 18.

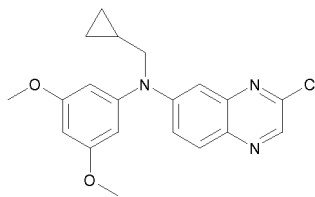
Проміжна сполука, отримана відповідно до описаного вище протоколу	Виходячи з
	
 <p data-bbox="454 974 686 1003">Проміжна сполука 59</p>	
<p data-bbox="566 1048 638 1075">суміш</p>  <p data-bbox="486 1747 718 1776">Проміжна сполука 60</p>	

 <p>Проміжна сполука 51</p>	
 <p>Проміжна сполука 55</p>	
 <p>Проміжна сполука 57</p>	
 <p>Проміжна сполука 58</p>	

Приклад А8

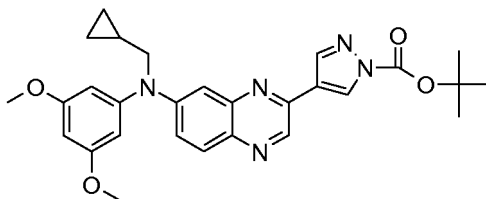
а) Отримання проміжної сполуки 19





NaH (882 мг; 22,04 ммоль) додавали по порціях до розчину проміжної сполуки 13 (5,8 г; 18,4 ммоль) в DMF (100 мл) в атмосфері  $N_2$  при 5°C. Реакційну суміш перемішували протягом 20 хвилин і додавали по краплях (бромметил)циклопропан (2,2 мл; 22,04 ммоль). Суміш перемішували ще протягом 20 хвилин при 5°C, потім при кімнатній температурі протягом 1,5 години. Реакційну суміш виливали в  $H_2O$  і екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар сушили ( $MgSO_4$ ), фільтрували і упарювали досуха з отриманням 6,7 г (98%) проміжної сполуки 19.

б) Отримання проміжної сполуки 20

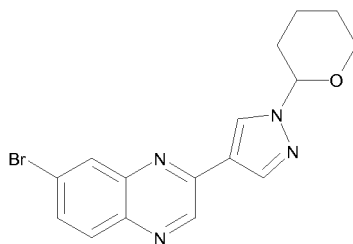


Суміш проміжної сполуки 19 (3 г; 8,1 ммоль), пінакового ефіру 1-Вос-піразол-4-борної кислоти (2,86 г; 9,7 ммоль), фосфату калію (3,44 г; 16,2 ммоль), 2-дициклогексилфосфіно-2', 6'-диметоксибіфенілу (0,33 г; 0,811 ммоль) в діоксані (60 мл) і  $H_2O$  (6 мл) перемішували при кімнатній температурі під потоком  $N_2$ . Через 10 хвилин додавали по порціях тріс(добензиліденацетон)дипаладій (0,3 г; 0,41 ммоль) при кімнатній температурі і суміш нагрівали при 80°C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і виливали в крижану воду. Додавали EtOAc і суміш фільтрували через шар целіту. Целіт промивали за допомогою EtOAc, потім фільтрат екстрагували за допомогою EtOAc, промивали насиченим сольовим розчином, сушили ( $MgSO_4$ ), фільтрували і розчинник випарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH, 15-40 мкм, 300 г MERCK; рухома фаза 0,05%  $NH_4OH$ , 99% DCM, 1% iPrOH). Чисті фракції збирали і упарювали досуха, з отриманням 1,48 г (36%) проміжної сполуки 20.

Проміжна сполука, отримана відповідно до описаного вище протоколу	Виходячи з
<p>Проміжна сполука 47</p>	

Приклад A9

а-1) Отримання проміжної сполуки 21

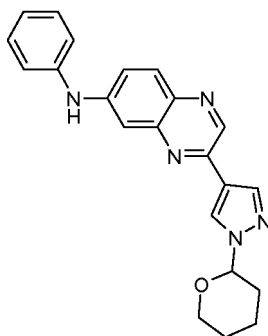


7-бром-2-хлорхіноксалін (10 г, 41,1 ммоль), 1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол (11,42 г, 41,1 ммоль), карбонат натрію 2М (20,5 мл, 41,1 ммоль) в етиленгліколь-диметиловому ефірі (100 мл) дегазували за допомогою  $N_2$  протягом 15 хвилин, додавали  $Pd(PPh_3)_4$  (1,4 г, 1,2 ммоль) і нагрівали при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом 20 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, виливали в  $H_2O$  і EtOAc. Осад фільтрували і сушили в умовах вакууму з отриманням 12 г (84%) проміжної сполуки 21.

Проміжну сполуку 21 також альтернативно отримували з використанням наступної процедури.

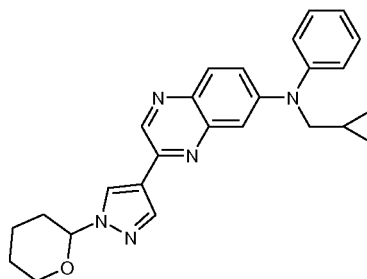
а-2) Трифтороцтову кислоту (5,55 мкл; 0,075 ммоль) додавали по краплях до розчину 7-бром-2-(1Н-піразол-4-іл)хіноксаліну (410 мг; 1,5 ммоль) і 3,4-дигідро-2Н-пірану (0,16 мл; 1,8 ммоль) в толуолі (4 мл) і реакційну суміш нагрівали до 60°C протягом 2 днів, потім охолоджували до кімнатної температури і упарювали досуха з отриманням 550 мг проміжної сполуки 21.

б) Отримання проміжної сполуки 22



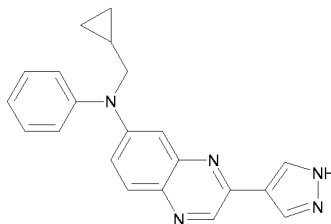
Суміш проміжної сполуки 21 (1,5 г; 4,2 ммоль), аніліну (0,58 мл; 6,23 ммоль), трет-бутоксиду натрію (1,2 г; 12,5 ммоль) і 1,1'-[1,1'-бінафталін]-2,2'-ділбіс[1,1-дифенілфосфін] (260 мг; 0,42 ммоль) в етиленгліколь-диметиловому ефірі (45 мл) дегазували за допомогою  $N_2$  протягом 30 хвилин, потім додавали ацетат паладію(II) (93,7 мг; 0,42 ммоль). Реакційну суміш піддавали кип'ятінню зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Додавали  $H_2O$ /лід і продукт екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар промивали  $H_2O$ , насиченим водним розчином NaCl, сушили ( $MgSO_4$ ), фільтрували і розчинник випарювали досуха. Неочищений продукт очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH 15-40 мкм, 90 г; рухома фаза: градієнт від 99% DCM/1% MeOH до 97% DCM/3% MeOH/0,1%  $NH_4OH$ ). Чисті фракції збирали і розчинник випарювали досуха з отриманням 1,1 г (70%) проміжної сполуки 22. Фракцію (0,7 г) знов очищали хроматографією на силікагелі (Sunfire Silica 5 мкм 150×30,0 мм; рухома фаза: градієнт від 100% DCM до 0,4%  $NH_4OH$ , 96% DCM, 4%  $CH_3OH$ ). Чисті фракції збирали і розчинник випарювали досуха з отриманням 0,071 г (4,5%) проміжної сполуки 22.

с) Отримання сполуки 123



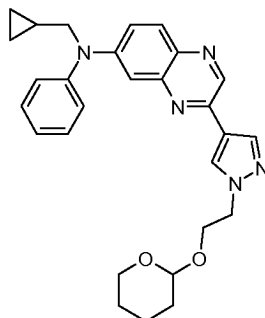
NaH (116,3 мг; 2,9 ммоль) додавали по порціях до розчину проміжної сполуки 22 (0,9 г; 2,4 ммоль) в DMF (14 мл) при 5°C. Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин. Додавали по краплях (бромметил)циклопропан (0,28 мл; 2,9 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 1 години при 5°C, потім при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш виливали в H<sub>2</sub>O і екстрагували два рази за допомогою EtOAc. Органічний шар промивали насиченим водним розчином NaCl, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і розчинник випарювали досуха. Неочищений продукт очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH, 30 г, 15-40 мкм; рухома фаза 98% DCM/2% CH<sub>3</sub>OH). Чисті фракції збирали і розчинник випарювали досуха з отриманням 0,5 г (48%) сполуки. Фракцію (0,4 г) знов очищали хроматографією на силікагелі (Spherical SiOH, 10 мкм, 60 г, PharmPrep MERCK; рухома фаза 99% DCM, 1% MeOH). Чисті фракції збирали і розчинник випарювали, з отриманням 85 мг (8%) сполуки 123.

d) Отримання сполуки 54

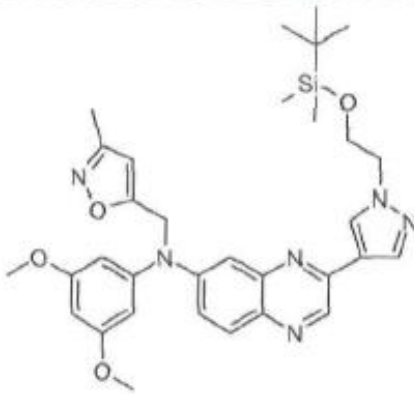
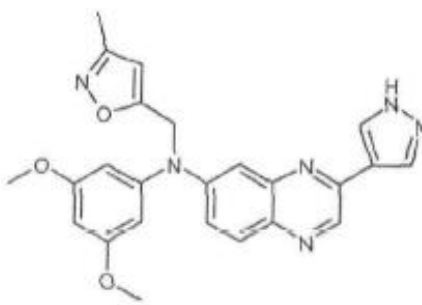
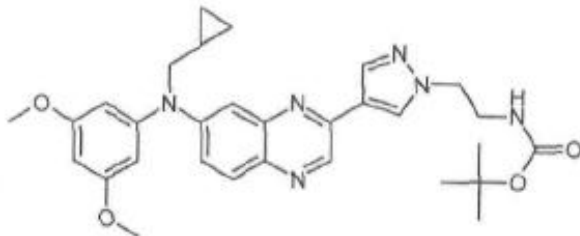
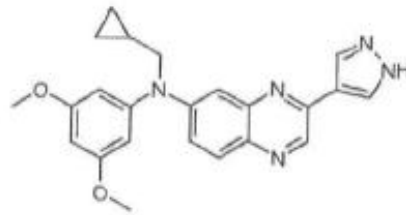
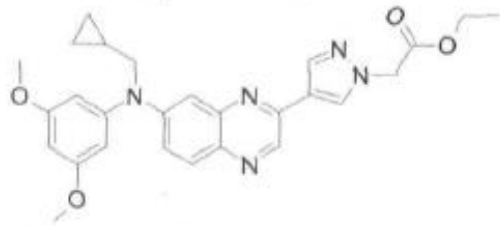
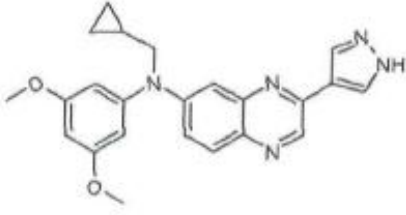
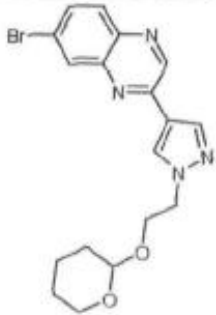


При 5°C, HCl/i-PrOH (80 мкл 5/6н; 0,4 ммоль) додавали до розчину сполуки 123 (85 мг; 0,2 ммоль) в CH<sub>3</sub>OH (5 мл). Реакційну суміш перемішували при 5°C протягом 4 годин. Додавали діетиловий ефір (8 мл) і суміш перемішували протягом 30 хвилин, потім осад фільтрували і сушили у вакуумі з отриманням 58 мг (71%) сполуки 54. Т. пл.=138°C (Kofler).

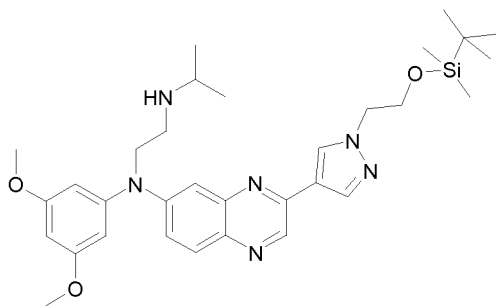
е) Отримання проміжної сполуки 23



Реакцію здійснювали в атмосфері азоту. NaH (0,058 г; 1,46 ммоль) додавали по порціях до розчину сполуки 54 (0,25 г; 0,73 ммоль) в DMF (5 мл) при 5°C. Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин, потім додавали по краплях 2-(2-(2-брометокси)тетрагідро-2H-піран (0,23 мл; 1,46 ммоль) і реакційну суміш продовжували перемішувати протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш виливали у водний розчин карбонату калію і екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і упарювали досуха. Неочищений продукт очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH, 15-40 мкм 30 г; рухома фаза 0,1% NH<sub>4</sub>OH, 99% DCM, 1% CH<sub>3</sub>OH). Чисті фракції збирали і розчинник випарювали досуха з отриманням 250 мг (72%) проміжної сполуки 23.

Проміжна сполука, отримана відповідно до описаного вище протоколу	Виходячи з
 <p>Проміжна сполука 54</p>	 <p>Сполука 3</p>
 <p>Проміжна сполука 55</p>	 <p>Сполука 17</p>
<p>Проміжна сполука 65</p> 	 <p>Сполука 17</p>
	<p>7-бром-2-(1H-піразол-4-іл)хіноксалін</p>

Проміжна сполука 691



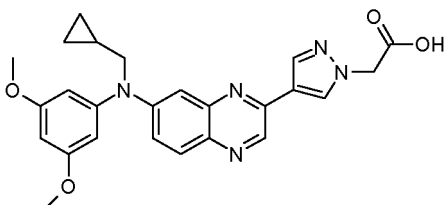
яка використовується для отримання сполуки 691 відповідно до B14A, отримували аналогічним способом:

Експеримент здійснювали 4 рази з використанням наступних кількостей.

- 5 Суміш сполуки 137 (HCl сіль) (2 г; 4,6 ммоль), 2-брометокси-трет-бутилдиметилсилан (1,3 мл; 7,4 ммоль) і  $K_2CO_3$  (1,3 г; 9,3 ммоль) в  $CH_3CN$  (80 мл) перемішували при 80°C протягом 24 годин. Реакційну суміш виливали в крижану воду і додавали EtOAc. Органічні шари об'єднували, виділяли і промивали насиченим сольовим розчином, сушили ( $MgSO_4$ ), фільтрували і розчинник випарювали. Залишок (12,3 г) очищали хроматографією на силікагелі
- 10 ( $SiOH$  15-40 мкм, 450; рухома фаза: градієнт від 0,5%  $NH_4OH$ , 97% DCM, 3% MeOH до 0,5%  $NH_4OH$ , 90% DCM, 10% MeOH). Чисті фракції збирали і концентрували з отриманням 6 г проміжної сполуки 691

Приклад A10

Отримання проміжної сполуки 24



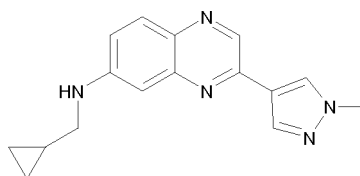
- 15 До розчину проміжної сполуки 65 (1,1 г; 2,25 ммоль) в ТГФ (15 мл) і  $H_2O$  (15 мл) додавали гідроксид літію моногідрат (0,34 г; 4,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. ТГФ випаровували і додавали  $H_2O$  і HCl. Осад фільтрували і сушили з отриманням 976 мг (94%) проміжної сполуки 24.

20

Проміжна сполука, отримана відповідно до описаного вище протоколу	Виходячи з
<p>Проміжна сполука 53</p>	

Приклад A11

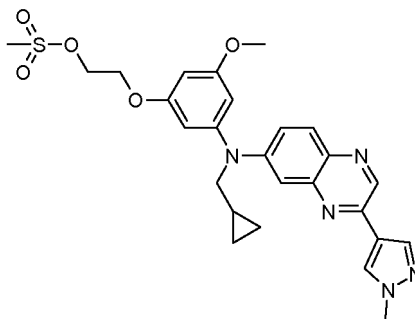
Отримання проміжної сполуки 25



Розчин проміжної сполуки 2 (1 г; 0,35 ммоль), циклопропанметиламіну (0,51 г, 6,9 ммоль) 1,1'-[1,1'-бінафталін]-2,2'-ділбіс[1,1-дифенілфосфін] (0,215 г, 0,35 ммоль) і трет-бутоксиду натрію (1,0 г, 10,4 ммоль) в етиленгліколь-диметиловому ефірі (15 мл) дегазували за допомогою  $N_2$  протягом 10 хвилин. Потім додавали ацетат паладію(II) (47% Pd) (77,6 мг, 0,35 ммоль) і реакційну суміш нагрівали в умовах мікрохвильового опромінення до 135°C протягом 30 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, потім виливали у водний розчин  $K_2CO_3$  і екстрагували за допомогою EtOAc. Органічні шари об'єднували і сушили ( $MgSO_4$ ), фільтрували і упарювали досуха. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH, 15-40 мкм; рухома фаза, градієнт від 10% DCM до 95% DCM/5% MeOH/0,1%  $NH_4OH$ ). Чисті фракції збирали і упарювали з отриманням 710 мг (74%) проміжної сполуки 25. Т. пл.=149°C (kofler).

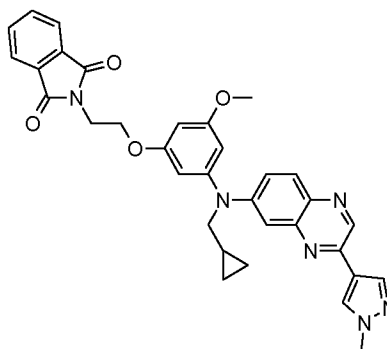
Приклад A12

а) Отримання проміжної сполуки 26



Метансульфонілхлорид (61 мкл, 0,78 ммоль) додавали по краплях до розчину сполуки 24 (0,13 г, 0,26 ммоль),  $Et_3N$  (0,18 мл, 1,3 ммоль) в DCM (10 мл) при 5°C в атмосфері  $N_2$ . Розчин перемішували протягом 1,5 годин при 10°C. Розчин виливали в крижану воду, органічний шар екстрагували, сушили ( $MgSO_4$ ) і упарювали досуха при кімнатній температурі з отриманням 137 мг проміжної сполуки 26.

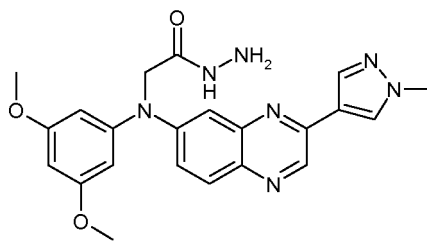
б) Отримання проміжної сполуки 27



Розчин проміжної сполуки 26 (0,31 г; 0,0006 моль), фталіміду (0,17 г, 0,0012 моль) і  $K_2CO_3$  (0,21 г; 0,0015 моль) в 1-метил-2-піролідіноні (10 мл) нагрівали при 150°C протягом 15 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури і упарювали досуха. Здійснювали поглинання залишку в DCM, потім додавали водний розчин  $K_2CO_3$  (10%). Органічний шар відділяли, сушили ( $MgSO_4$ ), фільтрували і упарювали досуха. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (Spherical SiOH, 10 мкм, 60 г PharmPrep MERCK; рухома фаза 0,1%  $NH_4OH$ /99% DCM/1% MeOH). Фракції, що містять продукт, збирали і розчинник випарювали, з отриманням 212 мг (63%) проміжної сполуки 27.

Приклад A13

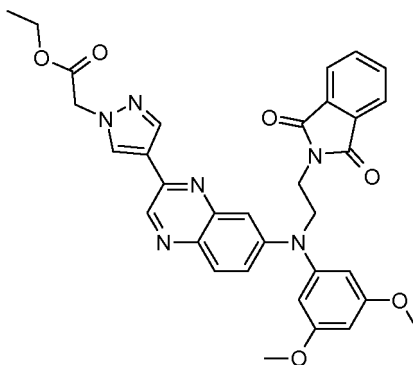
а) Отримання проміжної сполуки 28



Гідразин моногідрат (2,57 мл, 0,083 моль) додавали до розчину сполуки 65 (3,71 г, 8,29 ммоль) в EtOH (35 мл). Суміш перемішували протягом ночі при температурі кипіння зі зворотним холодильником. Знов додавали гідразин моногідрат (2,57 мл, 0,083 моль) і суміш піддавали кип'ятінню зі зворотним холодильником протягом 15 годин. Після охолодження до кімнатної температури осад відфільтровували, промивали за допомогою EtOH і сушили з отриманням 2,6 г (72%) проміжної сполуки 28.

Приклад A14

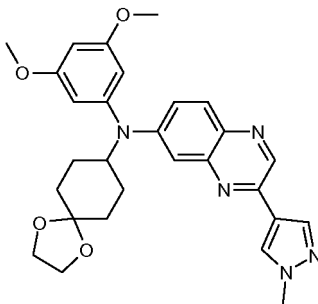
а) Отримання проміжної сполуки 29



NaH (0,077 г; 2 ммоль) додавали по порціях до розчину сполуки 107 (0,63 г; 1,2 ммоль) в DMF (10 мл). Суміш перемішували при 10°C протягом 60 хвилин, потім додавали етилбромацетат (0,16 мл, 1,45 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш виливали у воду і продукт екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар промивали водою, насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і упарювали досуха. Залишок (1 г) кристалізували з діетилового ефіру. Осад фільтрували і сушили з отриманням 0,55 г (75%) проміжної сполуки 29

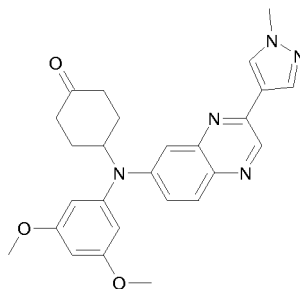
Приклад A15

а) Отримання проміжної сполуки 30



Суміш проміжної сполуки 2 (700 мг; 2,4 ммоль), проміжної сполуки 39 (781 мг; 2,66 ммоль), трет-бутоксиду натрію (698 мг; 7,3 ммоль), 1,1'-[1,1'-бінафталін]-2,2'-діілбіс[1,1-дифенілфосфін] (151 мг; 0,24 ммоль) в діоксані (12 мл) дегазували при кімнатній температурі під потоком N<sub>2</sub>. Через 10 хвилин додавали ацетат паладію(II) (109 мг; 0,48 ммоль) при кімнатній температурі під потоком N<sub>2</sub>. Реакцію здійснювали в умовах мікрохвильового опромінення при 130°C протягом 1 години. Реакційну суміш виливали в крижану воду і фільтрували через целіт. Целіт промивали за допомогою DCM. Органічний шар декантували, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і упарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH, 15-40 мкм, 300 г MERCK; рухома фаза 0,1% NH<sub>4</sub>OH, 97% DCM, 3% iPrOH). Фракції, що містять продукт, збирали і розчинник випарювали, з отриманням 320 мг (26%) проміжної сполуки 30.

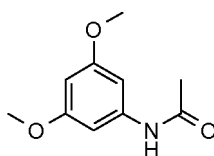
б) Отримання проміжної сполуки 31



- Проміжну сполуку 30 (300 мг, 0,598 ммоль) в HCl (3 н) (10,96 мл, 33 ммоль) і ТГФ (10 мл) перемішували при 65°C протягом 2 годин, потім протягом 6 годин при 70°C і виливали на лід. Розчин підлугували за допомогою K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> у вигляді порошку і екстрагували за допомогою DCM. Органічний шар сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і упарювали, з отриманням 270 мг (98%) проміжної сполуки 31.

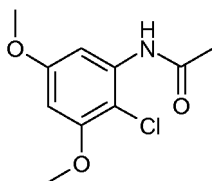
Приклад A16

а) Отримання проміжної сполуки 32



- Оцтовий ангідрид (3,24 мл) додавали по порціях протягом десяти хвилин до перемішуваної суспензії 3,5-диметоксіаніліну (5 г, 32,64 ммоль) в толуолі (25 мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 17 годин додавали петролейний ефір і осад збирали вакуумним фільтруванням і сушили в умовах вакууму. Неочищений продукт (6,1 г, 96%) використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

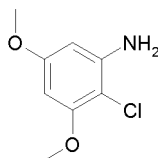
- б) Отримання проміжної сполуки 33



- N-(3,5-диметокси-феніл)-ацетамід (проміжну сполуку 32) (15 г, 76,8 ммоль) розчиняли в AcOH (50 мл). Розчин охолоджували до 0°C і додавали 32% водний розчин хлористоводневої кислоти (41 мл, 461 ммоль). Додавали розчин хлорату натрію (3,5 г, 33 ммоль) у воді (4 мл). Суміш перемішували протягом 30 хвилин при 0°C. Реакційну суміш виливали на лід і воду і підлугували за допомогою K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> у вигляді порошку. Осад відфільтровували і промивали водою.

- Залишок очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH, 15-40 мкм, 300 г MERCK; рухома фаза 80% DCM, 20% EtOAc) з отриманням 8,8 г (50%) проміжної сполуки 33.

- с) Отримання проміжної сполуки 34

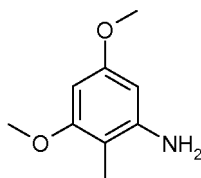


- Гідроксид калію (10,7 г, 192 ммоль) додавали до розчину N-(2-хлор-3,5-диметокси-феніл)-ацетаміду (проміжну сполуку 33) (8,8 г, 38,3 ммоль) в EtOH (500 мл) і воді (50 мл) і реакційну суміш нагрівали до при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом 18 годин. Після охолодження додавали воду (~30 мл) і EtOH видаляли у вакуумі. Залишок потім розподіляли між водою і діетиловим ефіром. Органічний шар відділяли, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували з отриманням 7 г (97%) проміжної сполуки 34 (біла тверда речовина).

Приклад A17

- Отримання проміжної сполуки 35

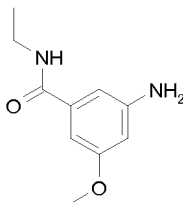




Суміш 2,4-диметокси-6-нітротолуолу (2 г, 10,1 ммоль) і нікелю (2 г) в MeOH (30 мл) гідрували при тиску 3 бар протягом 6 годин. Продукт фільтрували через шар целіту, який промивали 3 рази розчином MeOH/DCM (50/50). Об'єднані фільтрати упарювали досуха з отриманням 1,68 г (99%) проміжної сполуки 35.

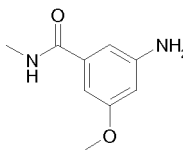
Приклад A18

а) Отримання проміжної сполуки 36



Суміш 3-аміно-5-метокси-бензойної кислоти (300 мг, 1,8 ммоль), 1-гідроксибензотриазолу (292 мг, 2,1 ммоль), гідрохлориду N-етил-N'-β-диметиламінокарбодіміду (413 мг, 2,1 ммоль) і етиламіну (2,7 мл, 5,4 ммоль, 2M в MeOH) в диметилформаміді (6 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник випарювали в умовах вакууму і залишок розподіляли між DCM і водою. Органічний шар відділяли і водний шар екстрагували додатковою кількістю DCM. Об'єднані органічні шари сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюючи за допомогою 2% MeOH/DCM. Фракції, що містять шуканий продукт, збирали і розчинник випарювали з отриманням 150 мг (43%) проміжної сполуки 36 (безбарвне масло).

б) Отримання проміжної сполуки 135

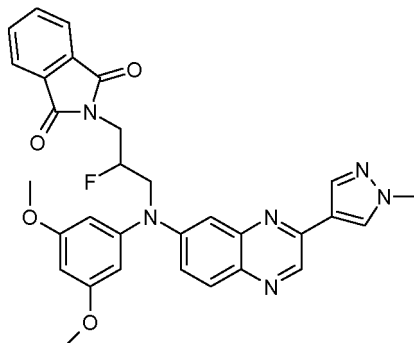


Суміш 3-аміно-5-фторбензойної кислоти (10 г; 64,5 ммоль), метиламіну в ТГФ (96,7 мл; 193,4 ммоль), гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіміду (14,8 г; 77,4 ммоль), 1-гідроксибензотриазолу (10,5 г; 77,4 ммоль) в N, N-диметилформаміді (150 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш виливали в 1 н розчин гідроксиду натрію і додавали DCM. Органічний шар відділяли, промивали водою, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і розчинник випарювали.

Водний шар нейтралізували за допомогою концентрованої HCl і екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар відділяли, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і упарювали досуха з отриманням 5 г 3-аміно-5-метокси-N-метил-бензаміду (проміжну сполуку 135).

Приклад A19

Отримання проміжної сполуки 37

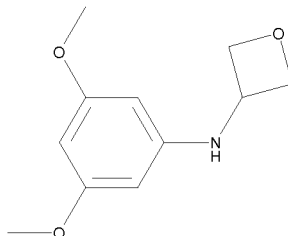


Розчин дезоксофтору в толуолі (0,478 ммоль; 0,176 мл) додавали по краплях до розчину сполуки 124 (0,159 ммоль; 90 мг) в DCM (8 мл) при 5°C під потоком N<sub>2</sub>. Через 5 хвилин додавали EtOH (1 краплю). Суміш перемішували при 5°C протягом 1 години, потім протягом

ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш виливали в крижану воду і додавали DCM. Суміш підлговували 10% розчином  $K_2CO_3$  і органічний шар відділяли, промивали насиченим сольовим розчином, сушили ( $MgSO_4$ ), фільтрували і розчинник випарювали. Отриманий залишок (0,090 г) очищали колонковою хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH, 15/40 мкм, 30 г; рухома фаза: градієнт від 100% DCM до 97% DCM/3% MeOH). Фракції, що містять продукт, збирали і розчинник випарювали. Залишок (0,070 г, 77%) кристалізували з діетилового ефіру/ $CH_3CN$ , фільтрували і сушили у вакуумі, з отриманням 0,055 г (60%) проміжної сполуки 37.

Приклад A20

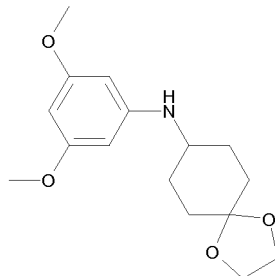
Отримання проміжної сполуки 38



У круглодонній колбі 3,5-диметоксибензенамін (500 мг, 3,26 ммоль), 3-оксетанон (588 мг, 8,16 ммоль) і оцтову кислоту (374 мкл, 6,53 ммоль) розбавляли в MeOH (21 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Потім додавали ціаноборогідрид натрію (410 мг, 6,53 ммоль) в MeOH (5 мл) і реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Потім додавали NaOH 3n (15 мл) і суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш розподіляли між водою і DCM. Органічний шар сушили ( $MgSO_4$ ), фільтрували і концентрували. Залишок (1 г) очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH, 15-40 мкм; рухома фаза 100% DCM). Шукані фракції збирали і розчинник випарювали, з отриманням 377 мг (55%) проміжної сполуки 38 (безбарвне масло).

Приклад A21

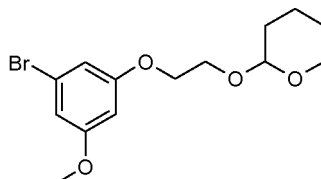
Отримання проміжної сполуки 39



Ціаноборогідрид натрію (4,55 г, 72,5 ммоль) додавали до розчину 3,5-диметоксіаніліну (3,7 г, 24,15 ммоль), 1,4-циклогександіон моно-етилкеталю (15 г, 96,6 ммоль) і оцтової кислоти (5,5 мл, 96 ммоль) в  $CH_3CN$  (50 мл) при кімнатній температурі (спостерігали екзотерму). Реакційну суміш перемішували протягом ночі. Додавали водний розчин  $NaHCO_3$  і суміш екстрагували два рази за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили ( $MgSO_4$ ), фільтрували і сушили. Залишок (21 г) очищали колонковою хроматографією на силікагелі (Нестандартний  $SiO_2$ , 15-40 мкм, 90 г; рухома фаза: градієнт від 100% DCM до 7%  $CH_3OH$ /93% DCM). Чисті фракції збирали і упарювали досуха з отриманням 4,2 г (59%) проміжної сполуки 39.

Приклад A22

Отримання проміжної сполуки 42



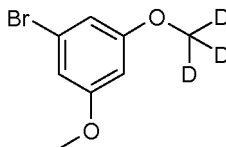
Розчин 3-бром-5-метоксифенолу (3,12 г; 15,4 ммоль), 2-(2-брометокси)тетрагідро-2H-пірану (2,66 мл; 16,9 ммоль) і  $K_2CO_3$  (1,63 г; 11,8 ммоль) нагрівали при  $80^\circ C$  в  $CH_3CN$  (40 мл) протягом ночі. Розчин охолоджували і суміш виливали в охолоджену воду, продукт екстрагували за

допомогою EtOAc, органічний шар промивали за допомогою  $\text{H}_2\text{O}$  і сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і упарювали досуха (5,5 г). Залишок очищали хроматографією на силікагелі (нестандартний  $\text{SiOH}$ , 15-40 мкм, 200 г; рухома фаза 80% циклогексану, 20% EtOAc). Фракції, що містять продукт, збирали і розчинник випарювали, з отриманням 3,7 г (73%) проміжної сполуки 42.

5

Приклад A23

Отримання проміжної сполуки 43



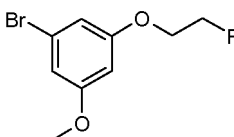
Гідрид натрію (1,03 г, 25,86 ммоль) додавали по порціях до розчину 3-бром-5-метоксифенолу (3,5 г, 17,24 ммоль) в DMF (20 мл) при  $5^\circ\text{C}$  під потоком  $\text{N}_2$ . Реакційну суміш перемішували при  $5^\circ\text{C}$  протягом 0,5 години, потім додавали по краплях розчин дейтерованого йодметану (1,29 мл, 20,69 ммоль) при  $5^\circ\text{C}$  під потоком  $\text{N}_2$ . Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при  $5^\circ\text{C}$ , потім давали нагрітися до кімнатної температури і перемішували протягом 2 годин. Реакційну суміш виливали в крижану воду і додавали EtOAc. Органічний шар відділяли, промивали насиченим сольовим розчином, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і розчинник випарювали з отриманням 4 г проміжної сполуки 43, яку використовували без додаткового очищення на наступній стадії.

10

15

Приклад A24

Отримання проміжної сполуки 44



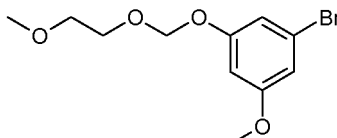
20

Розчин 3-бром-5-метоксифенолу (2 г, 9,85 ммоль), 1-бром-2-фторетану (1,56 г, 0,012 моль) і  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,4 г, 10 ммоль) нагрівали при  $80^\circ\text{C}$  в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (30 мл) протягом ночі. Розчин охолоджували і суміш виливали в охолоджену воду, продукт екстрагували за допомогою  $\text{Et}_2\text{O}$ . Органічний шар сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і упарювали досуха з отриманням 2,27 г проміжної сполуки 44, яку використовували без додаткового очищення на наступній стадії.

25

Приклад A25

Отримання проміжної сполуки 45



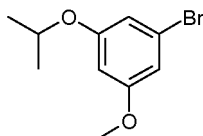
30

У атмосфері  $\text{N}_2$  при  $10^\circ\text{C}$  основа Хуніга (9,64 мл; 55,16 ммоль) додавали до розчину 3-бром-5-метоксифенолу (5,6 г, 27,58 ммоль) в ТГФ (100 мл). Додавали 2-метоксиетоксиметилхлорид (CAS 3970-21-6) (6,3 мл, 55,16 ммоль) і розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчин виливали в охолоджену воду і продукт екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і упарювали досуха з отриманням 8 г (99,6%) проміжної сполуки 45, яку використовували без додаткового очищення на наступній стадії.

35

Приклад A26

Отримання проміжної сполуки 46



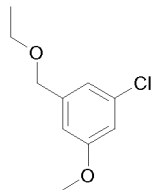
40

Розчин 3-бром-5-метоксифенолу (0,3 г, 1,5 ммоль), 2-йодпропану (0,21 мл, 1,6 ммоль) і  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,63 г, 12 ммоль) нагрівали при  $80^\circ\text{C}$  в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (20 мл) протягом 24 годин. Розчин охолоджували і суміш виливали в охолоджену воду, продукт екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар промивали за допомогою  $\text{H}_2\text{O}$  і сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і упарювали

досуha з отриманням 350 мг (97%) проміжної сполуки 46, яку використовували без додаткового очищення на наступній стадії

Приклад A26A

Отримання проміжної сполуки 136



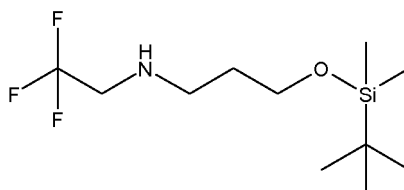
5

NaH (0,74 г; 18,4 ммоль) додавали по порціях до розчину (3-хлор-5-метоксифеніл)метанолу (2,9 г; 16,7 ммоль) в N, N-диметилформаміді (30 мл) при 5°C під потоком N<sub>2</sub>. Реакційну суміш перемішували при 5°C протягом 1 години. Потім додавали по краплях етилідид (0,96 мл; 12,0 ммоль) при 5°C під потоком N<sub>2</sub>. Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури і перемішували протягом 18 годин. Реакційну суміш виливали в крижану воду і додавали EtOAc. Органічний шар відділяли, промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і розчинник випарювали досуха з отриманням 0,8 г (25%) проміжної сполуки 136.

10

Приклад A27

а) Синтез проміжної сполуки 66

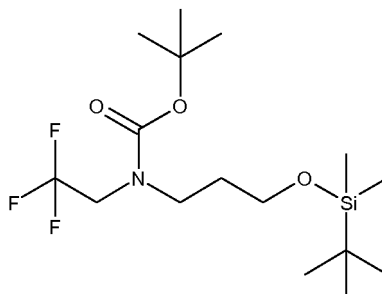


15

Суміш (3-бромпропоксi)-трет-бутилдиметилсилану (20 г; 79 ммоль) і 2,2,2-трифторетиламіну (31 мл; 395 ммоль) в DMSO (140 мл) нагрівали при 80°C протягом 18 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, додавали воду і суміш екстрагували за допомогою Et<sub>2</sub>O. Органічний шар сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і упарювали досуха з отриманням 19,5 г (91%) проміжної сполуки 66.

20

б) Синтез проміжної сполуки 67

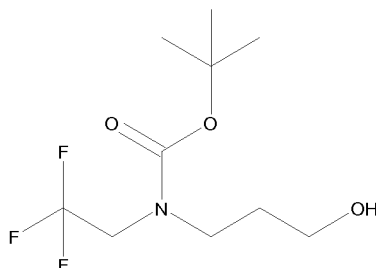


25

Ди-трет-бутил-дикарбонат (7,96; 36,5 ммоль), триетиламін (6 мл; 43,11 ммоль) і N, N-диметил-4-амінопіридин (202 мг; 1,7 ммоль) додавали до розчину проміжної сполуки 66 (9 г; 33,16 ммоль) в DCM (90 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, розбавляли за допомогою DCM і води. Органічний шар декантували, промивали послідовно водою, розчином HCl (0,5 н) і водним розчином K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10%). Органічний шар сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і упарювали досуха з отриманням 11,3 г (92%) проміжної сполуки 67.

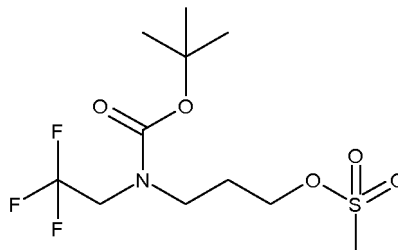
30

с) Синтез проміжної сполуки 68



- Суміш проміжної сполуки 67 (10,8 г; 29,1 ммоль) і тетрабутиламонійфториду (34,9 мл 1М розчину в ТГФ; 34,9 ммоль) в ТГФ (80 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали воду і реакційну суміш екстрагували за допомогою DCM. Органічний шар сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і упарювали досуха. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний  $\text{SiOH}$ , 15-40 мкм, 80 г; рухома фаза, градієнт від 99% DCM, 1% MeOH до 96% DCM, 4% MeOH). Чисті фракції збирали і упарювали досуха з отриманням 3,65 г (49%) проміжної сполуки 68.

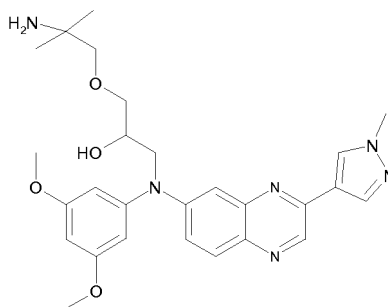
d) Синтез проміжної сполуки 69



- 10 Метансульфонілхлорид (431 мкл; 5,8 ммоль) додавали по краплях до розчину проміжної сполуки 68 (1 г; 3,9 ммоль) і триетиламіну (811 мкл; 5,8 ммоль) в DCM (15 мл) при 5°C під потоком  $\text{N}_2$ . Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Реакційну суміш упарювали досуха і отриману проміжну сполуку 69 використовували без додаткового очищення на наступній стадії.

15 Приклад A28

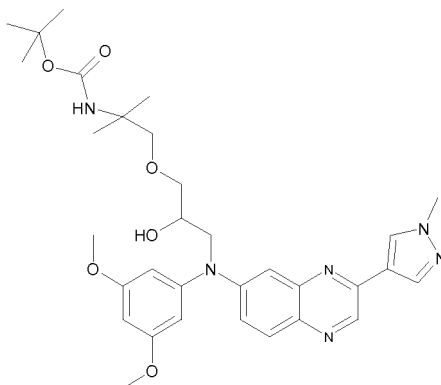
а) Отримання проміжної сполуки 70



Експеримент здійснювали 5 разів з використанням наступної кількості.

- 20  $\text{NaN}$  (0,25 г; 5,4 ммоль) додавали по порціях до розчину 2-аміно-2-метил-1-пропанолу (1,54 мл; 16,1 ммоль) в N, N-диметилформаміді (12 мл) при 5°C під потоком  $\text{N}_2$ . Реакційну суміш перемішували при 5°C протягом 15 хвилин. Потім додавали по краплях сполуку 76 (1,4 г; 3,35 ммоль) при 5°C під потоком  $\text{N}_2$ . Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Реакційну суміш виливали в крижану воду і додавали EtOAc. Органічний шар відділяли, промивали насиченим сольовим розчином, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і розчинник випарювали досуха з отриманням 10,5 г залишку, який очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний  $\text{SiOH}$ , 15-40 мкм, 300 г; рухома фаза 1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , 90% DCM, 10% MeOH). Чисті фракції збирали і концентрували з отриманням 3,6 г (42%) проміжної сполуки 70.

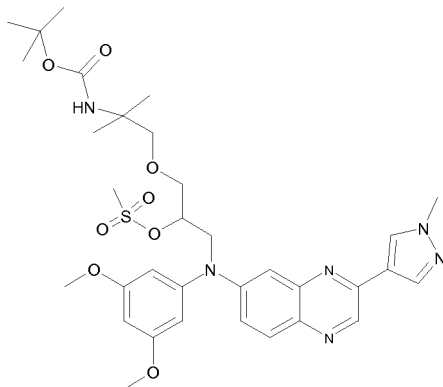
b) Отримання проміжної сполуки 71



30

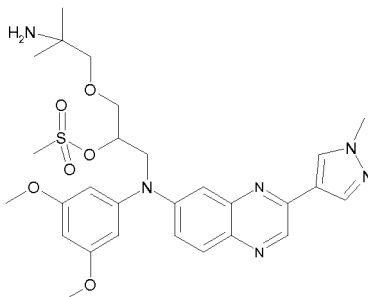
- 5 Ди-трет-бутилдикарбонат (0,24 г; 1,1 ммоль) додавали до розчину проміжної сполуки 70 (0,62 г; 1,1 ммоль) і  $\text{NaHCO}_3$  (0,19 г; 2,3 ммоль) в діоксані (15 мл) і воді (15 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш виливали в крижану воду і додавали DCM. Органічний шар відділяли, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і розчинник випарювали досуха. Залишок (0,8 г) очищали хроматографією на силікагелі ( $\text{SiOH}$ , 5 мкм 150×30 мм; рухома фаза 0,2%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , 98% DCM, 2% MeOH). Чисті фракції збирали і розчинник випарювали з отриманням 0,59 г (85%) проміжної сполуки 71.

с) Отримання проміжної сполуки 72



- 10 Метансульфонілхлорид (0,96 мл; 12,4 ммоль) додавали по краплях до розчину проміжної сполуки 71 (2,7 г, 4,45 ммоль) і триетиламіну (1,86 мл; 13,35 ммоль) в DCM (25 мл) при 5°C під потоком  $\text{N}_2$ . Реакційну суміш перемішували протягом 18 годин, даючи температурі підвищитися до кімнатної температури. Реакційну суміш виливали в крижану воду і додавали DCM. Органічний шар відділяли, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і розчинник випарювали досуха.
- 15 Залишок (4,1 г) очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний  $\text{SiOH}$ , 20-45 мкм, 450 г; рухома фаза 0,2%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , 97% DCM, 3% MeOH). Чисті фракції збирали і розчинник випарювали з отриманням 3 г (100%) проміжної сполуки 72.

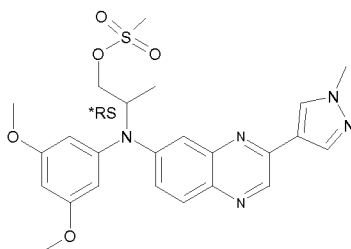
д) Отримання проміжної сполуки 73



- 20 Трифтороцтову кислоту (0,97 мл; 13,1 ммоль) додавали до розчину проміжної сполуки 72 (0,6 г; 0,87 ммоль) в DCM (12,5 мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш виливали в крижану воду і додавали DCM. Суміш підлугувували за допомогою розчину  $\text{NaHCO}_3$  і органічний шар відділяли, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і розчинник випарювали з отриманням 597 мг проміжної сполуки 73, яку використовували без додаткового очищення на наступній стадії.

Приклад A29

Отримання проміжної сполуки 74

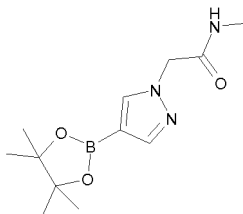


- 30 Метансульфонілхлорид (3,32 мл; 42,9 ммоль) додавали по краплях до розчину сполуки 606 (6 г; 14,3 ммоль) і триетиламіну (10 мл; 71,5 ммоль) в DCM (240 мл) при 5°C під потоком  $\text{N}_2$ . Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при 5°C і давали нагрітися до кімнатної

температури протягом 1 години. Реакційну суміш виливали в крижану воду і додавали DCM. Органічний шар відділяли, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і розчинник випарювали досуха з отриманням 9,6 г проміжної сполуки 74, яку використовували без додаткового очищення на наступній стадії

5 Приклад А30

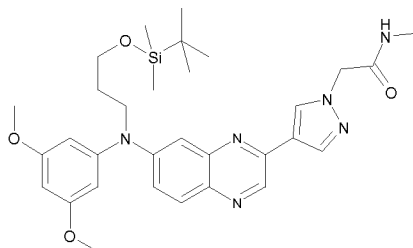
а) Отримання проміжної сполуки 75



10  $\text{NaN}$  (11,4 г; 82,5 ммоль) додавали по порціях до розчину 4,4,5,5-тетраметил-2-(1H-піразол-4-іл)-1,3,2-діоксаборолану (4 г; 20,6 ммоль) в ацетоні (60 мл) при  $5^\circ\text{C}$  під потоком  $\text{N}_2$ . Реакційну суміш перемішували при  $5^\circ\text{C}$  протягом 15 хвилин. Потім додавали по краплях ацетамід, 2-бром-N-метил (6,3 г; 41,3 ммоль) при  $5^\circ\text{C}$  під потоком  $\text{N}_2$ . Реакційну суміш перемішували при  $65^\circ\text{C}$  протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Осад відфільтровували і промивали за допомогою DCM. Фільтрат упарювали досуха, здійснювали поглинання в DIPE/діетиловому ефірі і перемішували при кімнатній температурі протягом 15

15 хвилин. Осад відфільтровували і промивали за допомогою DCM. Фільтрат упарювали досуха з отриманням 9 г проміжної сполуки 75, яку використовували без додаткового очищення на наступній стадії.

б) Отримання проміжної сполуки 76



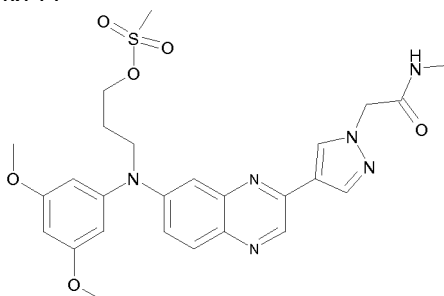
20 Суміш проміжної сполуки 14 (5,7 г; 11,7 ммоль), проміжної сполуки 75 (N-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-ацетамід) (6,2 г; 23,5 ммоль), фосфату калію (7,5 г; 35,2 ммоль) і дициклогексил(2', 6'-диметокси[1,1'-біфеніл]-2-іл)фосфіну (0,482 г; 1,2 ммоль) в діоксані (140 мл) і  $\text{H}_2\text{O}$  (60 мл) перемішували при кімнатній температурі під потоком  $\text{N}_2$ . Через 10 хвилин додавали по порціях  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (1 г; 1,2 ммоль) при кімнатній температурі під потоком

25  $\text{N}_2$ . Реакційну суміш нагрівали при  $80^\circ\text{C}$  протягом 4 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і виливали в крижану воду. Суміш фільтрували через шар целіту®, промивали за допомогою DCM. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і розчинник випарювали. Залишок (8,3 г) очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний  $\text{SiOH}$ , 20-40 мкм, 450 г; рухома фаза 0,1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , 98% DCM, 2% MeOH). Чисті фракції збирали і концентрували з отриманням 3,5 г (51%)

30 проміжної сполуки 76.

Приклад А31

Отримання проміжної сполуки 77

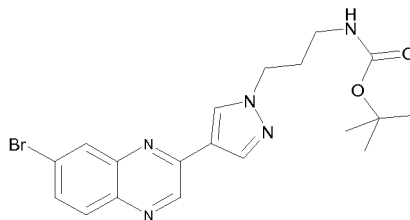


35 Метансульфонілхлорид (0,73 мл; 9,4 ммоль) додавали по краплях до розчину сполуки 614 (1,5 г; 3,15 ммоль) і триетиламіну (2,2 мл; 15,7 ммоль) в DCM (40 мл) при  $5^\circ\text{C}$  під потоком  $\text{N}_2$ . Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при  $5^\circ\text{C}$  і давали температурі підвищитися до

кімнатної температури протягом 1 години. Реакційну суміш виливали в крижану воду і додавали DCM. Органічний шар відділяли, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і розчинник випарювали досуха з отриманням 2,5 г проміжної сполуки 77, яку використовували без додаткового очищення на наступній стадії.

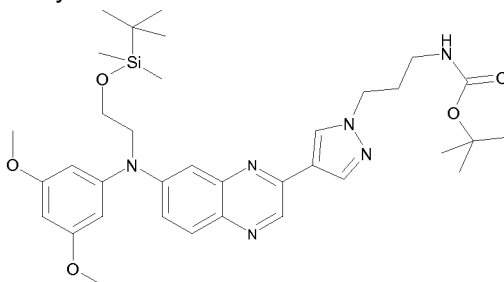
5 Приклад A32

а) Отримання проміжної сполуки 78



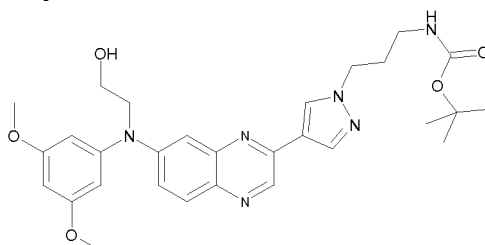
10  $\text{NaN}$  (0,44 г; 10,9 ммоль) додавали по порціях до розчину 7-бром-2-(1H-піразол-4-іл)хіноксаліну (1,5 г; 5,45 ммоль) в N, N-диметилформаміді (40 мл) при  $0^\circ\text{C}$  під потоком  $\text{N}_2$ . Реакційну суміш перемішували при  $5^\circ\text{C}$  протягом 15 хвилин. Потім додавали по краплях N-(3-бромпропіл)-1,1-диметилетиловий ефір карбамінової кислоти (2,6 г; 10,9 ммоль) при  $5^\circ\text{C}$  під потоком  $\text{N}_2$ . Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш виливали в крижану воду і додавали EtOAc. Органічний шар відділяли, промивали водою, діетиловим ефіром, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і упарювали з отриманням 1,3 г проміжної сполуки 78, яку використовували без додаткового очищення на наступній стадії.

б) Отримання проміжної сполуки 79



20 У інертній атмосфері, розчин ацетату паладію (0,11 г; 0,48 ммоль), рацемічного 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтилу (0,3 г; 0,48 ммоль) додавали при кімнатній температурі до розчину проміжної сполуки 41 (3,3 г; 10,6 ммоль), проміжної сполуки 78 (4,2 г; 9,63 ммоль) і карбонату цезію (3,8 г; 11,6 ммоль) в диметоксіетані (50 мл). Реакційну суміш перемішували при  $85^\circ\text{C}$  протягом 3 днів. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і виливали в крижану воду, додавали 10% розчин  $\text{K}_2\text{CO}_3$  і EtOAc. Суміш фільтрували через шар целіту®. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і розчинник випарювали. Залишок (8,5 г) очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний  $\text{SiOH}$ , 20-40 мкм, 450 г; рухома фаза 0,1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , 97% DCM, 3% MeOH). Чисті фракції збирали і концентрували з отриманням 3,3 г (52%) проміжної сполуки 79.

с) Отримання проміжної сполуки 80

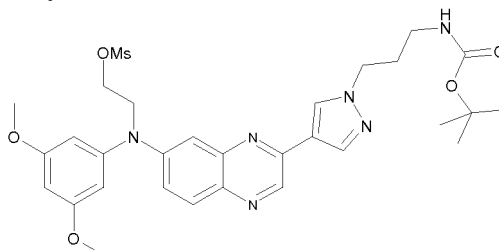


30 1M розчин тетрабутиламонійфториду в ТГФ (5,5 мл; 5,5 ммоль) додавали по краплях до розчину проміжної сполуки 79 (3,3 г; 5 ммоль) в ТГФ (60 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Суміш виливали в крижану воду і додавали EtOAc. Суміш підлюговували за допомогою 10% розчину  $\text{K}_2\text{CO}_3$  і органічний шар відділяли, промивали насиченим сольовим розчином, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і розчинник випарювали досуха. Залишок кристалізували з діетилового



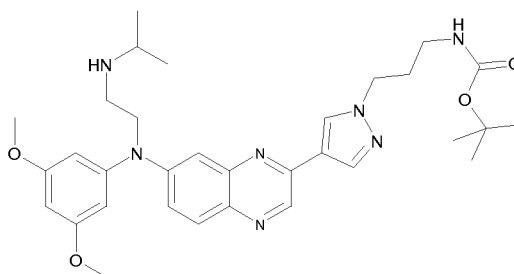
ефіру/ $\text{CH}_3\text{CN}$ . Осад відфільтровували, сушили у вакуумі з отриманням 2 г (73%) проміжної сполуки 80.

d) Отримання проміжної сполуки 81



5 Метансульфонілхлорид (0,85 мл; 10,9 ммоль) додавали по краплях до розчину проміжної сполуки 80 (2 г; 3,65 ммоль) і триетиламіну (2,54 мл; 18,2 ммоль) в DCM (50 мл) при 5°C під потоком  $\text{N}_2$ . Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при 5°C і давали температурі підвищитися до кімнатної температури протягом 2 годин. Реакційну суміш виливали в крижану воду і додавали DCM. Органічний шар відділяли, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і розчинник випарювали досуха з отриманням 2,5 г проміжної сполуки 81, яку використовували без додаткового очищення на наступній стадії.

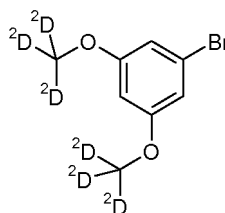
e) Отримання проміжної сполуки 82



15 Суміш проміжної сполуки 81 (2,5 г; 4 ммоль) і ізопропіламіну (5,2 мл; 59,9 ммоль) в ацетонітрилі (25 мл) нагрівали при 100°C в герметично закритій посудині протягом 18 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Реакційну суміш виливали в крижану воду і додавали EtOAc. Органічний шар відділяли, промивали розчином  $\text{NaHCO}_3$ , сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і упарювали досуха. Залишок (3 г) очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH, 20-40 мкм, 450 г; рухома фаза від 0,1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , 95% DCM, 5% MeOH). Чисті фракції збирали і концентрували з отриманням 1,1 г (47%) проміжної сполуки 82.

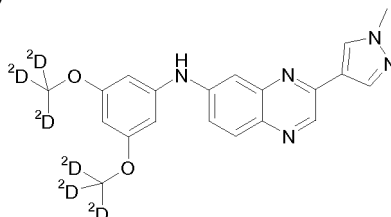
Приклад A33

a) Отримання проміжної сполуки 83



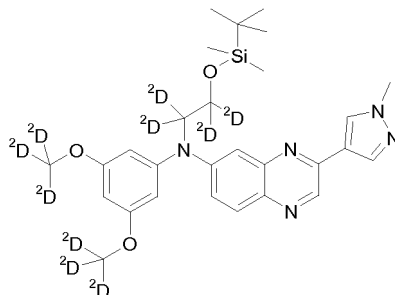
25 Суміш 5-бром-бензол-1,3-діолу (7,3 г; 38,6 ммоль), карбонату цезію (37,75 г; 115,9 ммоль) і йодметану-D3 (4,8 мл; 77,25 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (150 мл) перемішували при 80°C протягом 18 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і виливали в крижану воду і додавали EtOAc. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і розчинник випарювали з отриманням 5,3 г проміжної сполуки 83, яку використовували без додаткового очищення на наступній стадії.

b) Отримання проміжної сполуки 84



У інертній атмосфері розчин ацетату паладію (0,21 г; 0,9 ммоль), рацемічного 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтилу (0,57 г; 0,9 ммоль) додавали при кімнатній температурі до розчину проміжної сполуки 5 (2 г; 10,6 ммоль), проміжної сполуки 83 (2,45 г; 11 ммоль) і трет-бутоксиду натрію (2,64 г; 27,4 ммоль) в діоксані (150 мл). Реакційну суміш перемішували при 100°C протягом 4 днів. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і виливали в крижану воду і додавали EtOAc. Суміш фільтрували через шар целіту®. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і розчинник випарювали. Залишок (6 г) очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH, 15-40 мкм, 300 г; рухома фаза 0,1% NH<sub>4</sub>OH, 97% DCM, 3% MeOH). Чисті фракції збирали і концентрували. Залишок (4 г) кристалізували з діетилового ефіру. Осад відфільтровували, сушили у вакуумі з отриманням 3,6 г (90%) проміжної сполуки 84. Т. пл.: 198°C (DSC)

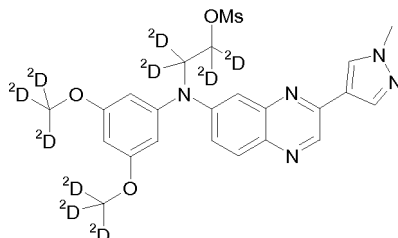
с) Отримання проміжної сполуки 85



NaH (0,107 г; 2,69 ммоль) додавали по порціях до проміжної сполуки 84 (0,49 г; 1,35 ммоль) в N, N-диметилформаміді (10 мл). Реакційну суміш перемішували при 5°C протягом 1 години. Потім додавали по краплях розчин дейтерованого (2-брометокси)(1,1-диметилетил)диметилсилану (дейтерований варіант CAS 86864-60-0; отриманий відомим способом дейтерування) (0,65 г; 2,7 ммоль) при 5°C під потоком N<sub>2</sub>. Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури і перемішували протягом 4 годин. Реакційну суміш виливали в крижану воду і додавали EtOAc. Органічний шар відділяли і промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і розчинник випарювали з отриманням 0,88 г проміжної сполуки 85, яку використовували без додаткового очищення на наступній стадії.

Приклад A34

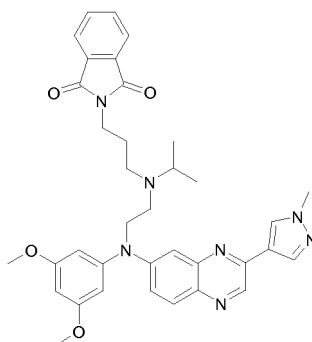
Отримання проміжної сполуки 86



Метансульфонілхлорид (0,17 мл, 2,1 ммоль) додавали по краплях до розчину сполуки 617 (0,294 г, 0,7 ммоль) і триетиламіну (0,49 мл, 3,5 ммоль) в DCM (5 мл) при 5°C під потоком N<sub>2</sub>. Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при 5°C і давали температурі підвищитися до кімнатної температури протягом 1 години. Реакційну суміш виливали в крижану воду і додавали DCM. Органічний шар відділяли, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і розчинник випарювали досуха з отриманням 0,45 г проміжної сполуки 86, яку використовували без додаткового очищення на наступній стадії.

Приклад A35

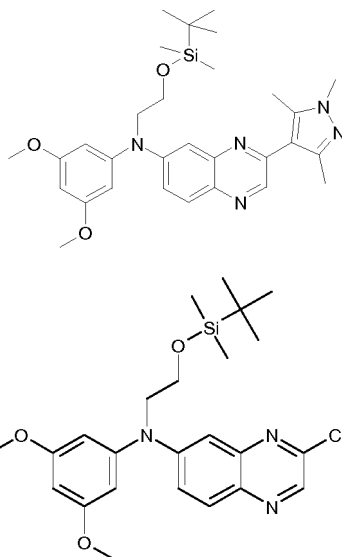
Отримання проміжної сполуки 87



Суміш сполуки 4 (1,3 г; 2,9 ммоль), N-(3-бромпропіл) фталіміду (1,56 г; 5,8 ммоль) і  $K_2CO_3$  (0,805 г; 5,8 ммоль) в  $CH_3CN$  (100 мл) перемішували при 80°C протягом 48 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, виливали в крижану воду і додавали EtOAc. Органічний шар відділяли, промивали насиченим сольовим розчином, сушили ( $MgSO_4$ ), фільтрували і розчинник випарювали досуха. Залишок (0,566 г) очищали хроматографією на силікагелі (SiOH, 15-40 мкм, 50 г; рухома фаза 0,1%  $NH_4OH$ , 96% DCM, 4% MeOH). Фракції, що містять продукт, збирали і розчинник випарювали з отриманням 1,26 г (34%) проміжної сполуки 87.

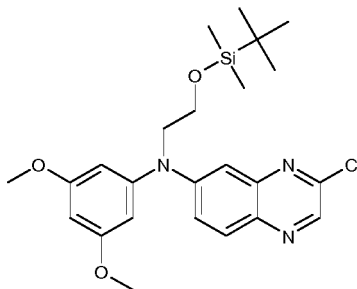
Приклад A36A

Отримання проміжної сполуки 88



Суміш проміжної сполуки 88b (див. A4c-2) (0,53 г; 1,1 ммоль), 1,3,5-триметил-4-(трибутилстаніл)-1H-піразолу (Synthesis, (13), 1949-1958; 2001) (1,33 г; 3,33 ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (0,064 г; 0,055 ммоль) в толуолі (3 мл) перемішували при 160°C протягом 40 хвилин з використанням одномодового мікрохвильового пристрою (Biotage). Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і упарювали досуха. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH, 40 мкм; рухома фаза: градієнт від 90% DCM, 10% гептану до 100% DCM, потім 99% DCM 1% MeOH). Чисті фракції збирали і концентрували з отриманням 0,41 г (68%) проміжної сполуки 88.

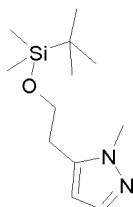
Проміжну сполуку 88b



5

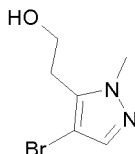
10

а) Отримання проміжної сполуки 125



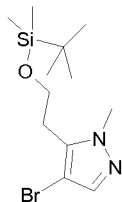
15

20



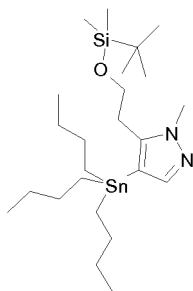
25

30



35

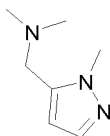
40



Розчин N-бутиллітію 1,6М в гексані (0,22 мл; 0,35 ммоль) додавали по краплях до розчину проміжної сполуки 127 (0,102 г; 0,32 ммоль) в Et<sub>2</sub>O (1,5 мл) при -78°C під потоком N<sub>2</sub>. Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин, потім до розчину додавали хлорид трибутилолова (0,095 мл; 0,35 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш виливали в крижану воду і додавали Et<sub>2</sub>O. Органічний шар відділяли, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і розчинник випарювали досуха. Залишок (0,160 г) очищали хроматографією на силікагелі (Spherical SiOH, 10 мкм, 60 г; рухома фаза 80% гептану, 20% EtOAc). Чисті фракції збирали і концентрували з отриманням 0,055 г (32%) проміжної сполуки 128.

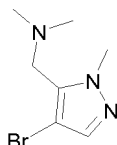
В)

а) Отримання проміжної сполуки 129



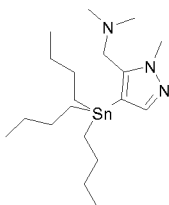
Розчин N-бутиллітію 1,6М в гексані (25 мл; 40,2 ммоль) додавали по краплях до розчину 1-метилпіразолу (3 мл; 35,5 ммоль) в ТГФ (50 мл) при -78°C під потоком N<sub>2</sub>. Реакційну суміш перемішували при 0°C, потім до розчину додавали сіль Ешенмозера (8,1 г; 43,85 ммоль) при -78°C і перемішували протягом 1 години. Температурі реакційної суміші давали підвищитися до кімнатної температури і перемішували протягом 18 годин. Реакційну суміш виливали в крижану воду і додавали EtOAc. Органічний шар відділяли, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і розчинник випарювали з отриманням 3,1 г проміжної сполуки 129.

б) Отримання проміжної сполуки 130



Бромід піридинію пербромід 95% (6,9 г; 21,6 ммоль) додавали до розчину проміжної сполуки 130 (3 г; 21,6 ммоль) в MeOH (200 мл). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 1 години і кімнатній температурі протягом 18 годин. Розчинник випарювали і залишок виливали у воду і 10% розчин K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Додавали DCM і органічний шар відділяли, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і розчинник випарювали досуха. Залишок (3,1 г) очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH, 20-40 мкм, 450 г; рухома фаза 0,1% NH<sub>4</sub>OH, 97% DCM, 3% MeOH). Чисті фракції збирали і концентрували з отриманням 1,35 г (29%) проміжної сполуки 130.

с) Отримання проміжної сполуки 131

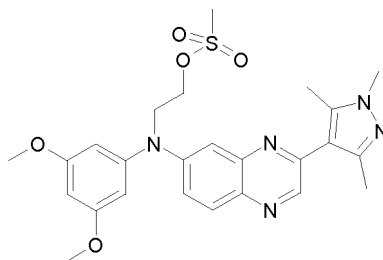


Розчин N-бутиллітію 1,6М в гексані (0,8 мл; 1,26 ммоль) додавали по краплях до розчину проміжної сполуки 130 (0,25 г; 1,15 ммоль) в Et<sub>2</sub>O/ТГФ (1/2) (3 мл) при -78°C під потоком N<sub>2</sub>. Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин. Потім до розчину додавали хлорид трибутилолова (1,58 мл; 5,8 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш виливали в крижану воду і додавали Et<sub>2</sub>O. Органічний шар відділяли,

сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і розчинник випарювали досуха з отриманням 0,52 г проміжної сполуки 131, яку використовували без додаткового очищення на наступній стадії.

Приклад A36B

Отримання проміжної сполуки 89



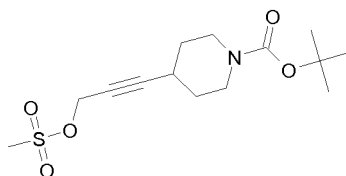
5

Метансульфонілхлорид (0,066 мл; 0,85 ммоль) додавали по краплях до розчину сполуки 622 (0,185 г; 0,43 ммоль), триетиламіну (0,14 мл; 0,98 ммоль) і 4-диметиламінопіридину (0,005 г; 0,043 ммоль) в ТГФ (5 мл) при 5°C під потоком  $\text{N}_2$ . Температурі реакційної суміші давали підвищитися до кімнатної температури протягом 2 годин. Реакційну суміш виливали в крижану воду і додавали DCM. Органічний шар відділяли, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і розчинник випарювали досуха з отриманням 0,26 г (жовте масло) проміжної сполуки 89, яку використовували без додаткового очищення на наступній стадії.

10

Приклад A37

Отримання проміжної сполуки 91



15

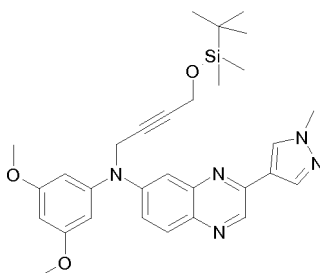
Метансульфонілхлорид (1 мл; 12,8 ммоль) додавали по краплях до розчину 1-піперидинкарбонової кислоти, 4-(3-гідрокси-1-пропін-1-іл)-, 1,1-диметилетилового ефіру (2 г; 8,5 ммоль), триетиламіну (1,8 мл; 12,8 ммоль) і 4-диметиламінопіридину (10,4 г; 85 ммоль) в DCM (20 мл) при 5°C під потоком  $\text{N}_2$ . Температурі реакційної суміші давали підвищитися до кімнатної температури протягом 18 годин. Реакційну суміш виливали в крижану воду і додавали DCM. Органічний шар відділяли, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і розчинник випарювали досуха з отриманням 1,41 г проміжної сполуки 91, яку використовували без додаткового очищення на наступній стадії.

20

Приклад A38

Отримання проміжної сполуки 92

25



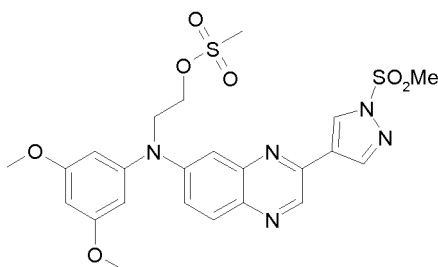
$\text{NaN}$  (0,24 г; 6,0 ммоль) додавали по порціях до проміжної сполуки 3 (1 г; 3,0 ммоль) в N, N-диметилформаміді (30 мл). Реакційну суміш перемішували при 10°C протягом 1 години. Потім додавали по краплях 2-бутин-1-ол, 4-[(1,1-диметилетил)диметилсиліл]окси]-, 1-метансульфонат (4,2 г; 15,0 ммоль) під потоком  $\text{N}_2$ . Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш виливали в крижану воду і додавали EtOAc. Органічний шар відділяли і промивали насиченим сольовим розчином, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і розчинник випарювали. Залишок (4,2 г) очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH 15-40 мкм, 300 г; рухома фаза 60% гептану, 4% MeOH, 36% EtOAc). Чисті фракції збирали і концентрували з отриманням 0,185 г (11%) проміжної сполуки 92.

30

35

Приклад A39

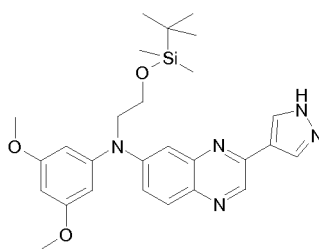
Отримання проміжної сполуки 93



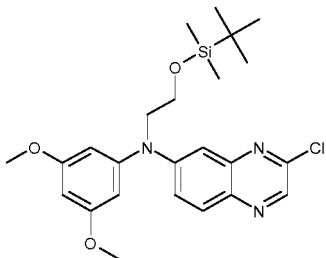
Метансульфонілхлорид (9,9 мл; 127,7 ммоль) додавали по краплях до розчину сполуки 2 (10 г; 25,55 ммоль), триетиламіну (24,9 мл; 178,8 ммоль) в DCM (400 мл) при 5°C під потоком N<sub>2</sub>. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш виливали в крижану воду і додавали DCM. Органічний шар відділяли, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і розчинник випарювали досуха з отриманням 17,6 г проміжної сполуки 93, яку використовували без додаткового очищення на наступній стадії.

Приклад A40

Отримання проміжної сполуки 94



10



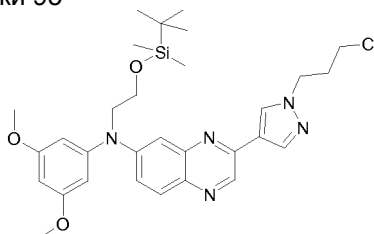
15

20

(див. A4с-29,5 г; 20 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(1H-піразол-4-іл)-1,3,2-діоксаборолан (4,3 г; 22 ммоль), фосфат калію (8,5 г; 40 ммоль) в діоксані (1 л) і воді (120 мл) дегазували за допомогою N<sub>2</sub> протягом 15 хвилин, потім додавали S-Phos (0,83 г; 2 ммоль) і Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (7,6 г; 6,6 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 80°C протягом 15 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Реакційну суміш виливали в крижану воду, додавали EtOAc і відфільтровували через шар целіту®. Органічний шар відділяли, промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і упарювали досуха. Залишок (18,5 г) очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH 20-45 мкм, 1000 г; рухома фаза 96% DCM, 4% MeOH). Чисті фракції збирали і концентрували з отриманням 5,1 г (51%) проміжної сполуки 94.

Приклад A41

а) Отримання проміжної сполуки 95

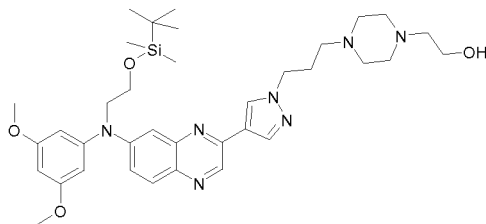


25

30

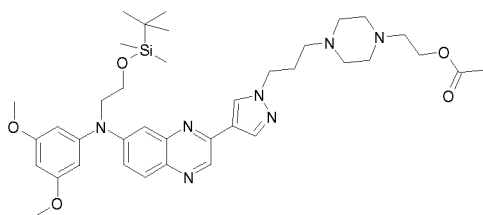
NaH (0,2 г; 4,75 ммоль) додавали по порціях до проміжної сполуки 94 (2 г; 4 ммоль) в N, N-диметилформаміді (30 мл). Реакційну суміш перемішували при 10°C протягом 1 години. Потім додавали по краплях 1-бром-3-хлорпропан (0,5 мл; 4,75 ммоль) під потоком N<sub>2</sub>. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш виливали в крижану воду і додавали EtOAc. Органічний шар відділяли і промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і розчинник випарювали з отриманням 2,5 г проміжної сполуки 95, яку використовували без додаткового очищення на наступній стадії.

## b) Отримання проміжної сполуки 96



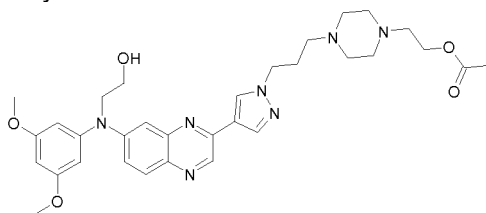
- 5 Суміш проміжної сполуки 95 (1,1 г; 1,48 ммоль), 1-(2-гідроксилетил)піперазину (0,407 г; 2,95 ммоль),  $K_2CO_3$  (1,92 г; 14,74 ммоль) в  $CH_3CN$  (10 мл) перемішували при  $90^\circ C$  протягом 12 годин. Реакційну суміш виливали в крижану воду і додавали EtOAc. Органічний шар відділяли, сушили ( $MgSO_4$ ), фільтрували і розчинник випарювали досуха з отриманням 0,9 г проміжної сполуки 96, яку використовували без додаткового очищення на наступній стадії.

## c) Отримання проміжної сполуки 97



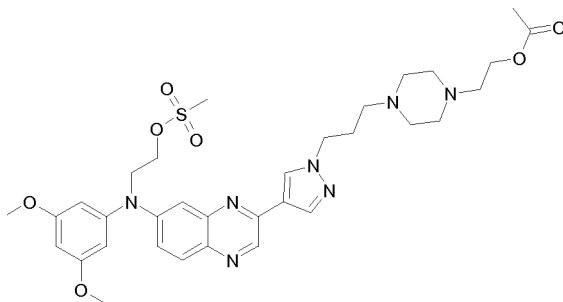
- 10 Суміш проміжної сполуки 96 (0,56 г; 0,83 ммоль), ацетилхлориду (0,12 мл; 1,66 ммоль), триетиламіну (0,27 мл; 1,9 ммоль) і 4-диметиламінопіридину (0,01 г; 0,083 ммоль) перемішували в DCM (10 мл) при  $5^\circ C$  під потоком  $N_2$ . Реакційну суміш перемішували до кімнатної температури протягом 18 годин. Реакційну суміш виливали в крижану воду і додавали DCM. Органічний шар відділяли, сушили ( $MgSO_4$ ), фільтрували і розчинник випарювали досуха з отриманням 0,85 г проміжної сполуки 97, яку використовували без додаткового очищення на наступній стадії.

## d) Отримання проміжної сполуки 98



- 20 1M розчин тетрабутиламонійфториду в ТГФ (2,5 мл, 2,5 ммоль) додавали по краплях до розчину проміжної сполуки 97, (0,75 г, 0,84 ммоль) в ТГФ (5 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Суміш виливали в крижану воду, підлюговували за допомогою 10% розчину  $K_2CO_3$  і додавали EtOAc. Органічний шар відділяли, промивали насиченим сольовим розчином, сушили ( $MgSO_4$ ), фільтрували і розчинник випарювали досуха. Додавали DCM і невелика кількість MeOH, потім нерозчинну фракцію відфільтровували і фільтрат упарювали. Залишок і осад об'єднували і розчиняли в DCM. Органічний шар промивали водою, сушили ( $MgSO_4$ ), фільтрували і розчинник випарювали досуха. Залишок (0,5 г) очищали хроматографією на силікагелі (SiOH, 15-40 мкм, 90 г; рухома фаза від 0,3%  $NH_4OH$ , 97% DCM, 3% MeOH до 1%  $NH_4OH$ , 90% DCM, 10% MeOH). Чисті фракції збирали і концентрували з отриманням 0,238 г (47%) проміжної сполуки 98.

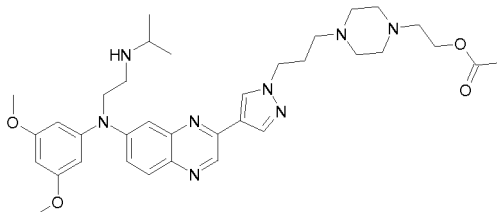
## e) Отримання проміжної сполуки 99





Метансульфонілхлорид (0,1 мл; 1,3 ммоль) додавали по краплях до розчину проміжної сполуки 98 (0,19 г; 0,26 ммоль) і триетиламіну (0,11 мл; 0,78 ммоль) в DCM (5 мл) при 5°C під потоком N<sub>2</sub>. Реакційну суміш перемішували при 10°C протягом 2 годин. Реакційну суміш виливали в крижану воду і додавали DCM. Органічний шар відділяли, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і розчинник випарювали досуха з отриманням 0,51 г проміжної сполуки 99-AAA, яку використовували без додаткового очищення на наступній стадії.

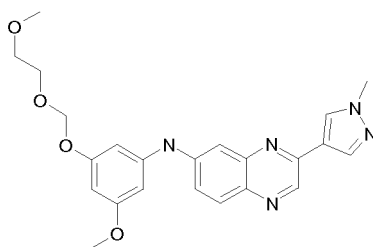
f) Отримання проміжної сполуки 100



Суміш проміжної сполуки 99 (0,51 г; 0,26 ммоль) і ізопропіламіну (5,9 мл; 68,9 ммоль) в ацетонітрилі (1 мл) нагрівали при 100°C в герметично закритій посудині протягом 12 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Реакційну суміш виливали в крижану воду, додавали DCM. Органічний шар відділяли, промивали, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і упарювали досуха. Залишок (0,59 г) очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH, 15-40 мкм, 30 г; рухома фаза 0,7% H<sub>4</sub>OH, 93% DCM, 7% MeOH). Чисті фракції збирали і концентрували з отриманням 0,09 г (54%) проміжної сполуки 100.

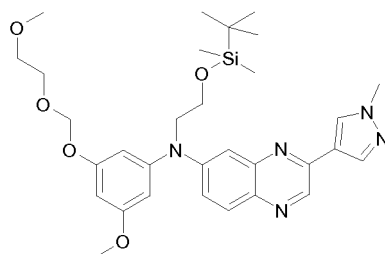
Приклад A42

a) Отримання проміжної сполуки 101



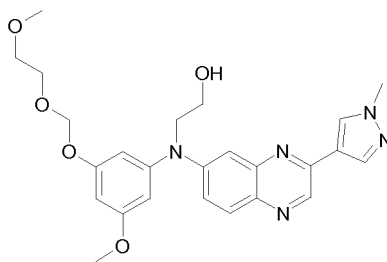
Суміш проміжної сполуки 5 (3 г; 13,3 ммоль), проміжної сполуки 45 (3,9 г; 13,3 ммоль), трет-бутоксиду натрію (3,9 г; 40 ммоль) і 1,1'-[1,1'-бінафталін]-2,2'-діілбіс[1,1-дифенілфосфіну] (0,83 г; 1,33 ммоль) в етиленгліколь-диметиловому ефірі (100 мл) дегазували за допомогою N<sub>2</sub> протягом 10 хвилин. Додавали ацетат паладію(II) (0,3 г; 1,33 ммоль) і суміш перемішували при 90°C протягом 2 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, виливали в H<sub>2</sub>O і DCM. Суміш відфільтровували через шар целіту®. Фільтрат екстрагували за допомогою DCM. Об'єднані органічні шари сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і упарювали досуха з отриманням 5 г неочищеного сполука. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (SiOH, 20-45 мкм, 40 г; Рухома фаза 0,1% NH<sub>4</sub>OH, 97% DCM, 3% MeOH). Чисті фракції збирали і розчинник випарювали з отриманням 3,6 г (62%) проміжної сполуки 101.

b) Отримання проміжної сполуки 102



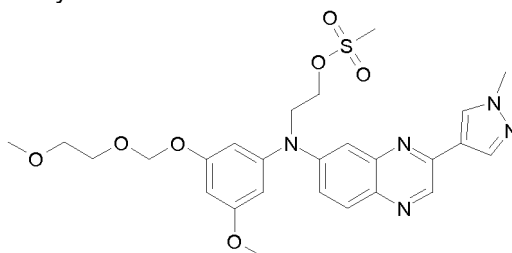
NaH (0,37 г; 9,2 ммоль) додавали по порціях до розчину проміжної сполуки 101 (2 г; 4,6 ммоль) в N, N-диметилформаміді (20 мл) при 5°C під потоком N<sub>2</sub>. Реакційну суміш перемішували при 5°C протягом 30 хвилин. Потім додавали по краплях (2-брометокси)-трет-бутилдиметилсилан (1,3 мл; 6,0 ммоль) при 5°C під потоком N<sub>2</sub>. Реакційну суміш перемішували протягом 15 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш виливали в крижану воду і додавали EtOAc. Органічний шар відділяли, промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і розчинник випарювали досуха з отриманням 3 г проміжної сполуки 102.

c) Отримання проміжної сполуки 103



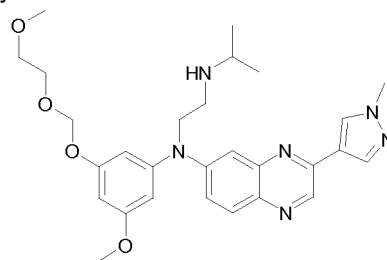
1М розчин тетрабутиламонійфториду в ТГФ (5 мл; 5 ммоль) додавали по краплях до розчину проміжної сполуки 102 (3 г; 5 ммоль) в ТГФ (50 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Суміш виливали в крижану воду, підлюговували за допомогою 10% розчину  $K_2CO_3$  і додавали EtOAc. Органічний шар відділяли, промивали насиченим сольовим розчином, сушили ( $MgSO_4$ ) і розчинник випарювали досуха. Залишок (3 г) очищали хроматографією на силікагелі ( $SiOH$ , 15-40 мкм, 40 г; рухома фаза 0,1%  $NH_4OH$ , 95% DCM, 5% MeOH). Чисті фракції збирали і концентрували з отриманням 2,2 г (61%) проміжної сполуки 103.

д) Отримання проміжної сполуки 104



Метансульфонілхлорид (0,7 мл; 9,2 ммоль) додавали по краплях до розчину проміжної сполуки 103 (2,2 г; 4,6 ммоль), триетиламіну (1,6 мл; 11,5 ммоль) в DCM (30 мл) при 5°C під потоком  $N_2$ . Реакційну суміш перемішували при 10°C протягом 2 годин. Реакційну суміш виливали в крижану воду і додавали DCM. Органічний шар відділяли, промивали насиченим сольовим розчином, сушили ( $MgSO_4$ ), фільтрували і розчинник випарювали досуха з отриманням 2,8 г проміжної сполуки 104, яку використовували без додаткового очищення на наступній стадії.

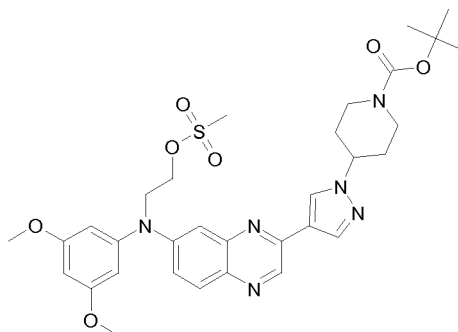
е) Отримання проміжної сполуки 105



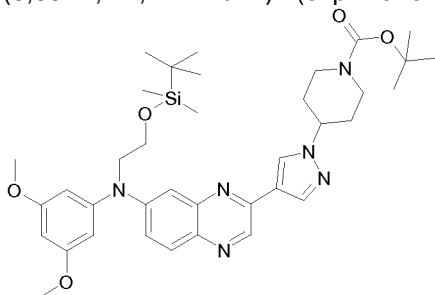
Суміш проміжної сполуки 104 (2 г; 3,6 ммоль) і 2-пропанаміну (1,6 мл; 17,9 ммоль) в ацетонітрилі (15 мл) нагрівали при 100°C в герметично закритій посудині протягом 18 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Реакційну суміш виливали в крижану воду, додавали EtOAc. Органічний шар відділяли, промивали насиченим сольовим розчином, сушили ( $MgSO_4$ ), фільтрували і упарювали досуха. Залишок (2,2 г) очищали хроматографією на силікагелі ( $SiOH$ , 15-40 мкм, 40 г; рухома фаза 0,1%  $NH_4OH$ , 95% DCM, 5% MeOH). Чисті фракції збирали і концентрували з отриманням 0,8 г (43%) проміжної сполуки 105.

Приклад A43

Отримання проміжної сполуки 107



Метансульфонілхлорид (0,19 мл; 2,4 ммоль) додавали по краплях до розчину сполуки 625 (0,69 г; 1,2 ммоль) (отримана відповідно до процедури, описаної в В39, виходячи з

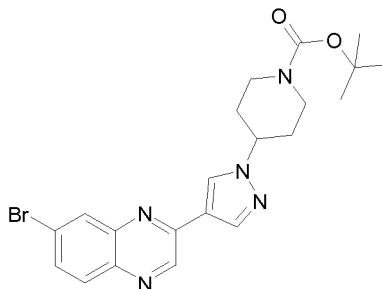


- 5 , яку отримують відповідно до процедури, описаної в А2с),  
 виходячи з проміжної сполуки 41 і проміжної сполуки 106), триетиламіну (0,4 мл; 3 ммоль) в  
 DCM (10 мл) при 5°C під потоком N<sub>2</sub>. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі  
 протягом 3 годин. Реакційну суміш виливали в крижану воду і додавали DCM. Органічний шар  
 відділяли, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і розчинник випарювали досуха з отриманням 0,8 г  
 проміжної сполуки 107 у вигляді оранжевого масла, яке використовували без додаткового  
 10 очищення на наступній стадії.

Проміжну сполуку 107 перетворювали в сполуку 650 відповідно до процедури, описаної в В3 (перший альтернативний протокол).

Приклад А43А

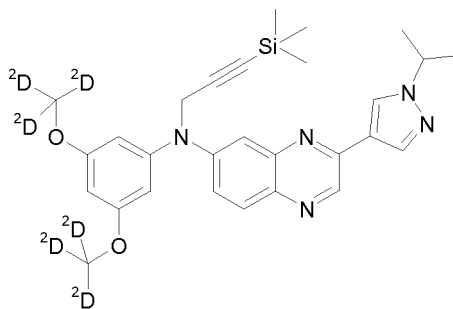
Отримання проміжної сполуки 106



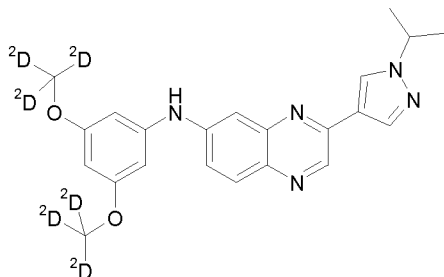
- 15 NaH (0,3 г; 7,2 ммоль) додавали по порціях до розчину 7-бром-2-(1H-піразол-4-іл)хіноксаліну  
 (1,6 г; 6 ммоль) в N, N-диметилформаміді (100 мл) при 5°C під потоком N<sub>2</sub>. Реакційну суміш  
 перемішували при 5°C протягом 1 години. Потім додавали по краплях 4-метилсульфонілокси-1-  
 піперидинкарбоксилат CAS [141699-59-4] (3,5 г; 12,6 ммоль) при 5°C під потоком N<sub>2</sub>. Реакційну  
 20 суміш перемішували протягом 18 годин при 100°C. Реакційну суміш виливали в крижану воду і  
 додавали EtOAc. Органічний шар відділяли, промивали насиченим сольовим розчином, сушили  
 (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і розчинник випарювали. Залишок (8,4 г) очищали хроматографією на  
 силікагелі (Нестандартний, SiOH, 20-40 мкм; 450 г; рухома фаза 0,1% NH<sub>4</sub>OH, 98% DCM, 2%  
 MeOH). Чисті фракції збирали і концентрували з отриманням 3,7 г (67%) проміжної сполуки 106  
 25 (жовте масло).

Приклад А44

Отримання проміжної сполуки 109



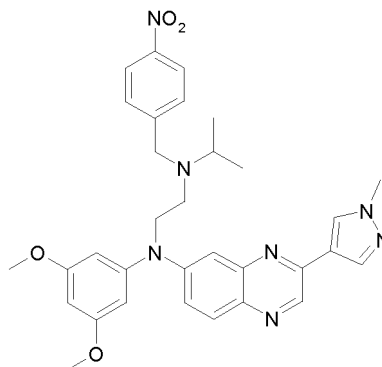
NaH (0,29 г; 7,4 ммоль) додавали по порціях до проміжної сполуки 108



- (1,5 г; 3,7 ммоль) (отримана відповідно до процедури, описаної в A33b) в N, N-диметилформаміді (25 мл). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 30 хвилин. Потім додавали по краплях 3-бром-(1-триметилсиліл)-1-пропін (1,6 мл; 10,2 ммоль) при 5°C під потоком N<sub>2</sub>. Реакційну суміш перемішували при 5°C протягом 1 години. Реакційну суміш виливали в крижану воду і додавали EtOAc. Органічний шар відділяли і промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і розчинник випарювали. Залишок (2 г) очищали хроматографією на силікагелі (SiOH 15-40 мкм, 80 г рухома фаза 98% DCM, 2% MeOH) з отриманням 1,4 г проміжної сполуки 109.

Приклад A45

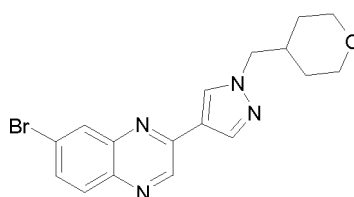
Отримання проміжної сполуки 110



- Суміш сполуки 4 (0,5 г; 1,2 ммоль), 4-нітробензилброміду (0,29 г; 1,35 ммоль) і K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,24 г; 51,8 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (20 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, виливали в крижану воду і додавали EtOAc. Органічний шар відділяли, промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і розчинник випарювали досуха. Залишок (0,8 г) очищали хроматографією на силікагелі (нерухомий SiOH, 5 мкм, 150×30 мм; рухома фаза: градієнт від 71% гептану, 1% MeOH, 28% EtOAc до 20% MeOH, 80% EtOAc). Фракції, що містять продукт, збирали і розчинник випарювали з отриманням 0,34 г (52%) проміжної сполуки 110.

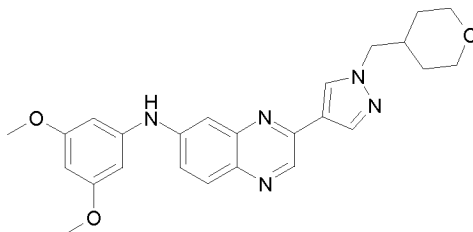
Приклад A46

а) Отримання проміжної сполуки 113



NaH (0,52 г; 13 ммоль) додавали по порціях до 7-бром-2-(1H-піразоліл-4-іл)хіноксаліну (3 г; 11 ммоль) в N, N-диметилформаміді (30 мл). Реакційну суміш перемішували при 5°C протягом 1 години. Потім додавали по краплях 4-бромметилтетрагідропіран (2,4 мл; 13 ммоль) при 5°C під потоком N<sub>2</sub>. Реакційну суміш перемішували при 5°C протягом 1 години, потім давали нагрітися до кімнатної температури і перемішували протягом 18 годин. Реакційну суміш виливали в крижану воду і додавали EtOAc. Органічний шар відділяли і промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і розчинник випарювали. Залишок кристалізували з DIPE і CH<sub>3</sub>CN. Осад фільтрували і сушили з отриманням 2,6 г (64%) проміжної сполуки 113.

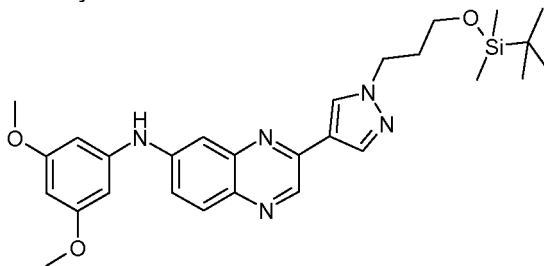
b) Отримання проміжної сполуки 112



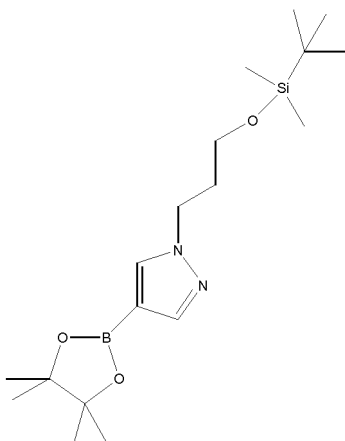
У інертній атмосфері, розчин ацетату паладію (0,08 г; 0,35 ммоль), рацемічного 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтилу (0,22 г; 0,35 ммоль) додавали при кімнатній температурі до розчину проміжної сполуки 113 (2,6 г; 7,0 ммоль), 3,5-диметоксіаніліну (1 г; 7,0 ммоль) і трет-бутоксиду натрію (2 г; 21 ммоль) в діоксані (40 мл). Реакційну суміш перемішували при 90°C протягом 18 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і виливали в крижану воду і додавали DCM. Суміш фільтрували через шар целіту®. Органічний шар промивали водою, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і розчинник випарювали. Залишок (3,5 г) очищали хроматографією на силікагелі (SiOH, 15-40 мкм, рухома фаза 98% DCM, 2% MeOH). Чисті фракції збирали і концентрували з отриманням 1,6 г (63%) проміжної сполуки 112.

Приклад A47

a) Отримання проміжної сполуки 114



Проміжну сполуку 13 (9 г; 28,5 ммоль), проміжну сполуку 132 (20,9 г; 57 ммоль), фосфат калію (12,1 г; 57 ммоль) в діоксані (200 мл) і воді (80 мл) дегазували за допомогою N<sub>2</sub> протягом 15 хвилин, потім додавали S-Phos (1,2 г; 2,9 ммоль) і Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1,3 г, 1,4 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 80°C протягом 6 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Реакційну суміш виливали в крижану воду, додавали EtOAc і фільтрували через шар целіту®. Органічний шар відділяли, промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і упарювали досуха. Залишок (28 г) очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH 20-45 мкм, 1000 г; рухома фаза 99% DCM, 1% MeOH). Чисті фракції збирали і концентрували з отриманням 13,6 г (92%) проміжної сполуки 114.

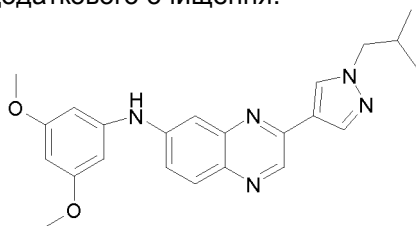


Проміжну сполуку 132

отримували наступним способом:

NaH (77,3 ммоль; 3 г) додавали до розчину 4,4,5,5-тетраметил-2-(1H-піразол-4-іл)-1,3,2-діоксаборолану (10 г; 51,5 ммоль) в N, N-диметилформаміді (150 мл) при кімнатній температурі під потоком N<sub>2</sub>. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години.

- 5 Потім додавали по краплях розчин (3-бромпропокси)-трет-бутилдиметилсилану (18,5 мл; 77,3 ммоль) при кімнатній температурі під потоком N<sub>2</sub>. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш виливали в крижану воду і додавали EtOAc. Органічний шар відділяли, промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і розчинник випарювали з отриманням 23,8 г (70%) проміжної сполуки 132, яку
- 10 використовували без додаткового очищення.

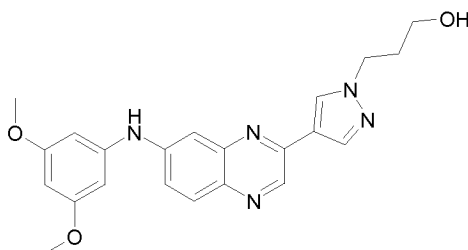


Проміжну сполуку

отримували відповідно до протоколу,

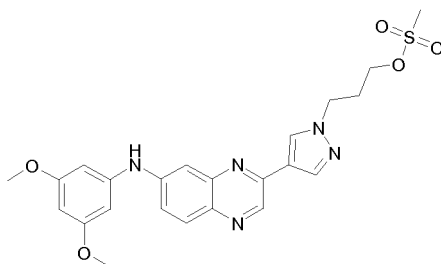
описаного вище для проміжної сполуки 114.

b) Отримання проміжної сполуки 115



- 15 1M розчин тетрабутиламонійфториду в ТГФ (24 мл; 24 ммоль) додавали по краплях до розчину проміжної сполуки 114 (12,5 г; 24 ммоль) в ТГФ (250 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Суміш виливали в крижану воду, підлюговували за допомогою 10% розчину K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> і додавали EtOAc. Органічний шар відділяли, промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і
- 20 розчинник випарювали досуха. Залишок кристалізували з діетилового ефіру. Осад відфільтровували і сушили з отриманням 8,8 г (90%) проміжної сполуки 115. Т. пл.: 118°C (Kofler).

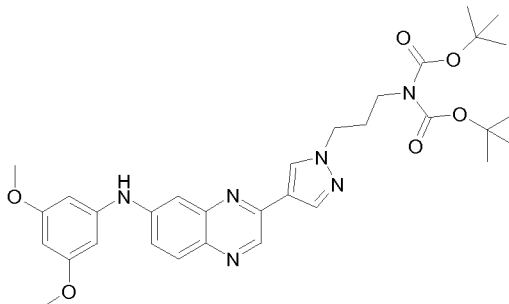
c) Отримання проміжної сполуки 116



Метансульфонілхлорид (1,9 мл; 24,7 ммоль) додавали по краплях до розчину проміжної сполуки 115 (2 г; 5,0 ммоль), триетиламіну (4,9 мл; 34,5 ммоль) в DCM (80 мл) при 5°C під потоком N<sub>2</sub>. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну суміш виливали в крижану воду і додавали DCM. Органічний шар відділяли, сушили

5 (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і розчинник випарювали досуха з отриманням 3,4 г проміжної сполуки 116, яку використовували без додаткового очищення на наступній стадії.

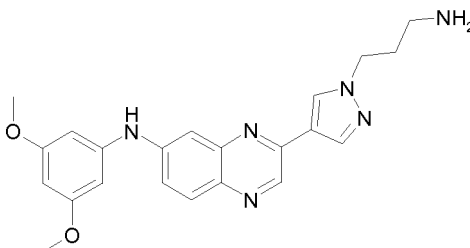
d) Отримання проміжної сполуки 117



10 NaH (0,42 г; 10,4 ммоль) додавали по порціях до ди-трет-бутил-імінокарбоксилату (2,3 г; 10,4 ммоль) в N, N-диметилформаміді (40 мл). Реакційну суміш перемішували при 10°C протягом 30 хвилин. Потім додавали по краплях проміжну сполуку 116 (2,5 г; 5,2 ммоль) під потоком N<sub>2</sub>. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин, потім перемішували при 50°C протягом 4 годин. Реакційну суміш виливали в крижану воду і додавали EtOAc. Органічний шар відділяли і промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO<sub>4</sub>),

15 фільтрували і розчинник випарювали. Залишок (4 г) очищали хроматографією на силікагелі (15-40 мкм; 80 г; рухома фаза 98% DCM, 20% MeOH). Чисті фракції збирали і концентрували з отриманням 1,7 г (54%) проміжної сполуки 117.

е) отримання проміжної сполуки 118

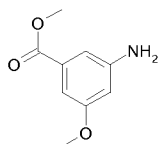


20 Трифтороцтову кислоту (3 мл; 39,7 ммоль) додавали до розчину проміжної сполуки 117 (1,5 г; 2,5 ммоль) в DCM (20 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Реакційну суміш виливали в крижану воду, підлугувували за допомогою 10% розчину K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, додавали EtOAc. Шари розділяли потім водний шар упарювали досуха. Залишок розчиняли в MeOH. Осад відфільтровували і фільтрат упарювали досуха. Залишок розчиняли в

25 DCM. Осад відфільтровували і фільтрат упарювали досуха з отриманням 0,45 г (45%) проміжної сполуки 118. Т. пл.: 96°C (Kofler).

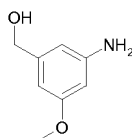
Приклад A48

а) Отримання проміжної сполуки 119



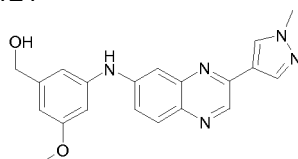
30 Тіонілхлорид (26 мл; 359 ммоль) додавали по краплях до розчину 3-аміно-5-метоксибензойної кислоти (10 г; 59,82 ммоль) в MeOH (150 мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Осад відфільтровували, промивали за допомогою DIPE і сушили у вакуумі при 50°C з отриманням 8,6 г (79%) проміжної сполуки 119 (біла тверда речовина).

35 b) Отримання проміжної сполуки 120



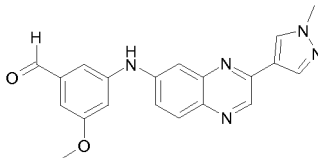
Розчин літію 2,4 М в ТГФ (35,8 мл; 85,9 ммоль) додавали по краплях до розчину проміжної сполуки 119 (8,62 г; 39,6 ммоль) в безводному ТГФ (150 мл) при 0°C під потоком N<sub>2</sub>. Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш обробляли за допомогою NH<sub>4</sub>Cl і перемішували протягом 10 хвилин при 0°C. Осад відфільтровували і промивали за допомогою EtOAc. Фільтрат відділяли і органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і розчинник випарювали досуха. Залишок (6 г) очищали хроматографією на силікагелі (200 г; рухома фаза: градієнт від 100% DCM до 7% MeOH в DCM). Чисті фракції збирали і концентрували з отриманням 3,26 г проміжної сполуки 120.

с) Отримання проміжної сполуки 121



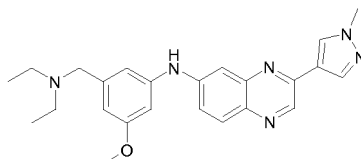
У інертній атмосфері, розчин тріс(дибензилацетон)паладію(0) (1,12 г; 1,2 ммоль), 2-дициклогексилфосфіно-2', 4', 6'-три-ізопропіл-1,1'-біфенілу (1,28 г; 2,7 ммоль) додавали при кімнатній температурі до розчину проміжної сполуки 2 (3,52 г; 12,2 ммоль), проміжної сполуки 120 (3,3 г; 17,45 ммоль) і карбонату цезію (11,9 г; 36,49 ммоль) в t-BuOH (80 мл). Реакційну суміш перемішували при 105°C протягом 1 години з використанням одного одномодового мікрохвильового випромінювача. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, виливали в крижану воду (400 мл) і перемішували протягом 15 хвилин. Осад відфільтровували і промивали водою. Осад розчиняли в DCM/MeOH (95/5) і нерозчинний продукт відфільтровували і сушили з отриманням 4,7 г проміжної сполуки 121, яку використовували без додаткового очищення на наступній стадії.

д) Отримання проміжної сполуки 122



MnO<sub>2</sub> (5,65 г; 65 ммоль) додавали до розчину проміжної сполуки 121 (4,7 г; 13 ммоль) в ТГФ (270 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту®. Фільтрат упарювали з отриманням 1,5 г (32%) проміжної сполуки 122, яку використовували без додаткового очищення на наступній стадії.

е) Отримання проміжної сполуки 123

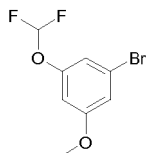


Проміжну сполуку 122 (0,3 г; 0,64 ммоль) і діетиламін (0,14 г; 1,9 ммоль) додавали до Pd/C 10% (0,05 г) і 0,2 мл 4% розчини тіофену в DIPE в MeOH/ТГФ (100 мл) під потоком N<sub>2</sub>. Реакційну суміш перемішували при 50°C в H<sub>2</sub> атмосфері (75 атм) до поглинання 1 екв. водню. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту®. Фільтрат упарювали з отриманням 0,354 г проміжної сполуки 123.

Приклад А49

Отримання проміжної сполуки 124

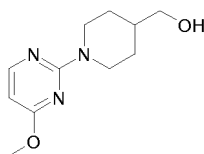




Суміш 3-бром-5-метоксифенолу (2 г; 9,8 ммоль), карбонату цезію (6,4 г; 19,7 ммоль) в N, N-диметилформаміді (20 мл) і воді (4 мл) дегазували під потоком N<sub>2</sub> протягом 1 години, потім додавали натрієву сіль 2-хлор-2,2-дифтор-оцтової кислоти (5,3 г; 34,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 120°C протягом 2 днів. Реакційну суміш виливали в крижану воду і додавали EtOAc. Органічний шар відділяли і промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і розчинник випарювали. Залишок (2,5 г) очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH, 15-40 мкм, 300 г; рухома фаза: градієнт від 95% гептану, 5% EtOAc до 90% гептану, 10% EtOAc). Чисті фракції збирали і концентрували з отриманням 0,56 г (23%) проміжної сполуки 124.

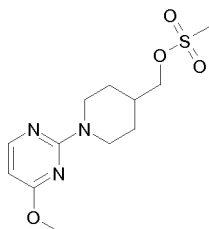
Приклад A50

а) Отримання проміжної сполуки 133



Суміш 2-хлор-4-метоксипіримідину (1,24 г; 8,5 ммоль), 4-піперидинметанолу (1,2 г; 10,25 ммоль) і K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,4 г; 17,0 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (15 мл) перемішували при 80°C протягом 18 годин. Реакційну суміш виливали в крижану воду і додавали DCM. Органічний шар відділяли, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і розчинник випарювали досуха. Залишок (1,8 г) очищали хроматографією на силікагелі (SiOH 15-40 мкм, 40 г; рухома фаза 0,1% NH<sub>4</sub>OH, 99% DCM, 1% MeOH). Чисті фракції збирали і концентрували з отриманням 1,6 г (83%) проміжної сполуки 133.

б) Отримання проміжної сполуки 134

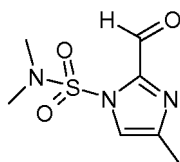


Метансульфонілхлорид (0,94 мл; 12,1 ммоль) додавали по краплях до розчину проміжної сполуки 133 (0,54 г; 2,42 ммоль), триетиламіну (2,4 мл; 16,9 ммоль) в DCM (15 мл) при 5°C під потоком N<sub>2</sub>. Реакційну суміш перемішували при 10°C протягом 1 години. Реакційну суміш виливали в крижану воду і додавали DCM. Органічний шар відділяли, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і розчинник випарювали досуха. Залишок (1,1 г) очищали хроматографією на силікагелі (SiOH 15-40 мкм, 40 г; рухома фаза від 99% DCM, 1% MeOH). Чисті фракції збирали і концентрували з отриманням 0,5 г (69%) проміжної сполуки 134.

Цю проміжну сполуку використали для отримання сполуки 839.

Приклад A51

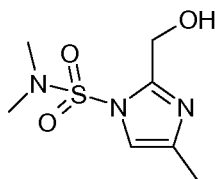
а) Отримання проміжної сполуки 137



4-Метил-1-диметилсульфамілімідазол (2,9 г, 15,6 ммоль) розбавляли в ТГФ (105 мл). Отриманий розчин охолоджували до -78°C і додавали по краплях 2М розчин N-бутиллітію в циклогексані (11,7 мл, 18,7 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин при -78°C, додавали N, N-диметилформамід (7,6 мл, 98,0 ммоль) і суміш перемішували протягом 1 години при -78°C, потім давали нагрітися до кімнатної температури протягом 1 години. Реакційну суміш нейтралізували за допомогою водного розчину NH<sub>4</sub>Cl і потім виливали у воду і

EtOAc. Органічний шар сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і концентрували з отриманням 3,7 г проміжної сполуки 137.

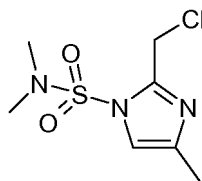
б) Отримання проміжної сполуки 138



5 Суміш проміжної сполуки 137 (3,7 г; 17 ммоль) розчиняли в MeOH (32 мл). Потім реакційну суміш охолоджували до  $0^\circ\text{C}$  і додавали борогідрид натрію (0,6 г; 17 ммоль). Суміш перемішували протягом 1 години при  $0^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш потім концентрували, виливали у воду і EtOAc. Органічний шар сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і концентрували з отриманням 2,9 г (78%) проміжної сполуки 138. Цю сполуку безпосередньо використовували на наступній стадії

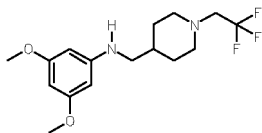
10 без якого-небудь додаткового очищення.

с) Отримання проміжної сполуки 139



Проміжну сполуку 138 (3,2 г; 14,3 ммоль) розчиняли в ТГФ (26 мл) і N, N-диметилформаміді (13 мл). Потім розчин охолоджували до  $0^\circ\text{C}$  і послідовно додавали триетиламін (4,1 мл; 28,6 ммоль), потім метансульфонілхлорид (1,3 мл; 17,2 ммоль) і хлорид літію (1,8 г; 43 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш виливали в EtOAc і воду. Органічний шар промивали один раз насиченим сольовим розчином, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і концентрували. Залишок (3,5 г) очищали хроматографією на силікагелі (рухома фаза: градієнт від 100% DCM до 0,1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , 99% DCM, 1% MeOH). Чисті фракції збирали, розчинник випарювали з отриманням 2,2 г (70%) проміжної сполуки 139, яку використовували для отримання сполуки 695.

Приклад A52

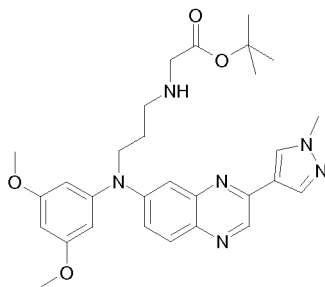


Отримання

25 Суміш 3,5-диметоксиборної кислоти (18,5 г; 101,5 ммоль), 1-(2,2,2-трифторетил)-4-піперидинметанаміну (16,6 г; 61,7 ммоль), ацетату міді(II) (18,5 г; 101,5 ммоль) і триетиламіну (59,8 мл; 425 ммоль) в DCM (350 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Суміш фільтрували і фільтрат упарювали досуха. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (рухома фаза: градієнт від 89% петролейного ефіру/11% етилацетату до 45% петролейного ефіру/55% етилацетату). Чисті фракції збирали і розчинник випарювали з отриманням 3,8 г (19%) сполуки.

Приклад A53

Отримання проміжної сполуки 142



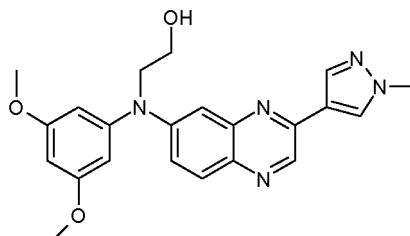
35 Суміш проміжної сполуки 15 (1,8 г; 3,6 ммоль) і трет-бутилового ефіру гліцину (2,5 г; 18 ммоль) в N, N-диметилформаміді (25 мл) перемішували при  $80^\circ\text{C}$  протягом 6 годин в

- герметично закритій пробірці. Реакційну суміш виливали в крижану воду і додавали EtOAc. Органічний шар відділяли і промивали насиченим сольовим розчином, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і розчинник випарювали. Залишок (2,52 г) очищали хроматографією на силікагелі ( $\text{SiOH}$  20-45 мкм, 450 г; рухома фаза 0,1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , 96% DCM, 4% MeOH). Чисті фракції збирали і концентрували з отриманням 0,96 г (50%) проміжної сполуки 142, яку використовували без додаткового очищення на наступній стадії.

В. Отримання сполук

Приклад В1

Отримання сполуки 1



10

- Тетрабутиламонійфторид (38,5 мл, 38,5 ммоль) додавали по краплях до розчину проміжної сполуки 9 (20 г, 38,5 ммоль) в ТГФ (350 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Суміш виливали в крижану воду і додавали EtOAc. Суміш підлугували за допомогою 10% розчину  $\text{K}_2\text{CO}_3$  і органічний шар відділяли, промивали насиченим сольовим розчином, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і розчинник випарювали. Залишок розтирали в порошок з діетиловим ефіром, фільтрували і сушили у вакуумі з отриманням 11,7 г (75%) сполуки 1. Т. пл.=153°C (DSC).

15

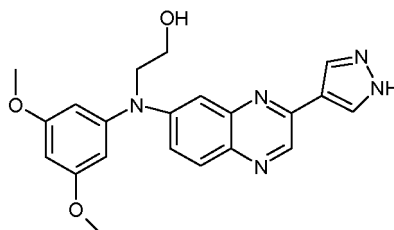
Сполуку 1 альтернативно отримували з використанням наступної процедури.

- 525 г (1,01 моль) проміжної сполуки 9 розчиняли в суміші ТГФ (0,89 л), оцтової кислоти (2,68 л) і води (0,89 л) і реакційну суміш перемішували при 50°C до повного перетворення в спирт. Реакційну суміш упарювали досуха. Здійснювали поглинання залишку в DCM (3,68 л) і воду (3,68 л) і рН суміші доводили до 7 з використанням аміаку. Шари розділяли. Водний шар екстрагували за допомогою DCM (0,5 л) і органічні шари об'єднували, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і упарювали досуха. Залишок кристалізували з толуолу. Осад відфільтровували, промивали толуолом і сушили з отриманням 204 г (вихід 49,8%) сполуки 1.

20

25

а) Отримання сполуки 2



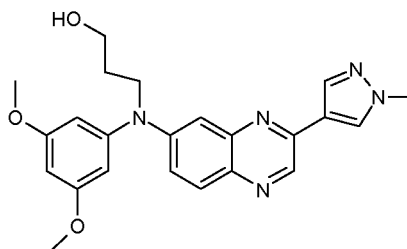
30

Суміш проміжної сполуки 47 (1,50 г; 2,476 ммоль),  $\text{HCl}$  3н (2 мл) в діоксані (25 мл) нагрівали при 70°C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і виливали в крижану воду. Додавали EtOAc і суміш підлугували за допомогою водного розчину  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (10%). Органічний шар відділяли, промивали насиченим сольовим розчином, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і розчинник випарювали. Сполуку розтирали в порошок з діетиловим ефіром, фільтрували і сушили у вакуумі з отриманням 0,790 г (81%) сполуки 2. Т. пл.=169°C (DSC).

Приклад В2

35

а) Отримання сполуки 3



Тетрабутиламонійфторид (14,6 мл, 14,6 ммоль) додавали по краплях до розчину проміжної сполуки 11 (6,5 г, 12,2 ммоль) в ТГФ (100 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш

перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш виливали в крижану воду і додавали EtOAc. Суміш підлюговували за допомогою водного розчину  $K_2CO_3$  (10%) і органічний шар відділяли, промивали насиченим сольовим розчином, сушили ( $MgSO_4$ ), фільтрували і розчинник випарювали досуха з отриманням 7,8 г неочищеного сполука, яке очищали

хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH, 20-45 мкм, 450 г MATREX; рухома фаза 0,1%  $NH_4OH$ , 97% DCM, 3% MeOH). Чисті фракції збирали і упарювали з отриманням 4,9 г (96%) сполуки 3. Сполуки кристалізували з  $Et_2O/CH_3CN$ , осад фільтрували і сушили з отриманням 4,37 г (85%) сполуки 3. Т. пл.=168°C (Kofler).

Сполуку 3 також альтернативно отримували з використанням наступної процедури.

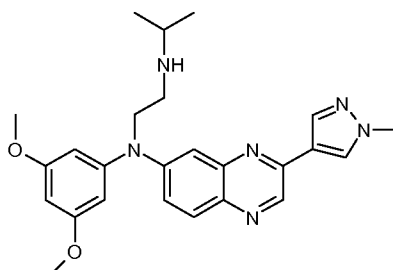
Проміжну сполуку 11 (167,2 г; 313 ммоль) додавали до суміші оцтової кислоти (846 мл), ТГФ (282 мл) і води (282 мл) і суміш перемішували при 50°C протягом 18 годин і упарювали досуха. Неочищену сполуку 3 використовували без додаткового очищення для отримання проміжної сполуки 17a.

Сполуку 3 також альтернативно отримували з використанням наступної процедури B2b.

b)  $HCl/i-PrOH$  (11,3 мл; 56,5 ммоль) додавали по краплях до розчину проміжної сполуки 18 (8,5 г; 16,87 ммоль) в  $CH_3OH$  (100 мл) при 10°C і суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. До розчину додавали крижану воду і розчин підлюговували за допомогою  $NH_4OH$ . Продукт екстрагували за допомогою DCM. Органічний шар сушили ( $MgSO_4$ ) і упарювали досуха. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH, 15-40 мкм, 200 г; рухома фаза, 97% DCM, 3%  $CH_3OH$ , 0,1%  $NH_4OH$ ). Чисті фракції збирали і упарювали досуха з отриманням 3,7 г (52%) сполуки 3 і 1,2 г неочищених фракцій. Цю неочищену фракцію очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH, 15-40 мкм, 300 г MERCK; рухома фаза 0,5%  $NH_4OH$ , 97% DCM, 3%  $CH_3OH$ ). Чисті фракції збирали і розчинник випарювали з отриманням 700 мг (10%) сполуки 3.

Приклад B3

Отримання сполуки 4



Суміш проміжної сполуки 10 (8,7 г; 17,99 ммоль) і ізопропіламіну (61,3 мл, 719,68 ммоль) нагрівали при 90°C протягом 3 годин в герметично закритій посудині. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і суміш упарювали досуха. Додавали DCM і воду і органічний шар відділяли, промивали водою, сушили ( $MgSO_4$ ), фільтрували і розчинник випарювали. Залишок (8 г) кристалізували з  $Et_2O/CH_3CN$ , фільтрували і сушили в умовах вакууму при 60°C з отриманням 6,68 г (83%) сполуки 4. Т. пл.=142°C (DSC).

Сполуку 4 альтернативно отримували з використанням наступної процедури.

Суміш проміжної сполуки 10 (322 г; 666 ммоль) і 2-пропанаміну (196,8 г; 3,3 моль) в ацетонітрилі (2,66 л) нагрівали при 100°C в герметично закритій посудині протягом 18 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували до ~30% початкового об'єму. Додавали воду (1,5 л), 2-метилтетрагідрофуран (2,5 л) і  $NaHCO_3$  (50 г). Шари розділяли, органічний шар промивали розчином 50 г  $NaHCO_3$  у воді (1 л), сушили ( $MgSO_4$ ), фільтрували на силікагелі і упарювали досуха. Залишок кристалізували з 2-пропанолу. Осад відфільтровували, сушили у вакуумі з отриманням 257,2 г (86,5%) сполуки 4.

Сполуку 4 альтернативно отримували з використанням наступної процедури.

Проміжну сполуку 3 (20,0 г; 55,3 ммоль), потім тетра-N-бутиламонійбромід (9,06 г; 27,7 ммоль) додавали при 2°C в інертній атмосфері до розчину гідроксиду калію (46,6 г; 830 ммоль) в ТГФ (387 мл) і воді (6 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин перед додаванням по порціях N-(2-хлоретил)-2-пропанаміну  $HCl$  (CAS[6306-61-2]) і потім при 50°C до повного перетворення. Додавали воду, шари розділяли і органічний шар концентрували, здійснювали поглинання в DCM/вода, нейтралізували за допомогою  $HCl$  до нейтрального pH. Органічний шар промивали водою, сушили ( $MgSO_4$ ), фільтрували і упарювали досуха з отриманням 26,6 г сполуки 4.

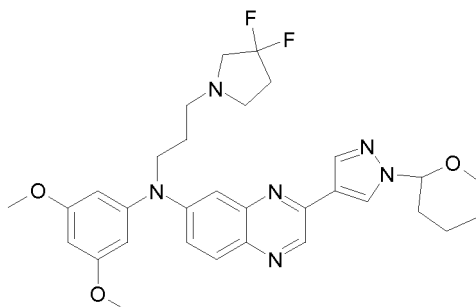
Сполуку 4 у вигляді солі  $HCl$  (.1  $HCl$ ) отримували з використанням наступної процедури.

До перемішуваної суміші 2-метилтетрагідрофурану (1,5 л) і КОН (140 г, 250 ммоль) додавали воду (30 мл). Потім додавали проміжну сполуку 3 (60 г, 166 ммоль) і тетрабутиламонійбромід (13,4 г, 41 ммоль) і суміш нагрівали при 50°C протягом 1 години при перемішуванні. Потім додавали N-(2-хлоретил)-2-пропанамін HCl (CAS[6306-61-2]) (48 г, 299 ммоль) в 1 порцію. Суміш перемішували протягом 18 годин при 50°C. Після завершення перетворення до реакційної суміші додавали воду (600 мл). Шари розділяли і органічний шар концентрували. Залишок розчиняли в 2-пропанолі (120 мл) і додавали HCl в 2-пропанолі при 60°C. Після охолодження HCl-сіль виділяли фільтруванням. Після сушіння при 50°C у вакуумній сушильній печі HCl-сіль отримували з 83% виходом (сполука 4a).

До 51,69 г (107 ммоль) HCl солі з попередньої стадії додавали воду (258 мл) і DCM (258 мл). pH реакційної суміші доводили з використанням гідроксиду амонію (17,25 мл) до pH=9,5. Шари розділяли і органічний шар концентрували. Залишок кристалізували з 2-пропанолу (258 мл). Після сушіння при 50°C в умовах вакууму сполуку 4 отримували з виходом 91% (43,4 г).

Приклад В3А

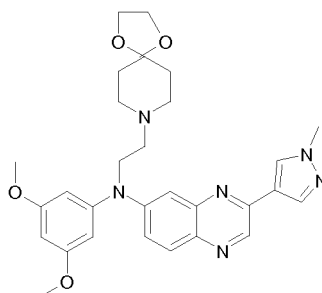
Отримання сполуки 6



Проміжну сполуку 48 (7,2 г; 12,7 ммоль), гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (7,3 г; 50,7 ммоль), карбонат натрію (6,72 г; 63,42 ммоль), йодид калію (2,1 г; 12,7 ммоль) в 1-бутанолі (220 мл) нагрівали до 90°C протягом 15 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури і виливали в H<sub>2</sub>O/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> і екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і упарювали досуха. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH, 35-40 мкм, Grace Resolv; рухома фаза: градієнт від 100% DCM до 95% DCM, 5% MeOH, 0,1% NH<sub>4</sub>OH). Фракцію, що містить бажаний продукт, збирали і розчинник випарювали з отриманням 3,2 г (44%) сполуки 6.

Приклад В3В

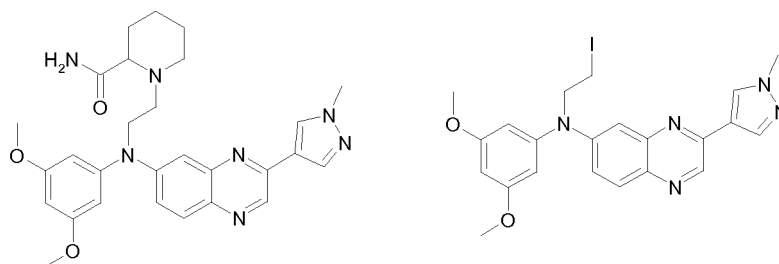
Отримання сполуки 580



Суміш проміжної сполуки 10 (2,8 г; 5,8 ммоль) і 1,4-діокса-8-азаспіро[4-5]декану (1,5 г; 18 ммоль) в 1-метил-2-піролідіноні (10 мл) в герметично закритій пробірці нагрівали при 140°C з використанням одного одномодового мікрохвильового випромінювача (Biotage Initiator EXP 60) протягом 1 години. Реакційну суміш упарювали досуха. Неочищений продукт (6 г) очищали хроматографією на силікагелі (15-40 мкм 300 г; рухома фаза 0,2% NH<sub>4</sub>OH, 95% DCM, 5% MeOH). Чисті фракції збирали і розчинник випарювали досуха з отриманням 1,9 г (61%) сполуки 580.

Приклад В3С

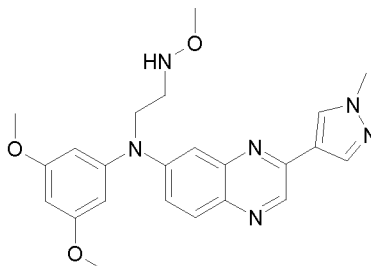
Отримання сполуки 666 і 665



Суміш проміжної сполуки 10 (0,3 г; 0,6 ммоль), 2-піперидин-2-карбоксаміду (0,32 г; 2,5 ммоль), йодиду калію (0,1 г; 0,6 ммоль) і карбонату натрію (0,41 г; 4,4 ммоль) в 1-бутанолі (12 мл) перемішували при 85°C протягом 4 днів. Реакційну суміш виливали в крижану воду і додавали EtOAc. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і упарювали досуха. Залишок (0,33 г) очищали за допомогою препаративної РХ на (нестандартний, SiOH 15-40 мкм, 30 г, рухомій фазі: градієнт від 0,1% NH<sub>4</sub>OH, 98% DCM, 2% MeOH до 0,1% NH<sub>4</sub>OH, 96% DCM, 4% MeOH). Чисті фракції збирали і розчинник випарювали. Перший продукт (0,1 г) кристалізували з діетилового ефіру. Осад фільтрували і сушили з отриманням 0,081 г (25%) сполуки 665. Т. пл.: 206°C (Kofler). Другий продукт (0,1 г) кристалізували з діетилового ефіру. Осад фільтрували і сушили з отриманням 0,082 г (25%) сполуки 666. Т. пл.: 163°C (Kofler).

Приклад В3D

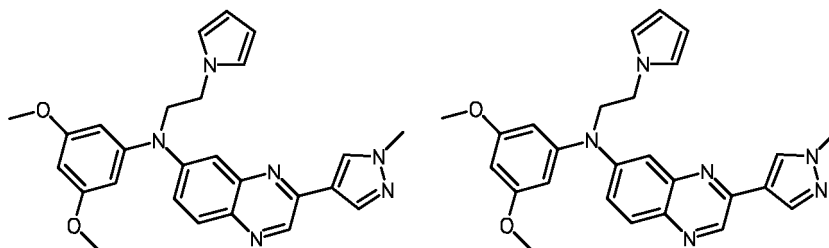
Отримання сполуки 677



Проміжну сполуку 10 (1,3 г; 2,7 ммоль), гідрохлорид метоксиламіну (2,3 г; 26,9 ммоль) в триетиламіні (15 мл; 107,5 ммоль) нагрівали при 90°C протягом 5 годин в герметично закритій пробірці. Реакційну суміш виливали в крижану воду. Органічний шар відділяли і промивали водою, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і розчинник випарювали. Залишок (2 г) очищали хроматографією на силікагелі (SiOH, 15-40 мкм, 300 г; рухома фаза, 96% DCM, 4% i-PrOH). Чисті фракції збирали і концентрували. Залишок (0,38 г) кристалізували з діетилового ефіру. Осад фільтрували і сушили з отриманням 0,32 г (27%) сполуки 677. Т. пл.: 177°C (DSC).

Приклад В3Е

Отримання сполуки 923 (вільна основа) і сполука 886 (HCl сіль)

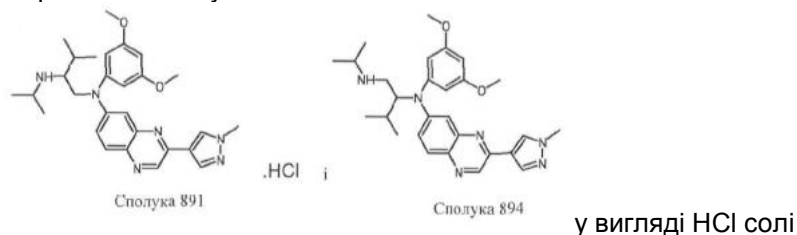


Суміш проміжної сполуки 10 (1,0 г; 2,07 ммоль) і 3-піроліну (628 мкл, 8,3 ммоль) в ацетонітрилі (4 мл) нагрівали при 90°C протягом 90 хвилин в мікрохвильовому пристрої biotage. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і суміш упарювали досуха. Додавали DCM і воду і органічний шар відділяли, промивали водою, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і розчинник випарювали. Залишок хроматографували на силікагелі (5 мкм, рухома фаза: градієнт від NH<sub>4</sub>OH 0,2%, DCM 98%, MeOH 2% до NH<sub>4</sub>OH 0,8%, DCM 92%, MeOH 8%). Отримані в результаті елювання фракції упарювали і залишок розчиняли в DCM і перемішували при кімнатній температурі при продуванні повітрям протягом 24 годин. Розчинник випарювали з отриманням жовтої піноподібної речовини, яку хроматографували на силікагелі (SiOH 10 мкм 60 г, рухома фаза 0,1% NH<sub>4</sub>OH, 98% DCM, 2% MeOH). Фракції, що містять шуканий продукт,

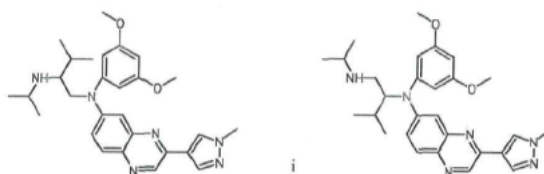
упарювали з отриманням 100 мг (11%) сполуки 923. Цю сполуку перетворювали в HCl сіль в MeOH. Осад відфільтровували, промивали за допомогою MeOH і сушили з отриманням 41 мг (4%) сполуки 886.

Приклад В3F

5 Отримання сполуки 891 і 894



і отримання сполуки 924 і 925



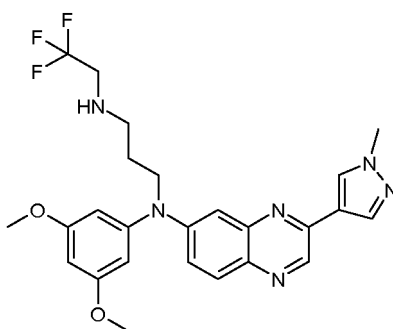
10 Суміш проміжної сполуки 143 (622 мг, 1,2 ммоль) в ізопропіламіні (8,06 мл, 94,6 ммоль) нагрівали при 120°C в герметично закритій посудині протягом 48 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і додавали DCM. Органічний шар промивали водою, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і розчинник випарювали з отриманням жовтого масла. Цей залишок очищали хроматографією на силікагелі (5 мкм, рухома фаза: градієнт від 100% DCM до 0,7% NH<sub>4</sub>OH, 93% DCM, 7% MeOH). Фракції, що містять шуканий продукт, збирали і

15 упарювали з отриманням 33 мг (6%) сполуки 924 і 40 мг (7%) сполуки 925. Сполуку 924 перетворювали в HCl сіль в MeOH. Осад відфільтровували, промивали за допомогою Et<sub>2</sub>O і сушили з отриманням 25 мг (4%) сполуки 891. Сполуку 925 перетворювали в HCl сіль в MeOH. Розчинник випарювали, залишок розтирали в порошок в Et<sub>2</sub>O, відфільтровували, промивали за допомогою Et<sub>2</sub>O і сушили з отриманням 51 мг (7%) залишку. Цю фракцію брали для поглинання

20 в MeOH і перемішували протягом 10 хвилин при кімнатній температурі. Розчинник випарювали досуха. Продукт розтирали в порошок і сушили, з отриманням 24 мг (3%) сполуки 894.

Приклад В4

а) Отримання сполуки 5



25 Розчин проміжної сполуки 17а (0,2 г; 0,402 ммоль) в 2,2,2-трифторетиламіні (2 мл; 25 ммоль) нагрівали при 90°C в герметично закритій пробірці протягом 12 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і виливали в крижану воду. Додавали EtOAc і органічний шар відділяли, промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і розчинник випарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі

30 (Spherical SiOH, 10 мкм, 60 г PharmPrep MERCK; рухома фаза 98% DCM, 2% CH<sub>3</sub>OH). Чисті фракції збирали і розчинник випарювали. Залишок (0,14 г, 69%) кристалізували з суміші DIPE/діетиловий ефір/пентан (1/1/1). Осад фільтрували і сушили у вакуумі, з отриманням 0,134 г (67%) сполуки 5, Т. пл.=126°C (DSC).

Сполуку 5 також альтернативно отримували з використанням наступної процедури В4b.

35 б) 3М HCl (60 мл) додавали до розчину проміжної сполуки 17 (9,49 ммоль; 5,7 г) в CH<sub>3</sub>OH (120 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали при 60°C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли за допомогою DCM і виливали на крижаний розчин K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10%). Суміш перемішували протягом 30 хвилин і

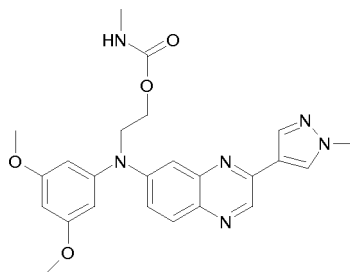
органічний шар декантували, промивали водою, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і упарювали досуха. Залишок очищали за допомогою ВЕРХ. Залишок (5,3 г) очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний  $\text{SiOH}$ , 15-40 мкм, 300 р MERCK; рухома фаза 0,1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , 98% DCM, 2%  $\text{CH}_3\text{OH}$ ). Чисті фракції збирали і упарювали досуха. Маслянистий залишок (3,93 г, 83%) кристалізували з суміші DiPE/діетиловий ефір/ $\text{CH}_3\text{CN}$ . Осад відфільтровували і сушили, з отриманням 3,7 г (78%) сполуки 5.

Сполуку 5 також альтернативно отримували з використанням наступної процедури.

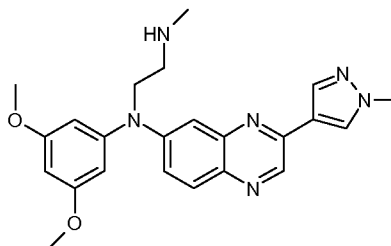
Суміш проміжної сполуки 17 (268,5 г; 447 моль) і трифтороцтової кислоти (0,5 л) в DCM (2,24 л) перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин і потім при  $50^\circ\text{C}$  протягом 1 години. Реакційну суміш упарювали досуха, здійснювали поглинання в толуол (0,3 л) і упарювали знов. Залишок розчиняли в DCM (3 л) і воді (2 л) і рН доводили до нейтрального значення за допомогою аміаку. Шари розділяли, водний шар екстрагували за допомогою DCM (0,3 л) і органічні шари об'єднували і упарювали досуха. Залишок розчиняли в EtOAc (1,5 л) і перемішували протягом 1 години із сумішшю силікагелю (275 г). Силікагель відфільтровували, промивали за допомогою EtOAc і фільтрат упарювали досуха з отриманням 226 г сполуки 5. Цю сполуку кристалізували з 2-пропанолу, фільтрували і сушили з отриманням 180,8 г (80%) сполуки 5.

Приклад В4А

Отримання сполуки 7



і сполуки 8

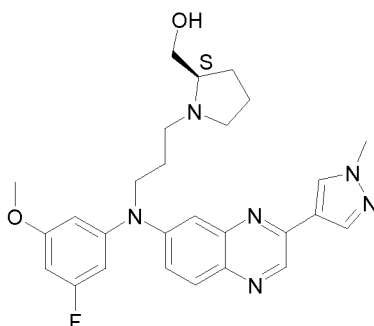


Розчин метиламіну в абсолютному етиловому спирті (5,15 мл, 33% мас/мас, 41,4 ммоль) додавали по краплях до суспензії проміжної сполуки 10 (2 г, 4,1 ммоль),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2,86 г, 20,7 ммоль) в безводному  $\text{CH}_3\text{CN}$  (40 мл) при кімнатній температурі. Суміш нагрівали при  $80^\circ\text{C}$  протягом ночі в герметично закритій посудині. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і виливали в крижану воду. Додавали EtOAc і органічний шар відділяли, промивали насиченим сольовим розчином, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і розчинник випарювали. Залишок (1,85 г) очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний  $\text{SiOH}$ , 15-40 мкм, 300 г MERCK; рухома фаза: градієнт від 0,1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , 95% DCM, 5% MeOH до 0,1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , 90% DCM, 10% MeOH). Шукані фракції збирали і розчинники випаровували з отриманням 0,30 г Фракції I (15%) і 1,25 г Фракції II (72%). Фракцію I кристалізували з діетилового ефіру, фільтрували і сушили у вакуумі з отриманням 0,240 г (12%) сполуки 7. Т. пл.= $160-162^\circ\text{C}$ . Фракцію II брали для поглинання в DCM і водному розчині  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (10%). Суміш перемішували протягом 1 години, потім органічний шар відділяли, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і розчинник випарювали. Продукт кристалізували з діетилового ефіру/ $\text{CH}_3\text{CN}$ , фільтрували і сушили в умовах вакууму при  $60^\circ\text{C}$  з отриманням 1,05 г (59%) сполуки 8. Т. пл.= $180-182^\circ\text{C}$  (Kofler).

Приклад В4В

Отримання сполуки 679

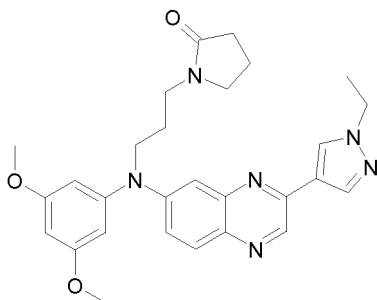




Суміш проміжної сполуки 3-((3-(4-фтор-5-метоксифеніл)[3-(1-метил-1H-піразол-4-іл)хіноксалін-6-іл]аміно}пропілметансульфонату, отриманого відповідно до А3 (0,35 г; 0,72 ммоль), (S)-(+)-2-піролідинметанолу (0,1 мл; 1 ммоль) і триетиламіну (0,4 мл; 2,9 ммоль) в 1-метил-2-піролідиноні (1 мл) нагрівали при 140°C протягом декількох днів в герметично закритій пробірці. Реакційну суміш виливали в крижану воду і додавали EtOAc. Органічний шар відділяли і промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і розчинник випарювали. Залишок (0,12 г) очищали хроматографією на силікагелі (SiOH 5 мкм; рухома фаза: градієнт від 0,52% NH<sub>4</sub>OH, 98% DCM, 2% MeOH до 0,8% NH<sub>4</sub>OH, 92% DCM, 8% MeOH). Чисті фракції збирали і концентрували з отриманням 0,031 г (9%) сполуки 679

Приклад В4С

Отримання сполуки 694

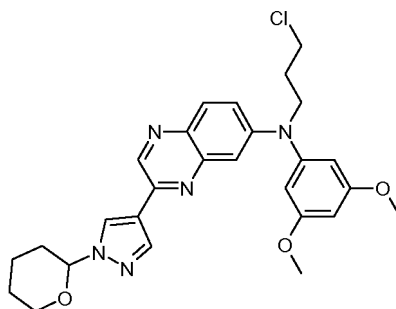


у вигляді HCl солі

NaH (0,24 г; 5,9 ммоль) додавали по порціях до 2-піролідинону (0,46 мл; 5,9 ммоль) в N, N-диметилформаміді (30 мл) при 5°C під потоком N<sub>2</sub>. Реакційну суміш перемішували при 5°C протягом 1 години, потім додавали проміжну сполуку, отриману відповідно до А5 (1 г; 2 ммоль), при 5°C під потоком N<sub>2</sub>. Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури і перемішували протягом 18 годин. Реакційну суміш виливали в крижану воду. Осад фільтрували, промивали водою. Органічний шар відділяли і промивали водою, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і розчинник випарювали. Залишок (0,8 г) очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH, 15-40 мкм, 300 г; рухома фаза 0,1% NH<sub>4</sub>OH, 97% DCM, 3% MeOH). Чисті фракції збирали і концентрували. Залишок розчиняли в ізопропіловому спирті і перемішували при 0°C, потім додавали по краплях 0,5 мл 5н розчину HCl в i-PrOH. Додавали діетиловий ефір і розчин перемішували при 0°C протягом 1 години і осад фільтрували і сушили з отриманням 0,33 г (26%) сполуки 694. Т. пл.: 197°C (DSC).

Приклад В5

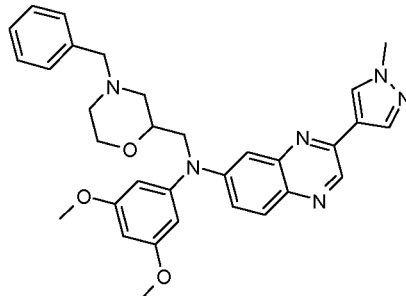
Отримання сполуки 9



NaH (0,556 г; 13,9 ммоль) додавали по порціях до розчину проміжної сполуки 49 (3 г; 6,95 ммоль) в DMF (85 мл) при 5°C в атмосфері N<sub>2</sub>. Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин. Додавали по краплях 1-бром-3-хлорпропан (2 мл; 20,9 ммоль) і суміш перемішували

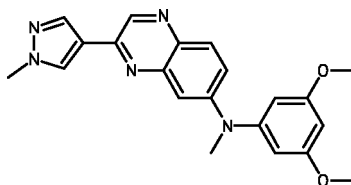
протягом 15 годин при кімнатній температурі, потім виливали в  $\text{H}_2\text{O}/\text{K}_2\text{CO}_3$  і екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і упарювали досуха. Отриманий залишок очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH 15-40 мкм, 90 г MERCK; рухома фаза: градієнт від 100% DCM до 97% DCM, 3% MeOH, 0,1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ).  
 5 Фракції, що містять шуканий продукт, збирали і розчинник випарювали, з отриманням 2,94 г (86%) сполуки 9.

а) Отримання сполуки 10



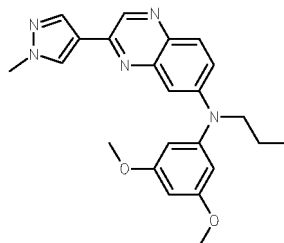
NaH (925 мг, 23,1 ммоль) додавали по порціях до розчину проміжної сполуки 3 (4,18 г, 11,6 ммоль) в DMF (52 мл) при 5°C. Суміш перемішували при 5°C протягом 30 хвилин, потім додавали розчин 4-(фенілметил)-2-морфолінметанол 2-метансульфонату (4,95 г, 17,3 ммоль) в DMF (13,5 мл). Реакційну суміш нагрівали при 60°C протягом 18 годин. Суміш виливали у воду і продукт екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і упарювали. Отриманий залишок очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH, 15-40 мкм, 300 г MERCK; рухома фаза 0,1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , 97% DCM, 3% MeOH). Фракцію, що містить бажаний продукт, збирали і розчинник випарювали, з отриманням 2,74 г (43%, чистота 90%) жовтої піноподібної речовини. Зразок (440 мг) очищали за допомогою ахіральної надкритичної рідинної хроматографії (AMiHO 6 мкм 150×21,2 мм; рухома фаза, 0,3% 2-пропіламіну, 20% MeOH, 80%  $\text{CO}_2$ ). Фракцію, що містить бажаний продукт, збирали і розчинник випарювали з отриманням 356 мг залишку, який кристалізували за допомогою суміші DCM/ацетон/діетиловий ефір. Осад відфільтровували і сушили з отриманням 188 мг сполуки 10. Т. пл.=134°C (Kofler).

b-1) Отримання сполуки 11



До розчину проміжної сполуки 3 (67 мг, 0,18 ммоль) в тетрагідрофурані (4 мл) додавали NaH (12 мг, 0,28 ммоль). Суспензію перемішували при кімнатній температурі аж до повного зникнення пухирців, охолоджували до 0°C і додавали по краплях метилйодид (0,08 мл, 1,3 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, розбавляли за допомогою EtOAc і промивали насиченим сольовим розчином. Органічний шар відділяли, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) і концентрували. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі з отриманням 38 мг (54%) сполуки 11 (жовтий порошок).

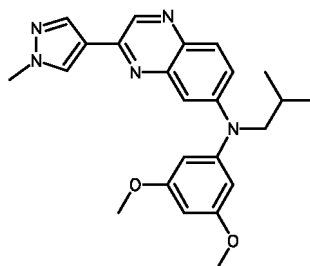
b-2) Отримання сполуки 12



До розчину проміжної сполуки 3 (100 мг, 0,277 ммоль) в тетрагідрофурані (3 мл) додавали гексаметилдисилазид калію (0,5 М в толуолі, 12 мг, 0,831 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин і додавали по краплях пропілбромід (0,30 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі ще протягом

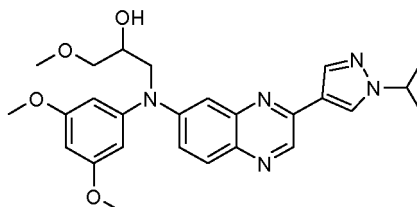
3 годин і розбавляли за допомогою DCM і води. Твердий залишок видаляли фільтруванням, розчиняли в MeOH і об'єднували з іншими органічними екстрактами, сушили (MgSO<sub>4</sub>) і потім концентрували. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі з отриманням 10 мг (9%) сполуки 12 (жовтий порошок).

5 b-3) Отримання сполуки 13



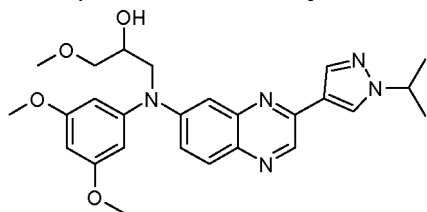
10 Суміш проміжної сполуки 3 (50 мг, 0,139 ммоль), карбонату цезію (226 мг, 0,693 ммоль) і 1-бром-2-метилпропану (95 мг, 0,693 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (1 мл) нагрівали. Реакційну суміш нагрівали в мікрохвильовому пристрої CEM Discovery при 100°C протягом 1 години. Після охолодження реакційну суміш розподіляли між DCM і водою. Органічний шар відділяли і водний шар екстрагували додатковою кількістю DCM. Об'єднані органічні шари сушили (MgSO<sub>4</sub>) і концентрували. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі з отриманням 5 мг (9%) сполуки 13 (жовтий порошок).

Приклад В6



15 Отримання сполуки 14

і сполуки 14a

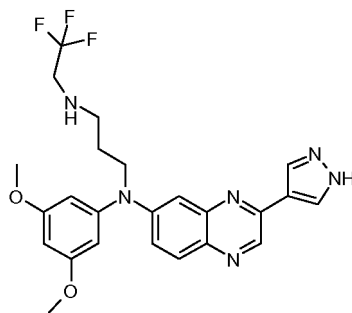


у вигляді HCl солі

20 NaH (513,5 мг, 12,8 ммоль) додавали по порціях до розчину проміжної сполуки 8 (2,5 г, 6,4 ммоль) в DMF (25 мл) при 5°C під потоком N<sub>2</sub>. Реакційну суміш перемішували при 5°C протягом 1 години, потім додавали по краплях гліцидилметиловий ефір (1,1 мл, 12,8 ммоль) при 5°C під потоком N<sub>2</sub>. Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при 5°C, потім давали нагрітися до кімнатної температури. Реакційну суміш перемішували при 80°C протягом 5 годин. Реакційну суміш виливали в крижану воду і додавали EtOAc. Органічний шар відділяли, промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і розчинник випарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH, 15-40 мкм, 300 г MERCK; рухома фаза 0,1% NH<sub>4</sub>OH, 97,5% DCM, 2,5% MeOH). Фракції, що містять шуканий продукт, збирали і розчинник випарювали з отриманням 0,66 г (21,5%) сполуки 14, яку перетворювали в HCl сіль за допомогою HCl/2-пропанолу (5-6н) в MeOH. Суміш упарювали і отриману тверду речовину розтирали в порошок в діетиловому ефірі, фільтрували і сушили з отриманням 0,488 г (15%) сполуки 14a (0,95 екв. HCl) (Т. пл.=110°C, kofler).

30 Приклад В7

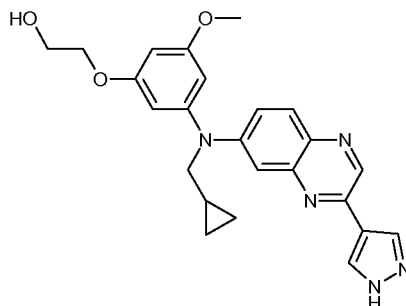
Отримання сполуки 15



HCl 3n (13,5 мл) додавали до розчину проміжної сполуки 50 (2 г, 2,98 ммоль) в CH<sub>3</sub>OH (65 мл) при 5°C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 годин, потім нагрівали при 60°C протягом ночі. Розчин виливали в крижану воду і підлговували за допомогою водного розчину K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10%). Продукт екстрагували за допомогою DCM. Органічний шар промивали водою, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і упарювали досуха. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH, 20-45 мкм, 450 г MATREX; рухома фаза 0,1% NH<sub>4</sub>OH, 96% DCM, 4% MeOH). Шукані фракції збирали і розчинник випарювали. Залишок очищали за допомогою ахіральної надкритичної рідинної хроматографії на (ДІЕТИЛАМІНОПРОПІЛ 5 мкм 150×21,2 мм; рухома фаза 0,3% 2-пропіламіну, 80% CO<sub>2</sub>, 20% MeOH). Шукані фракції збирали і розчинник випарювали. Залишок кристалізували з CH<sub>3</sub>CN/DIPE, осад відфільтровували і сушили з отриманням 760 мг(53%) сполуки 15. Т. пл.=121°C (DSC).

Приклад B8

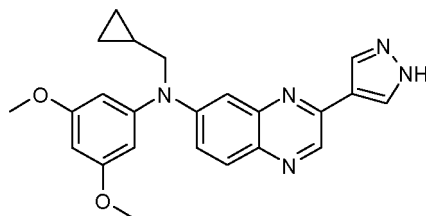
Отримання сполуки 16



HCl/i-PrOH (0,33 мл, 0,0017 моль) додавали по краплях до розчину проміжної сполуки 51 (0,25 г, 0,0004 моль) в CH<sub>3</sub>OH (6 мл) при 10°C. Потім суміш перемішували протягом 3 годин. Розчин концентрували, здійснювали поглинання в крижану воду, підлговували за допомогою NH<sub>4</sub>OH і продукт екстрагували за допомогою DCM. Органічний шар сушили (MgSO<sub>4</sub>) і упарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH, 15-40 мкм 30 г; рухома фаза 1% NH<sub>4</sub>OH, 92% DCM, 8% MeOH). Фракцію, що містить бажаний продукт, збирали і розчинник випарювали з отриманням 138 мг (78%) сполуки 16, Т. пл.=80°C (Kofler).

Приклад B9

а) Отримання сполуки 17



3n розчин HCl (4 мл) додавали по краплях до розчину проміжної сполуки 20 (1,5 г, 3,0 ммоль) в діоксані (20 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали при 70°C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і виливали в крижану воду. Додавали EtOAc і суміш підлговували за допомогою водного розчину K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10%). Органічний шар відділяли, промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і розчинник випарювали. Сполуку кристалізували з діетилового ефіру, фільтрували і сушили в умовах вакууму при 60°C з отриманням 1 г (83%) сполуки 17. Т. пл.=158-160°C (Kofler).

Сполуку 17 також альтернативно отримували з використанням наступної процедури B9b.

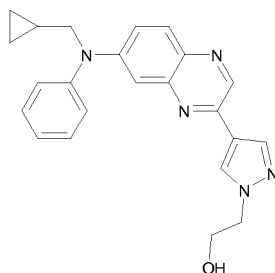
б) В атмосфері  $N_2$ , проміжну сполуку 19 (3,0 г; 8,1 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол (1,9 г; 9,7 ммоль), карбонат натрію 2М (6,1 мл; 12,2 ммоль) в етиленгліколь-диметиловому ефірі (30 мл) дегазували шляхом барботування суміші азотом протягом 10 хвилин. Додавали  $Pd(PPh_3)_4$  (0,75 г; 0,65 ммоль) і суміш нагрівали при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом 15 годин. Залишок виливали в крижану воду і екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар сушили ( $MgSO_4$ ), фільтрували і упарювали досуха. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH, 15-40 мкм, 90 г; рухома фаза: градієнт від 100% DCM до 95% DCM, 5% MeOH, 0,1%  $NH_4OH$ ) 15-40 мкм, 90 г). Чисті фракції збирали і упарювали досуха. Отриманий залишок кристалізували в DIPE, фільтрували і сушили з отриманням 1,66 г (51%) сполуки 17.

Сполуку 17 також альтернативно отримували з використанням наступної процедури B9c.

с) Суміш проміжної сполуки 19 (3,3 г, 8,9 ммоль), 1,1-диметилетилового ефіру 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоної кислоти (3,15 г, 10,7 ммоль), фосфату калію (3,79 г, 17,8 ммоль), дициклогексил(2', 6'-диметокси[1,1'-біфеніл]-2-іл)фосфіну (0,37 г, 0,9 ммоль) в діоксані (60 мл) і  $H_2O$  (6 мл) перемішували при кімнатній температурі під потоком  $N_2$ . Через 10 хвилин додавали по порціях  $Pd_2(dba)_3$  (0,408 г, 0,446 ммоль) при кімнатній температурі і суміш нагрівали при 80°C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і виливали в крижану воду. Додавали EtOAc і суміш фільтрували через шар целіту. Целіт промивали за допомогою EtOAc, потім фільтрат екстрагували за допомогою EtOAc, промивали насиченим сольовим розчином, сушили ( $MgSO_4$ ), фільтрували і розчинник випарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH, 15/40 мкм 30 г MERCK; рухома фаза: градієнт 100% DCM до 97% DCM, 3% MeOH). Фракцію, що містить бажаний продукт, збирали і розчинник випарювали з отриманням 3,30 г (73%) сполуки 17.

Приклад B10

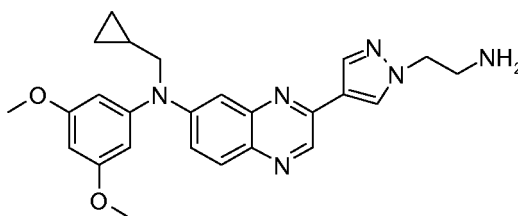
Отримання сполуки 18



При 5°C,  $HCl/i-PrOH$  5/6н (213 мкл; 1,06 ммоль) додавали до розчину проміжної сполуки 23 (250 мг; 0,53 ммоль) в  $CH_3OH$  (5 мл). Реакційну суміш перемішували при 5°C протягом 3 годин. Додавали  $H_2O$  і лід. Додавали водний розчин  $K_2CO_3$  (10%) до досягнення лужного значення pH і продукт екстрагували за допомогою DCM. Органічний шар промивали  $H_2O$ , насиченим сольовим розчином, сушили ( $MgSO_4$ ), фільтрували і розчинник випарювали. Здійснювали поглинання неочищеного продукту в діетиловий ефір, фільтрували і сушили у вакуумі, з отриманням: 64 мг (31%) сполуки 18. Т. пл.=132°C (Kofler).

Приклад B11

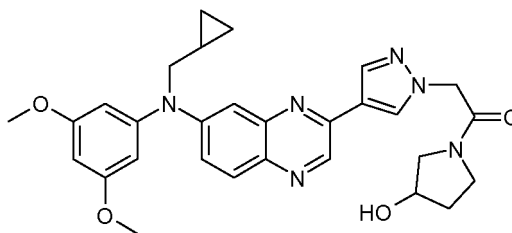
Отримання сполуки 19



Суміш проміжної сполуки 52 (0,99 г, 1,8 ммоль) в  $HCl$  3н (3 мл) і діоксані (17 мл) нагрівали при 70°C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і виливали в крижану воду і додавали EtOAc. Розчин підлугували за допомогою водного розчину  $K_2CO_3$  (10%) і органічний шар відділяли, промивали насиченим сольовим розчином, сушили ( $MgSO_4$ ), фільтрували і розчинник випарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH, 15-40 мкм 30 г MERCK; рухома фаза, градієнт 100% DCM до 98% DCM, 2% MeOH). Чисті фракції збирали і упарювали досуха з отриманням 782 мг(97%) сполуки 19. Т. пл.=130°C (Kolfer).

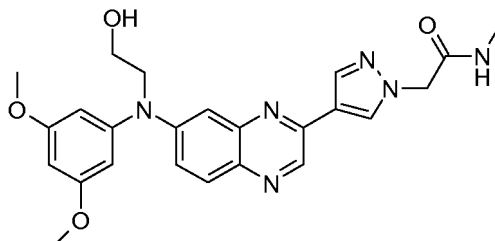
## Приклад В12

## Отримання сполуки 20



Гідрохлорид N3-(етилкарбонімідоїл)-N1, N1-диметил-1,3-пропандіаміну (1:1) (0,12 г, 0,76 ммоль) додавали по порціях до розчину проміжної сполуки 24 (0,23 г, 0,505 ммоль), 3-піролідінолу (0,061 г, 0,76 ммоль), 1-гідроксибензотриазолу (0,1 г, 0,76 ммоль), Et<sub>3</sub>N (0,105 мл, 0,76 ммоль) в DCM (10 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 15 годин. Суміш виливали в H<sub>2</sub>O і екстрагували за допомогою DCM. Органічний шар сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і упарювали досуха. Залишок кристалізували в DIPE, фільтрували і сушили. Фракцію, яка містить продукт, очищали хроматографією на силікагелі (Spherical SiOH, 10 мкм 60 г, PharmPrep MERCK; рухома фаза 0,5% NH<sub>4</sub>OH, 94% DCM, 6% MeOH). Чисті фракції збирали і упарювали досуха. Залишок кристалізували за допомогою DIPE, фільтрували і сушили з отриманням 186 мг (70%) сполуки 20. Т. пл.=203,4°C (DSC).

## а) Отримання сполуки 21

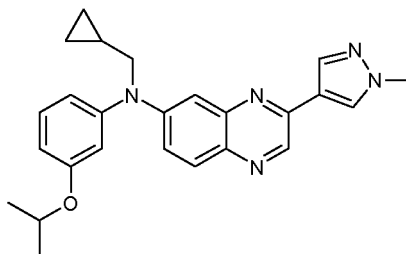


Гідрохлорид N3-(етилкарбонімідоїл)-N1, N1-диметил-1,3-пропандіаміну (1:1) (227 мг; 1,46 ммоль) додавали до суміші проміжної сполуки 53 (550 мг; 0,98 ммоль), гідрохлориду метиламіну (329 мг; 4,88 ммоль), Et<sub>3</sub>N (0,95 мл; 6,83 ммоль), 1-гідроксибензотриазолу (198 мг; 1,46 ммоль) в DCM (40 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 20 годин, потім перемішували протягом 2 днів, виливали в H<sub>2</sub>O і екстрагували за допомогою DCM. Органічний шар сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і упарювали досуха. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH, 15-40 мкм, 30 г MERCK; рухома фаза, градієнт від 100% DCM до 90% DCM, 10% MeOH, 0,1% NH<sub>4</sub>OH). Фракцію, що містить бажаний продукт, збирали і розчинник випарювали з отриманням 76 мг (17%) сполуки 21, яку кристалізували в діетиловому ефірі з отриманням 59 мг (13%) сполуки 21. Т. пл.=204,5°C (DSC).

Сполуку 21 також можна отримати з відповідної -O-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> проміжної сполуки відповідно до процедур, описаних вище, наприклад, в Прикладі В2.

## Приклад В13

## Отримання сполуки 22

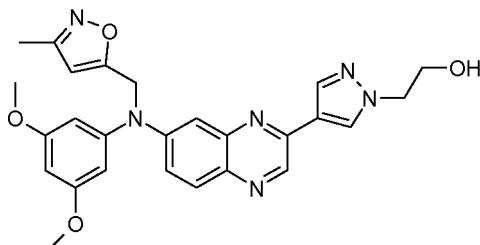


Суміш проміжної сполуки 25 (0,4 г, 1,43 ммоль), 1-бром-3-ізопропоксибензолу (0,46 мл, 2,86 ммоль), трет-бутоксиду натрію (0,032 г, 0,14 ммоль) і 1,1'-[1,1'-бінафталін]-2,2'-ділбіс[1,1-дифенілфосфін] (0,413 г, 4,30 ммоль) в етиленгліколь-диметиловому ефірі (3 мл) дегазували за допомогою N<sub>2</sub> протягом 10 хвилин. Додавали ацетат паладію(II) (47% Pd) (0,032 г, 0,14 ммоль) і суміш нагрівали при 135°C в умовах мікрохвильового опромінення протягом 60 хвилин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, виливали в H<sub>2</sub>O/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> і екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і упарювали досуха. Залишок

- очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH, 15-40 мкм 30 г; рухома фаза, 0,1% NH<sub>4</sub>OH, 99% DCM, 1% MeOH). Чисті фракції збирали і розчинник випарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (X-Bridge-C18 5 мкм 30×150 мм; рухома фаза, градієнт від 40% 0,5% розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> у воді, 60% CH<sub>3</sub>CN до 100% CH<sub>3</sub>CN). Чисті фракції збирали і розчинник випарювали. Залишок (0,187 г) кристалізували з DIPE/пентану (80/20), потім осад фільтрували і сушили у вакуумі з отриманням 0,128 г (22%) сполуки 22. Т. пл.=109°C (DSC).

Приклад В14

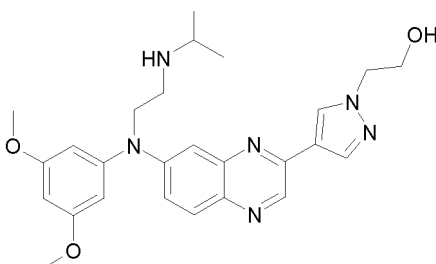
Отримання сполуки 23



- Розчин проміжної сполуки 54 (0,4 г, 0,666 ммоль) і тетрабутиламонійфториду (0,73 мл, 0,73 ммоль) в ТГФ (10 мл) перемішували при 0°C протягом 2 годин. Додавали воду і EtOAc, органічний шар відділяли, промивали водою, потім насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і розчинник випарювали досуха. Залишок (0,4 г) спочатку очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH 15-40 мкм 300 г MERCK; рухома фаза, градієнт від 98% DCM, 2% MeOH до 95% DCM, 5% MeOH). Чисті фракції збирали і розчинник випарювали. Залишок потім очищали за допомогою ахіральної надкритичної рідинної хроматографії на (AMINO 6 мкм 150×21,2 мм; рухома фаза, 0,3% 2-пропіламіну, 80% CO<sub>2</sub>, 20% EtOH). Чисті фракції збирали і розчинник випарювали. Залишок (0,165 г, 51%) кристалізували з DIPE, осад фільтрували і сушили у вакуумі з отриманням 0,150 г (46%) сполуки 23. Т. пл.=134°C (Kofler).

Приклад В14А

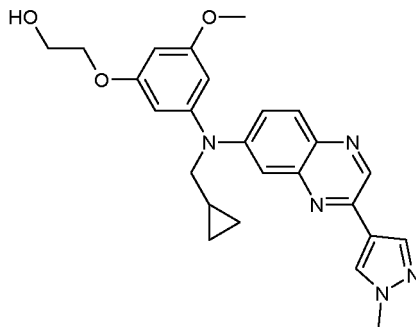
Отримання сполуки 691



- 1М розчин тетрабутиламонійфториду в ТГФ (12,7 мл; 12,7 ммоль) додавали по краплях до розчину проміжної сполуки 691 (5 г; 8,5 ммоль) в ТГФ (50 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Суміш виливали в крижану воду і додавали EtOAc. Суміш підлюговували за допомогою 10% розчину K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> і органічний шар відділяли, промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і розчинник випарювали досуха. Залишок (3,5 г) кристалізували з діетилового ефіру. Осад відфільтровували, сушили у вакуумі з отриманням 3,2 г (80%) сполуки 691 Т. пл.: 99°C (DSC).

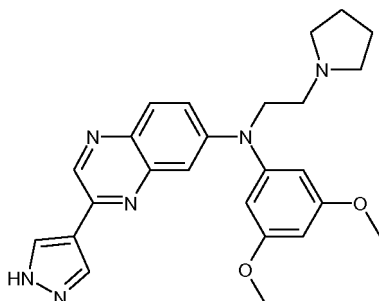
Приклад В15

Отримання сполуки 24



HCl/i-PrOH (276 мкл, 1,38 ммоль) додавали по краплях до розчину проміжної сполуки 55 (183 мг, 0,35 ммоль) в CH<sub>3</sub>OH (2 мл) при 10°C і потім суміш перемішували з виходом 3 годин. Додавали діетиловий ефір і осад фільтрували і сушили з отриманням 126 мг (76%) сполуки 24. Т. пл.=80°C.

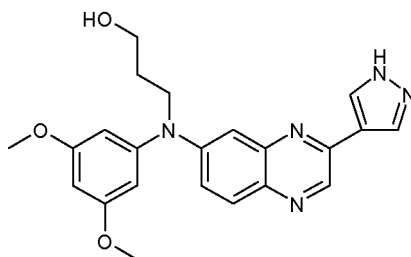
- 5      Приклад В16  
Отримання сполуки 25



у вигляді HCl солі

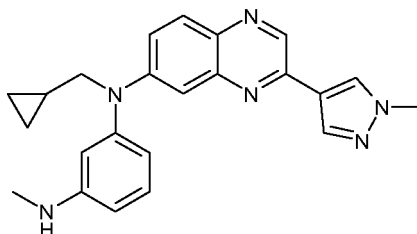
- 10      Суміш проміжної сполуки 16 (1,37 г, 2,5 ммоль) в піролідіні (30 мл) нагрівали при 80°C протягом 3 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури і упарювали досуха. Здійснювали поглинання залишку в DCM і H<sub>2</sub>O. Органічний шар екстрагували за допомогою DCM, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і упарювали досуха. Залишок (3 г) очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH, 15-40 мкм, 90 г MERCK; рухома фаза, градієнт від 98% DCM, 2% MeOH до 95% DCM, 5% MeOH). Чисті фракції збирали і розчинник випарювали з отриманням вільної основи. Залишок розчиняли в i-PrOH, потім додавали по краплях 1,04 мл HCl 5н/i-PrOH (4 екв.) при 5°C. Сіль фільтрували, промивали за допомогою DIPE і сушили в умовах вакууму при 60°C з отриманням 0,53 г (40%) сполуки 25. Т. пл.=259°C (DSC).

- 15      Приклад В17  
Отримання сполуки 26



- 20      Зн розчин HCl (2 мл) додавали по краплях до розчину проміжної сполуки 56 (0,3 г, 0,484 ммоль) в діоксані (8 мл). Розчин нагрівали при 70°C протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і виливали в крижану воду. Додавали EtOAc і суміш підлюговували за допомогою водного розчину K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10%). Органічний шар відділяли, промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і розчинник випарювали. Залишок (0,19 г) кристалізували з DIPE/CH<sub>3</sub>CN. Осад фільтрували і сушили у вакуумі з отриманням 0,112 г (56%) сполуки 26. Т. пл.=202°C (DSC).

- 25      Приклад В18  
Отримання сполуки 27

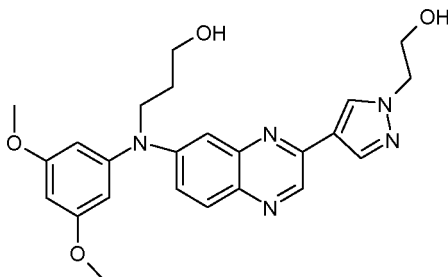


- 30      Проміжну сполуку 57 (0,425 г; 0,88 ммоль), 3н розчин HCl (3 мл) і діоксан (8 мл) нагрівали до 60°C протягом ночі. Суміш охолоджували до кімнатної температури, виливали в H<sub>2</sub>O і підлюговували за допомогою K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Продукт екстрагували за допомогою EtOAc, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і упарювали досуха з отриманням 322 мг (95%) сполуки 27. Т. пл.=178°C (DSC).

- 35      Приклад В19



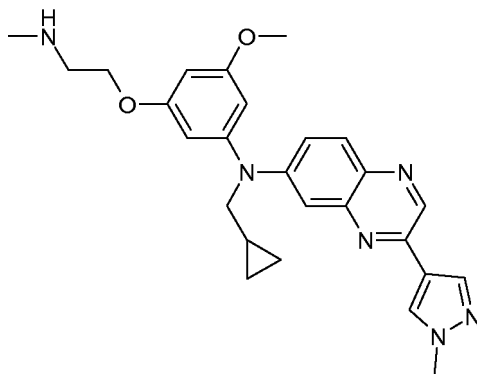
## Отримання сполуки 28



- Суміш проміжної сполуки 58 (0,3 г, 0,486 ммоль) і іоно-обмінної смоли amberlyst 15 (0,03 г) в MeOH (8 мл) перемішували при 45°C протягом 3 годин. Смолу фільтрували. Фільтрат виливали у воду і підлюговували за допомогою водного розчину  $K_2CO_3$  (10%). Додавали EtOAc. Органічний шар відділяли, промивали насиченим сольовим розчином, сушили ( $MgSO_4$ ), фільтрували і розчинник випарювали. Залишок (0,2 г) очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH, 15-40 мкм, 30 г MERCK; рухома фаза, градієнт від 98% DCM, 2% MeOH до 95% DCM, 5% MeOH). Чисті фракції збирали і розчинник випарювали. Залишок (0,18 г) кристалізували з DIPE/CH<sub>3</sub>CN (80/20). Осад відфільтровували і сушили у вакуумі з отриманням 0,114 г (52%) сполуки 28. Т. пл.=142°C (DSC).

Приклад В20

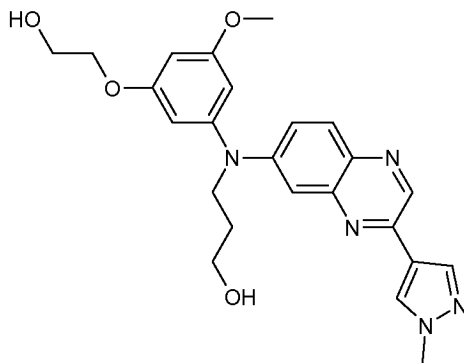
## Отримання сполуки 29



- 2М розчин метиламіну в ТГФ (4,8 мл, 0,0097 моль) додавали до розчину проміжної сполуки 26 (0,14 г, 0,0003 моль) і  $K_2CO_3$  (0,1 г, 0,0007 моль) в ТГФ (5 мл). Розчин нагрівали до 100°C в герметично закритій пробірці протягом 24 годин, потім охолоджували до кімнатної температури і виливали в H<sub>2</sub>O/NaCl. Суміш екстрагували за допомогою DCM. Органічний шар сушили ( $MgSO_4$ ), фільтрували і упарювали досуха. Залишок очищали хроматографією (Нестандартний SiOH, 15-40 мкм, 30 г; рухома фаза, 95% DCM - 5% MeOH - 0,1% NH<sub>4</sub>OH). Фракції, що містять продукт, збирали і розчинник випарювали з отриманням 103 мг (86%) сполуки 29. Т. пл.=80°C (Kofler).

Приклад В21

## Отримання сполуки 30



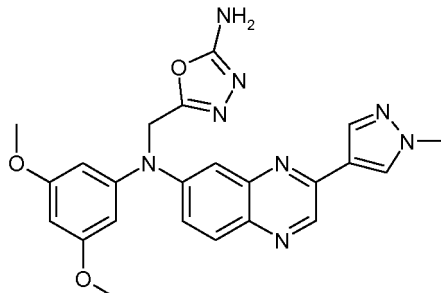
25

HCl/i-PrOH (0,4 мл, 0,002 моль) додавали по краплях до розчину проміжної сполуки 59 (0,31 г, 0,0005 моль) в CH<sub>3</sub>OH (5 мл) при 10°C і суміш перемішували протягом 2 годин. Розчин упарювали досуха, потім здійснювали поглинання залишку в крижану воду, суміш

- підлюговували за допомогою  $\text{NH}_4\text{OH}$  і продукт екстрагували за допомогою DCM. Органічний шар сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) і упарювали досуха. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (Sunfire Silica 5 мкм 150×30,0 мм); рухома фаза, градієнт від 0,2%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , 98% DCM, 2% MeOH до 1,1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , 89% DCM, 11% MeOH). Фракції, що містять продукт, збирали і розчинник випарювали з отриманням 106 мг (47%) сполуки 30. Т. пл.=80°C (Kofler).

Приклад B22

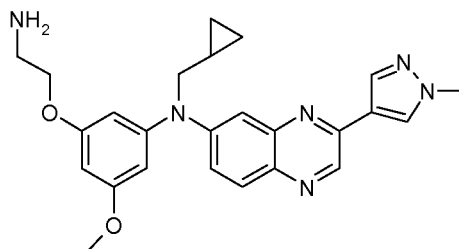
Отримання сполуки 31



- До проміжної сполуки 28 (0,4 г, 0,92 ммоль) в діоксані (8 мл) додавали ціаногенбромід (0,099 г, 0,93 ммоль) при кімнатній температурі. Потім додавали гідрокарбонат натрію (0,0775 г, 0,92 ммоль) в  $\text{H}_2\text{O}$  (дистильована, 4,8 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Суміш екстрагували за допомогою EtOAc і сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і упарювали досуха. Здійснювали поглинання залишку в діетиловий ефір, фільтрували і сушили з отриманням 0,42 г (99%) сполуки 31. Т. пл.=254°C (Kofler).

15 Приклад B23

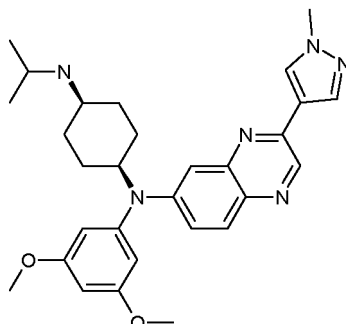
Отримання сполуки 32



- Гідразин моногідрат (81 мкл, 2,58 ммоль) додавали до розчину проміжної сполуки 27 (0,21 г, 0,37 ммоль) в EtOH (10 мл). Суміш нагрівали при 80°C протягом 5 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, упарювали і залишок виливали у воду. Водний шар екстрагували за допомогою DCM, промивали насиченим сольовим розчином, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і упарювали досуха. Залишок очищали хроматографією (Нестандартний  $\text{SiOH}$ , 15-40 мкм, 10 г; рухома фаза, 95% DCM - 5% MeOH - 0,5%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ). Чисті фракції збирали і розчинник випарювали з отриманням 97 мг (59%) сполуки 32, Т. пл.=80°C (Kofler).

25 Приклад B24

Отримання сполуки 33

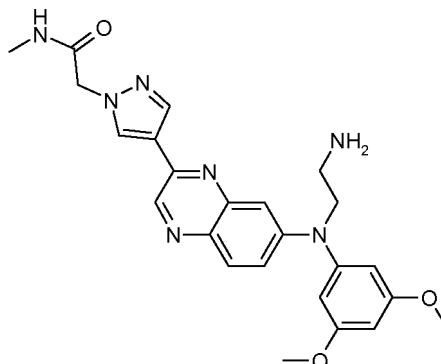


- Проміжну сполуку 31 (270 мг, 0,59 ммоль), триацетатогідроборат натрію (312 мг, 1,475 ммоль) і ізопропіламін (100 мкл, 1,2 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (6 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Додавали ізопропіламін (500 мкл, 5,8 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин, потім додавали триацетатогідроборат натрію (312 мг, 1,5 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 24 годин. Додавали 10% водний розчин  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Реакційну суміш екстрагували два рази за

допомогою DCM, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і упарювали. Залишок (437 мг) очищали хроматографією на силікагелі (Sunfire Silica 5 мкм 150×30,0 мм; рухома фаза, градієнт від 0,2%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , 98% DCM, 2% MeOH до 0,8%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , 92% DCM, 8% MeOH). Фракцію, що містить бажаний продукт, збирали і розчинник випарювали з отриманням 113 мг сполуки 33 (cis).

5 Приклад B25

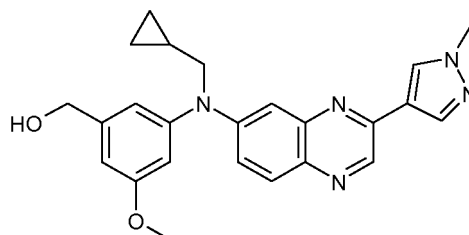
Отримання сполуки 34



Проміжну сполуку 29 (0,5 г, 0,8 ммоль) і 40% розчин метиламіну в  $\text{H}_2\text{O}$  (28 мл, 0,33 моль) нагрівали в діоксані (20 мл) при  $120^\circ\text{C}$  в герметично закритій пробірці протягом 5 годин. Розчин охолоджували і упарювали досуха. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (Sunfire Silica 5 мкм 150×30,0 мм; рухома фаза, градієнт від 0,2%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , 98% DCM, 2% MeOH до 1,4%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , 86% DCM, 14% MeOH). Чисті фракції збирали і розчинник випарювали. Продукт кристалізували за допомогою діетилового ефіру. Осад фільтрували і сушили з отриманням 118 мг (31%) сполуки 34, Т. пл.= $174^\circ\text{C}$  (DSC).

15 Приклад B26

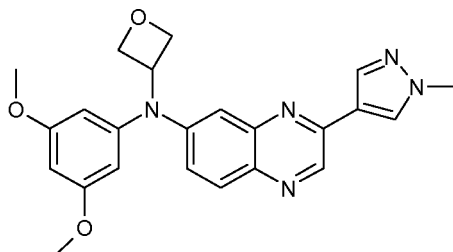
Отримання сполуки 35



До суміші проміжної сполуки 60 (268 мг, 0,51 ммоль) додавали ТГФ (20 мл) з подальшим доданням тетрабутиламонійфториду (2,53 мл, розчин 1М в ТГФ; 2,53 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрували. Додавали EtOAc і  $\text{H}_2\text{O}$  і дві фази розділяли. Органічну фазу сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і концентрували. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (Hyperprep C18 HS BDS 100A 8 мкм (Shandon); рухома фаза, градієнт від 90% 0,25%-го розчину бікарбонату амонію у воді, 10%  $\text{CH}_3\text{CN}$  до 100%  $\text{CH}_3\text{CN}$ ). Фракції, що містять продукт, збирали і розчинник випарювали. Залишок розчиняли в  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  і ліофілізували з отриманням 55 мг сполуки 35.

25 Приклад B27

Отримання сполуки 36

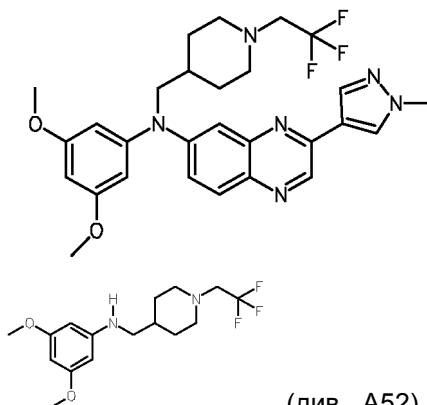


Суміш 7-бром-2-(1-метил-1H-піразол-4-іл)хіноксаліну (521 мг, 1,8 ммоль), проміжної сполуки 38 (377 мг, 1,8 ммоль), трет-бутоксиду натрію (520 мг, 5,4 моль) в діоксані (10 мл) дегазували при кімнатній температурі під потоком  $\text{N}_2$ . Через 10 хвилин додавали по порціях ацетат паладію(II) (47% Pd) (20 мг, 0,09 ммоль) і 1,1'-[1,1'-бінафталін]-2,2'-діілбіс[1,1-дифенілфосфін] (56 мг, 0,09 ммоль) при кімнатній температурі під потоком  $\text{N}_2$ . Реакційну суміш нагрівали при

90°C протягом ночі, потім охолоджували до кімнатної температури і розподіляли між водою і DCM. Органічний шар сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і концентрували. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний  $\text{SiOH}$ , 15-40 мкм, 30 г рухома фаза, 98% DCM, 2% MeOH). Фракції, що містять продукт, збирали і розчинник випарювали. Залишок знов  
 5 очищали за допомогою ахіральної надкритичної рідинної хроматографії на (2 ЕТИЛПІРИДИН 6 мкм 150×21,2 мм; рухома фаза, 0,3% 2-пропіламіну, 15% MeOH, 85%  $\text{CO}_2$ ). Фракції, що містять продукт, збирали і розчинник випарювали. Здійснювали поглинання залишку в діетиловий ефір, фільтрували і сушили з отриманням 0,209 г (27%) сполуки 36. Т. пл.=164°C (kofler).

Приклад В27А

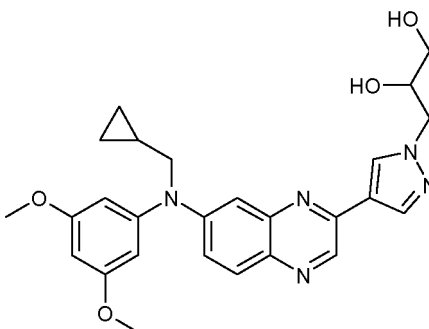
10 Отримання сполуки 920



Суміш проміжної сполуки (див. А52) (0,5 г; 1,5 ммоль), проміжної сполуки 2 (0,36 г; 1,3 ммоль) і трет-бутоксиду натрію (0,36 г; 1,3 ммоль) в безводному діоксані (40 мл) дегазували при кімнатній температурі під потоком  $\text{N}_2$ . Через 10 хвилин додавали 2-дициклогексилфосфіно-2'-(N, N-диметиламіно)біфеніл (50 мг; 0,13 ммоль) і тріс(добензилиденацетон)дипаладій(0) (115 мг; 0,13 ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 100°C протягом 4 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, виливали в суміш води і насиченого сольового розчину, фільтрували через шар целіту®, екстрагували за допомогою EtOAc, промивали водою, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і упарювали досуха з отриманням 1,1 г залишку. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (5 мкм, рухома фаза: градієнт від 71% гептану, 1% MeOH, 28% AcOEt до 20% MeOH, 80% AcOEt). Шукані фракції збирали і упарювали з отриманням 240 мг залишку. Здійснювали поглинання залишку в  $\text{Et}_2\text{O}$ , фільтрували і сушили з отриманням 144 мг сполуки 920, Т. пл.=123°C (DSC).

Приклад В28

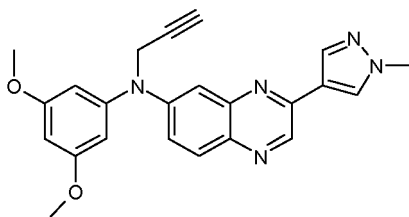
25 Отримання сполуки 37



При 0°C, перманганат калію (0,117 г, 0,738 ммоль) додавали до розчину сполуки 51 (0,326 г, 0,738 ммоль) в ацетоні (10 мл) і  $\text{H}_2\text{O}$  (2,5 мл). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і потім виливали в крижану воду. Додавали DCM і суміш фільтрували через шар целіту. Органічний шар екстрагували, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) і упарювали досуха. Залишок (0,23 г) очищали хроматографією на силікагелі (Spherical  $\text{SiOH}$ , 10 мкм, 60 г PharmPrep MERCK; рухома фаза, 95% DCM, 5% MeOH, 0,1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ). Фракцію, що містить бажаний продукт, збирали і розчинник випарювали з отриманням 0,150 г сполуки 37, яку кристалізували в DIPE, фільтрували і сушили з отриманням 0,139 г (40%) сполуки 37. Т. пл.=154°C (DSC).

35 Приклад В29

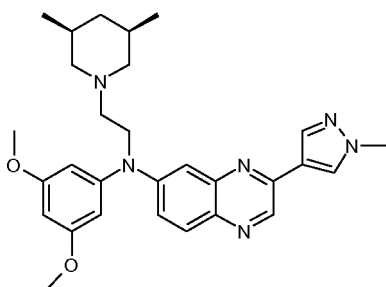
Отримання сполуки 38



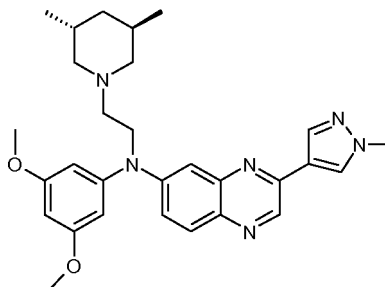
Суміш проміжної сполуки 62 (3,9 г, 8,3 ммоль) і  $K_2CO_3$  (1,15 г, 8,3 ммоль) в MeOH (150 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш гасили водою і екстрагували за допомогою DCM. Органічний шар декантували, промивали насиченим сольовим розчином, сушили ( $MgSO_4$ ), фільтрували і упарювали досуха. Здійснювали поглинання твердого залишку в діетиловий ефір і осад відфільтровували і сушили, з отриманням 2,84 г (85%) сполуки 38. Т. пл.=168°C, (Kofler).

Приклад В30

Отримання сполуки 39



і сполуки 40



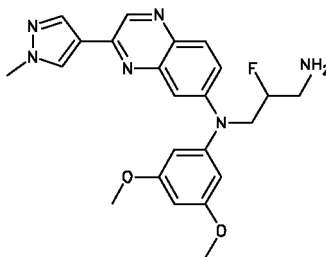
у вигляді солі

HCl

Проміжну сполуку 10 (365 мг, 0,75 ммоль) в 3,5-диметилпіперидині (5 мл) нагрівали до 80°C протягом ночі. Потім до розчину додавали 5 мл 3,5-диметилпіперидину і нагрівали при 80°C протягом 5 годин. Розчин упарювали досуха, потім залишок виливали в  $H_2O$  і екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар сушили ( $MgSO_4$ ), фільтрували і упарювали. Залишок (853 мг) очищали хроматографією на силікагелі (Sunfire Silica 5 мкм 150×30,0 мм; рухома фаза, градієнт від 0,1%  $NH_4OH$ , 99% DCM, 1% MeOH до 0,8%  $NH_4OH$ , 92% DCM, 8% MeOH). Фракції, що містять шуканий продукт, збирали і розчинники випаровували з отриманням 41,8 мг (11%) Фракції I і 115,7 мг (31%) сполуки 39. Т. пл.=80°C (Kofler) (смолисте). Фракцію I розчиняли в ізопропіловому спирті. Суміш перемішували при 0°C, потім до суміші додавали по краплях 67 мкл (4 екв.) 5н розчину HCl в ізопропіловому спирті. До розчину додавали діетиловий ефір і перемішували при 0°C протягом 1 години. Осад фільтрували і сушили з отриманням 38,3 мг (10%) сполуки 40 Т. пл.=80°C (Kofler) (смолистої).

Приклад В31

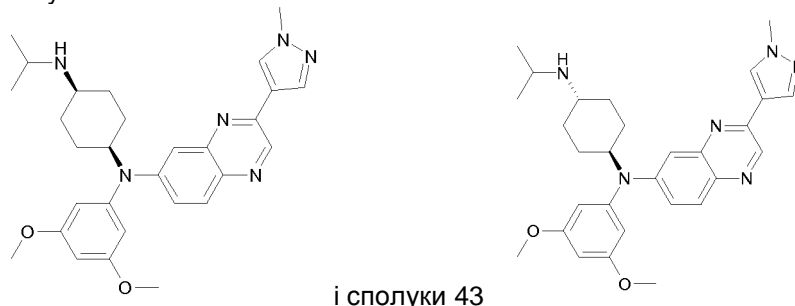
Отримання сполуки 41



Суміш проміжної сполуки 37 (0,22 г, 0,39 ммоль), гідразин моногідрату (0,085 мл, 2,72 ммоль) в EtOH (5 мл) нагрівали при 80°C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і виливали в крижану воду. Додавали EtOAc і органічний шар відділяли, промивали насиченим сольовим розчином, сушили ( $MgSO_4$ ), фільтрували і розчинник випарювали досуха. Залишок (0,250 г) очищали хроматографією на силікагелі (сферичні частинки  $SiOH$ , 10 мкм, 60 г PharmPrep MERCK; рухома фаза 0,1%  $NH_4OH$ , 96% DCM, 4% MeOH). Фракції, що містять продукт, збирали і розчинник випарювали. Залишок (0,120 г, 70%) кристалізували з діетилового ефіру/ $CH_3CN$ , фільтрували і сушили в умовах вакууму при 60°C з отриманням 0,110 г (65%) сполуки 41. Т. пл.=168°C (Kofler); 169°C (DSC).

Приклад В32

## Отримання сполуки 33

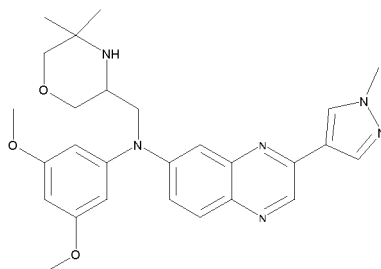


і сполуки 43

Проміжну сполуку 31 (270 мг, 0,59 ммоль), триацетоксиборогідрид натрію (312 мг, 1,48 ммоль) і ізопропіламін (100 мкл, 1,2 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (6 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Додавали ізопропіламін (500 мкл, 5,8 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин, потім додавали триацетоксиборогідрид натрію (312 мг, 1,5 ммоль) і суміш перемішували протягом 24 годин. Додавали 10% водний розчин  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Реакційну суміш екстрагували два рази за допомогою DCM, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і упарювали. Залишок (437 мг) очищали хроматографією на силікагелі (Sunfire Silica 5 мкм 150×30,0 мм; рухома фаза, градієнт від 0,2%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , 98% DCM, 2% MeOH до 0,8%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , 92% DCM, 8% MeOH). Фракції, що містять продукт, збирали і розчинник випарювали з отриманням 113 мг (38%) сполуки 33 і 42 мг (14%) сполуки 43

## Приклад В33

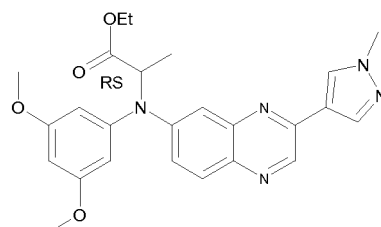
## Отримання сполуки 604



N, N-діізопропілетиламін (0,86 мл; 5,2 ммоль) і триетиламін (0,73 мл; 5,2 ммоль) додавали до розчину проміжної сполуки 73 (0,6 г; 0,87 ммоль) в метанолі (7,5 мл). Реакційну суміш перемішували при 80°C протягом 15 годин, охолоджували до кімнатної температури і розбавляли за допомогою DCM і води. Органічний шар відділяли, промивали водою, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і упарювали досуха. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (сферичні частинки  $\text{SiOH}$ , 10 мкм, 60 г; рухома фаза 0,1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , 97% DCM, 3% MeOH). Чисті фракції збирали, розчинник випарювали. Залишок (0,25 г, 59%) кристалізували з діетилового ефіру/ $\text{CH}_3\text{CN}$ . Осад відфільтровували і сушили у вакуумі з отриманням 215 мг (51%) сполуки 604. Т. пл.: 157°C (DSC)

## Приклад В34

## Отримання сполуки 605

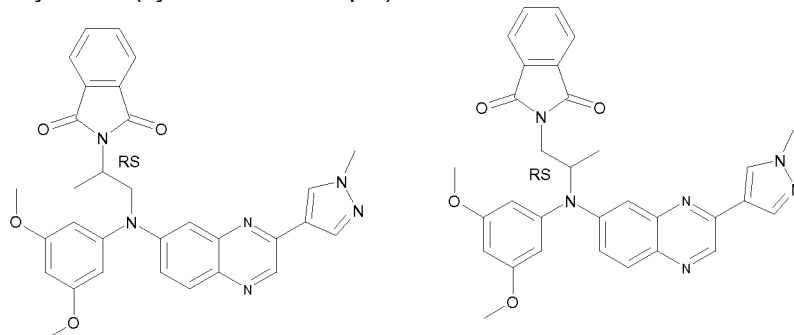


$\text{NaN}$  (1,1 г; 27,7 ммоль) додавали по порціях до N, N-диметилформаміду (100 мл), через декілька хвилин додавали по порціях проміжну сполуку 3 (5 г; 13,8 ммоль) при 5°C під потоком  $\text{N}_2$ . Реакційну суміш перемішували при 5°C протягом 30 хвилин. Потім додавали по краплях розчин етил-2-бромпропіонату (3,6 мл; 27,7 ммоль) в N, N-диметилформаміді (7 мл) при 5°C під потоком  $\text{N}_2$ . Реакційній суміші давали нагрітисся до кімнатної температури і перемішували протягом 3 годин. Реакційну суміш виливали в крижану воду. Осад фільтрували, промивали водою. Органічний шар відділяли і промивали водою, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і розчинник випарювали. Залишок (7,51 г) очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний  $\text{SiOH}$ ,

20-40 мкм, 450 г; рухома фаза 0,1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , 98% DCM, 2% MeOH). Чисті фракції збирали і концентрували з отриманням 5,3 г (84%) сполуки 605.

Приклад В35

Отримання сполуки 607 (суміш енантіомерів)



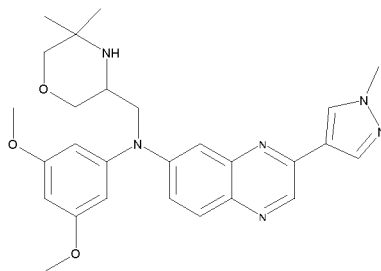
5

Розчин проміжної сполуки 74 (8 г; 16,08 ммоль) і фталіміду калію (6 г; 32,16 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (110 мл) нагрівали при  $120^\circ\text{C}$  протягом 2 годин з використанням одного одномодового мікрохвильового випромінювача. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і виливали в крижану воду. Осад фільтрували, промивали водою і DCM. Органічний шар відділяли і промивали водою, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і розчинник випарювали з отриманням 7,4 г сполуки 607, яку використовували без додаткового очищення на наступній стадії.

10

Приклад В36

Отримання сполуки 313



15

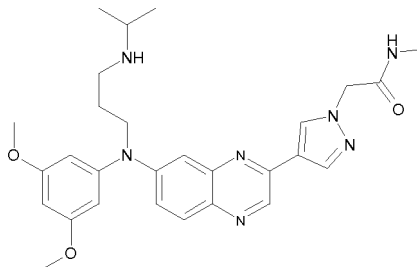
1М розчин тетрабутиламонійфториду в ТГФ (7,7 мл; 7,7 ммоль) додавали по краплях до розчину проміжної сполуки 76 (3,5 г; 5,9 ммоль) в ТГФ (75 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Суміш виливали в крижану воду і додавали EtOAc. Суміш підлугували за допомогою 10% розчину  $\text{K}_2\text{CO}_3$  і органічний шар відділяли, промивали насиченим сольовим розчином, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і розчинник випарювали досуха. Залишок (4,4 г) кристалізували з діетилового ефіру. Осад відфільтровували, сушили у вакуумі з отриманням 2,62 г (93%) сполуки 313. Т. пл.:  $176^\circ\text{C}$  (DSC).

20

Приклад В37

Отримання сполуки 615

25



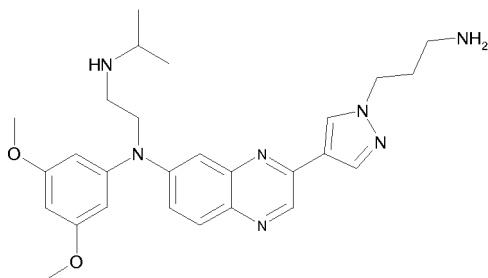
Суміш проміжної сполуки 77 (2 г; 3,6 ммоль) і ізопропіламіну (1,55 г; 18 ммоль) в ацетонітрилі (30 мл) нагрівали при  $100^\circ\text{C}$  в герметично закритій посудині протягом 18 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Реакційну суміш виливали в крижану воду, додавали EtOAc. Органічний шар відділяли, промивали розчином  $\text{NaHCO}_3$ , сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і упарювали досуха. Залишок (2,5 г) очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH, 20-40 мкм, 450 г; рухома фаза 0,5%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , 90% DCM, 10% MeOH). Чисті фракції збирали і концентрували. Залишок (0,85 г) кристалізували з діетилового

30

ефіру, осад відфільтровували, сушили у вакуумі з отриманням 0,76 г (41%) сполуки 615. Т. пл.: 134°C (DSC)

Приклад В38

Отримання сполуки 616



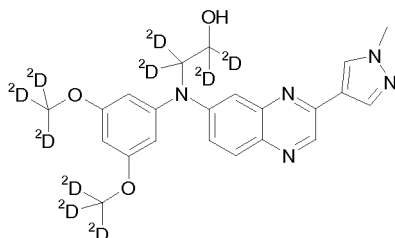
5

Трифтороцтову кислоту (6,5 мл; 84,8 ммоль) додавали до розчину проміжної сполуки 82 в DCM (50 мл) при 10°C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш концентрували, залишок поглинали в DCM, промивали за допомогою 10% розчину  $K_2CO_3$ . Органічний шар сушили ( $MgSO_4$ ), фільтрували і упарювали досуха. Залишок кристалізували з діетилового ефіру. Осад відфільтровували, сушили у вакуумі з отриманням 0,65 г (65%) сполуки 616. Т. пл.: 170°C (Kofler)

10

Приклад В39

Отримання сполуки 617



15

1М розчин тетрабутиламонійфториду в ТГФ (1,82 мл, 1,8 ммоль) додавали по краплях до розчину проміжної сполуки 85 (0,88 г, 1,65 ммоль) в ТГФ (20 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Суміш виливали в крижану воду і додавали EtOAc. Суміш підлугували за допомогою 10% розчину  $K_2CO_3$ , органічний шар відділяли, промивали насиченим сольовим розчином, сушили ( $MgSO_4$ ), фільтрували і розчинник випарювали досуха.

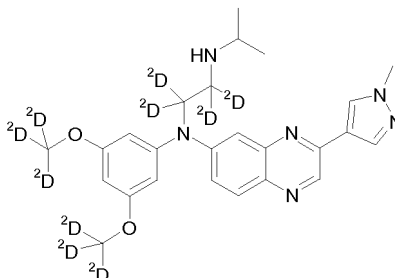
20

Залишок (0,68 г) очищали хроматографією на силікагелі (сферичні частинки SiOH, 10 мкм, 60 г; рухома фаза 0,1%  $NH_4OH$ , 97% DCM, 3% MeOH). Чисті фракції збирали і концентрували. Залишок (0,54 г) кристалізували з діетилового ефіру. Осад відфільтровували, сушили у вакуумі з отриманням 0,444 г (65%) сполуки 617. Т. пл.: 149°C (DSC)

25

Приклад В40

Отримання сполуки 618



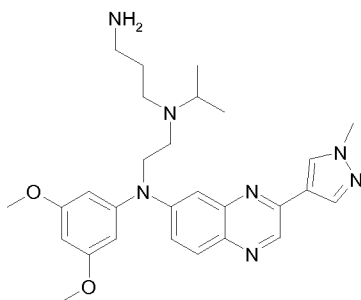
30

Суміш проміжної сполуки 86 (0,446 г; 0,91 ммоль) і ізопропіламіну (6,2 мл; 72,3 ммоль) в ацетонітрилі (14 мл) нагрівали при 140°C в герметично закритій посудині протягом 1 години з використанням одного одномодового мікрохвильового випромінювача. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Реакційну суміш виливали в крижану воду, додавали EtOAc. Органічний шар відділяли, промивали розчином  $NaHCO_3$ , сушили ( $MgSO_4$ ), фільтрували і упарювали досуха. Залишок (0,423 г) очищали хроматографією на силікагелі (сферичні частинки SiOH, 10 мкм, 60 г; рухома фаза 0,5%  $NH_4OH$ , 95% DCM, 5% MeOH). Чисті фракції збирали і концентрували. Залишок (0,3 г) кристалізували з діетилового ефіру, осад відфільтровували, сушили у вакуумі з отриманням 0,21 г (52%) сполуки 618. Т. пл.: 139°C (DSC).

35



Приклад В41  
Отримання сполуки 619



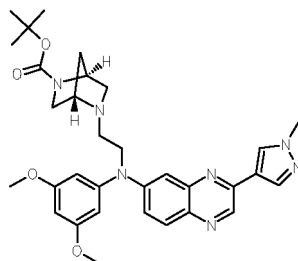
у вигляді HCl солі

- Суміш проміжної сполуки 87 (1,26 г; 0,99 ммоль), гідазин моногідрату (0,22 мл; 7,0 ммоль) в EtOH (20 мл) перемішували при 80°C протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і виливали в крижану воду. Органічний шар відділяли, промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і розчинник випарювали досуха. Залишок (0,566 г) очищали хроматографією на силікагелі (SiOH, 5 мкм, 150×30 мм; рухома фаза: градієнт 0,2% NH<sub>4</sub>OH, 98% DCM, 2% MeOH до 1,2% NH<sub>4</sub>OH, 88% DCM, 12% MeOH). Фракції, що містять продукт, збирали і розчинник випарювали. Залишок (0,385 г, 77%) розчиняли в ізопропіловому спирті. Реакційну суміш перемішували при 0°C, потім до розчину додавали по краплях 0,6 мл 5н розчину HCl в ізопропіловому спирті. До розчину додавали діетиловий ефір і перемішували при 0°C протягом 1 години.

- Осад відфільтровували, сушили у вакуумі з отриманням 0,42 г (69%) сполуки 619. Т. пл.: 210°C (kofler)

Приклад В42

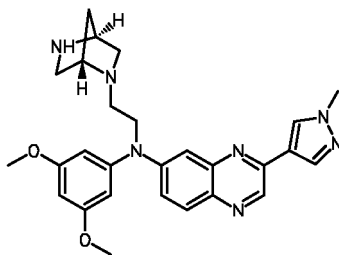
а) Отримання сполуки 620



- Суміш проміжної сполуки 10 (1,4 г; 2,9 ммоль), трет-бутил (1S, 4S)-(-)-2,5-діазабіцикло[2,2,1]гептан-2-карбоксилату (0,69 г; 3,5 ммоль) і K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,8 г; 5,8 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (20 мл) перемішували при 80°C протягом 48 годин.

- Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, виливали в крижану воду і додавали EtOAc. Органічний шар відділяли, промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і розчинник випарювали досуха. Залишок (1,6 г) очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH, 20-45 мкм, 450 г; рухома фаза 0,1% NH<sub>4</sub>OH, 94% DCM, 6% MeOH). Фракції, що містять продукт, збирали і розчинник випарювали. Залишок (0,74 г) очищали за допомогою надкритичної рідинної хроматографії (AMINO 6 мкм, 150×21,1 мм; рухома фаза 90% CO<sub>2</sub>, 10% MeOH). Фракції, що містять продукт, збирали і розчинник випарювали. Залишок (0,6 г, 36%) кристалізували з діетилового ефіру. Осад відфільтровували, сушили у вакуумі з отриманням 0,444 г (26%) сполуки 620. Т. пл.: 114°C (Kofler)

б) Отримання сполуки 621

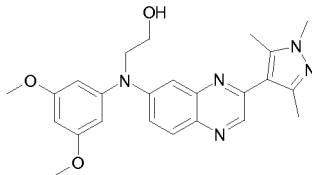


у вигляді HCl солі

5н розчин HCl в i-PrOH (0,48 мл, 2,4 ммоль) додавали по краплях до розчину сполуки 620 (0,35 г, 0,6 ммоль) в CH<sub>3</sub>OH (10 мл) при 5°C і суміш потім перемішували протягом 3 днів при кімнатній температурі. Додавали діетиловий ефір і осад відфільтровували, сушили в умовах вакууму з отриманням 0,33 г (94%) сполуки 621. Т. пл.: >260°C (Kofler)

5 Приклад В43

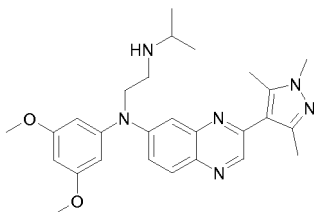
а) Отримання сполуки 622



10 1М розчин тетрабутиламонійфториду в ТГФ (1,1 мл; 1,1 ммоль) додавали по краплях до розчину проміжної сполуки 88 (0,43 г; 0,79 ммоль) в ТГФ (6 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Суміш виливали в крижану воду. Осад відфільтровували, промивали водою і CH<sub>3</sub>CN і сушили з отриманням 0,13 г (40%) сполуки 622. Т. пл.: 190°C (Kofler)

Приклад В44

Отримання сполуки 623



15

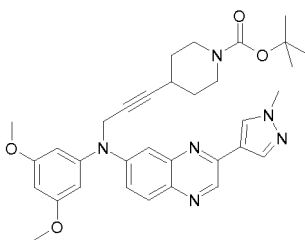
у вигляді HCl солі

Суміш проміжної сполуки 89 (0,26 г; 0,43 ммоль) і ізопропіламіну (5 мл) в ацетонітрилі (2 мл) нагрівали при 90°C в герметично закритій посудині протягом 18 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Реакційну суміш виливали в крижану воду, додавали DCM. Органічний шар відділяли, промивали, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і упарювали досуха. Залишок (0,28 г) очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH, 15-40 мкм, 30 г; рухома фаза 0,4% NH<sub>4</sub>OH, 96% DCM, 4% MeOH). Чисті фракції збирали і концентрували. Залишок (0,156 г, 77%) розчиняли в CH<sub>3</sub>CN. До розчину додавали по краплях 5н розчин HCl в ізопропіловому спирті. Розчинник випарювали, сушили у вакуумі з отриманням 0,162 г (70%) сполуки 623. Т. пл.: 133°C (Kofler)

25

Приклад В45

Отримання сполуки 630

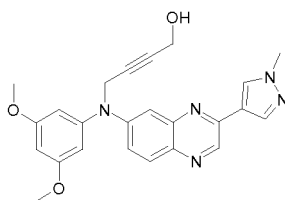


30 NaH (0,54 г; 13,3 ммоль) додавали по порціях до проміжної сполуки 3 (2,4 г; 6,66 ммоль) в N, N-диметилформаміді (36 мл). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 30 хвилин. Потім додавали по краплях проміжну сполуку 91 (2,2 мл; 10 ммоль) при 5°C під потоком N<sub>2</sub>. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш виливали в крижану воду і додавали EtOAc. Органічний шар відділяли і промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і розчинник випарювали. Залишок (4,2 г) очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH 15-40 мкм, 300 г; рухома фаза 0,1% NH<sub>4</sub>OH, 98,5% DCM, 1,5% MeOH). Чисті фракції збирали і концентрували з отриманням 0,793 г (21%) сполуки 630. Т. пл.: 67°C (Kofler).

35

Приклад В46

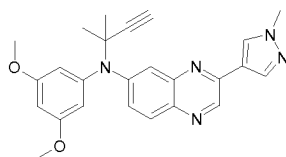
Отримання сполуки 632



Трифтороцтову кислоту (0,073 мл; 0,25 ммоль) додавали до розчину проміжної сполуки 92 (0,135 г; 0,25 ммоль) в ТГФ (5 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Реакційну суміш виливали в крижану воду; додавали EtOAc. Органічний шар відділяли, промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і розчинник випарювали. Залишок (0,151 г) очищали хроматографією на силікагелі (SiOHSiOH, 5 мкм, 150×30 мм; рухома фаза: градієнт від 70% гептану, 2% MeOH, 28% EtOAc до 20% MeOH, 80% EtOAc). Чисті фракції збирали і концентрували. Залишок (0,04 г) кристалізували з діетилового ефіру. Осад фільтрували і сушили з отриманням 0,033 г (31%) сполуки 632. Т. пл.: 156°C (DSC)

Приклад В47

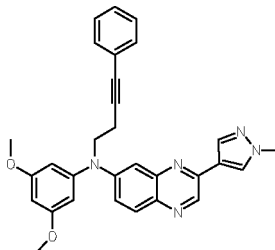
Отримання сполуки 638



NaH (0,65 г; 16,6 ммоль) додавали по порціях до проміжної сполуки 3 (3 г; 8,3 ммоль) в N, N-диметилформаміді (25 мл). Реакційну суміш перемішували при 10°C протягом 30 хвилин. Потім додавали по краплях 3-хлор-3-метил-1-бутин (1,2 г; 10,8 ммоль) під потоком N<sub>2</sub>. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин. Реакційну суміш виливали в крижану воду і додавали EtOAc. Органічний шар відділяли і промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і розчинник випарювали. Залишок (4 г) очищали хроматографією на силікагелі (рухома фаза: градієнт від 71% гептану, 1% MeOH, 28% EtOAc до 20% MeOH, 80% EtOAc). Чисті фракції збирали і концентрували з отриманням 0,152 г (4%) сполуки 638, яку використовували без додаткового очищення на наступній стадії.

Приклад В47А

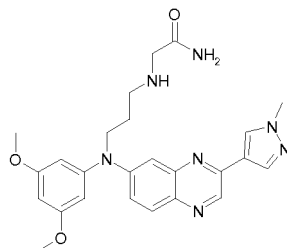
Отримання сполуки 919



Гідрид натрію (0,24 г; 6,1 ммоль) додавали по порціях до розчину проміжної сполуки 3 (1,1 г; 3 ммоль) в DMF (10 мл) при 5°C під потоком N<sub>2</sub>. Реакційну суміш перемішували при 5°C протягом 30 хвилин. Потім додавали по краплях розчин (4-хлор-2-бутин-1-іл)-бензолу (1 г; 6,1 ммоль) при 5°C під потоком N<sub>2</sub>. Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при 5°C, потім перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш виливали в крижану воду і додавали EtOAc. Органічний шар відділяли, промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і розчинник випарювали досуха. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (SiOH 15-40 мкм 300 г, рухома фаза: 0,1% NH<sub>4</sub>OH, 98% DCM, 2% MeOH). Шукані фракції збирали і упарювали з отриманням 0,66 г залишку, який потім очищали за допомогою ахіральної надкритичної рідинної хроматографії на (5 мкм, рухома фаза, 60% CO<sub>2</sub>, 40% суміш MeOH/iPrOH 50/50 об./об.). Бажані фракції збирали і упарювали з отриманням 282 мг (19%) сполуки 919. Цю фракцію кристалізували з Et<sub>2</sub>O з отриманням 143 мг сполуки 919 (Т. пл.=130°C).

Приклад В48

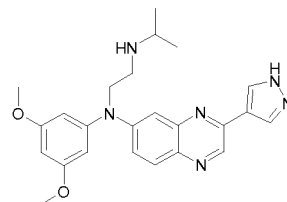
Отримання сполуки 641



Суміш проміжної сполуки 17a (0,3 г; 0,6 ммоль), гідрохлориду гліцинаміду (0,2 г; 1,8 ммоль), йодиду калію (0,1 г; 0,6 ммоль), карбонату натрію (0,32 г; 3,0 ммоль) в 1-BuOH (12 мл) перемішували при 85°C протягом 18 годин. Реакційну суміш виливали в крижану воду і додавали EtOAc. Органічний шар відділяли і промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і розчинник випарювали. Залишок (0,28 г) очищали хроматографією на силікагелі (SiOH 5 мкм, 150×30 мм; рухома фаза: градієнт від 0,2% NH<sub>4</sub>OH, 98% DCM, 2% MeOH до 0,9% NH<sub>4</sub>OH, 91% DCM, 9% MeOH). Чисті фракції збирали і концентрували. Залишок (0,100 г) кристалізували з діетилового ефіру. Осад фільтрували і сушили з отриманням 0,081 г (28%) сполуки 641. Т. пл.: 155°C (DSC).

Приклад B49

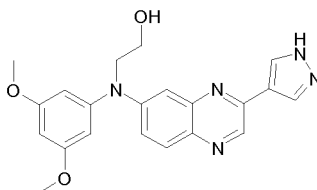
Отримання сполуки 137



Суміш проміжної сполуки 93 (12,8 г; 23,4 ммоль) і ізопропіламіну (61 мл; 500 ммоль) в ацетонітрилі (500 мл) нагрівали при 100°C в герметично закритій посудині протягом 18 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Реакційну суміш виливали в крижану воду і додавали EtOAc. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували на силікагелі і упарювали досуха. Залишок (13 г) очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH 20-40 мкм, 1000 г; рухома фаза 0,5% NH<sub>4</sub>OH, 95% DCM, 10% MeOH). Чисті фракції збирали і концентрували з отриманням 8 г (55%) вільної основи, яку перетворювали в HCl сіль у вигляді сполуки 137.

Приклад B50

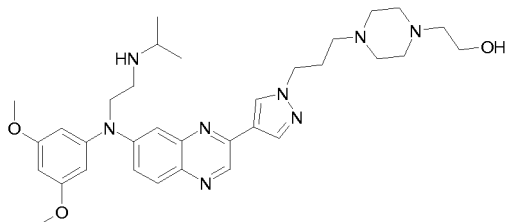
Отримання сполуки 2



1М розчин тетрабутиламонійфториду в ТГФ (30,3 мл; 30,3 ммоль) додавали по краплях до розчину проміжної сполуки 94 (10,2 г; 20,2 ммоль) в ТГФ (70 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Суміш виливали в крижану воду, підлюговували за допомогою 10% розчину K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> і додавали EtOAc. Органічний шар відділяли, промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і розчинник випарювали досуха. Залишок кристалізували з діетилового ефіру. Осад відфільтровували і сушили з отриманням 5,9 г (75%) сполуки 2. Т. пл.: 169°C (DSC).

Приклад B51

Отримання сполуки 644

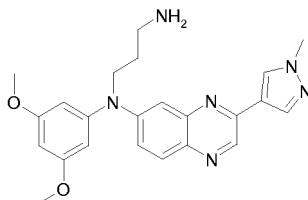


у вигляді HCl солі

Суміш проміжної сполуки 100 (0,09 г; 0,14 ммоль) і  $K_2CO_3$  (0,058 г; 0,42 ммоль) в MeOH (1,1 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш виливали в крижану воду і додавали DCM. Органічний шар відділяли, сушили ( $MgSO_4$ ), фільтрували і розчинник випарювали досуха. Залишок (0,2 г) очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH 15-40 мкм, 30 г; рухома фаза 0,5%  $NH_4OH$ , 93% DCM, 7% MeOH). Чисті фракції збирали і концентрували. Залишок розчиняли в EtOH/ $CH_3CN$  і підкисляли за допомогою HCl/i-PrOH 5н. Осад відфільтровували і сушили з отриманням 0,053 г (46%) сполуки 644 у вигляді хлоргідрату.

Приклад B52

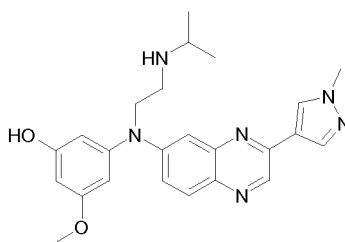
Альтернативне отримання сполуки 93



Проміжну сполуку 3 (10 г; 27,7 ммоль) додавали до розчину гідроксиду калію (27,4 г; 415 ммоль), тетрабутиламонійброміду (1,34 г; 4,0 ммоль) в (280 мл) і води (3 мл). Реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 30 хвилин, потім додавали по порціях гідрохлорид 3-бромпропіламіну (9,7 г; 44,3 ммоль) і перемішували при 50°C протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Реакційну суміш виливали в крижану воду і додавали EtOAc. Органічний шар відділяли і промивали насиченим сольовим розчином, сушили ( $MgSO_4$ ), фільтрували і розчинник випарювали. Залишок (20 г) очищали хроматографією (Нестандартний SiOH 20-45 мкм, 1000 г; рухома фаза 1%  $NH_4OH$ , 90% DCM, 10% MeOH). Чисті фракції збирали і концентрували. Залишок кристалізували з діетилового ефіру. Осад фільтрували і сушили з отриманням 10,5 г (90%) сполуки 93. Т.п.: 178°C (DSC)

Приклад B53

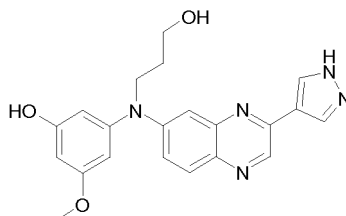
Отримання сполуки 645



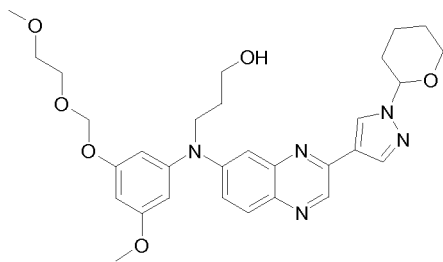
5н розчин HCl в i-PrOH (2,5 мл; 12,5 ммоль) додавали по краплях до розчину проміжної сполуки 105 (0,8 г, 1,54 ммоль) в  $CH_3OH$  (25 мл) при 10°C і потім суміш перемішували протягом 18 годин при кімнатній температурі. Червоний осад фільтрували, промивали діетиловим ефіром і сушили. Здійснювали поглинання осаду в DCM і промивали розчином 1M NaOH. Органічний шар промивали водою, сушили ( $MgSO_4$ ), фільтрували і упарювали досуха. Залишок кристалізували з діетилового ефіру. Осад фільтрували і сушили у вакуумі з отриманням 0,22 г (34%) сполуки 645. Т. пл.: 188°C (DSC)

Приклад B54

Отримання сполуки 646



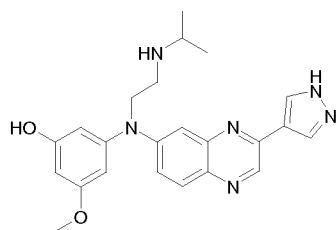
5н розчин HCl в i-PrOH (1,1 мл; 5,7 ммоль) додавали по краплях до розчину проміжної



сполуки (0,8 г; 1,4 ммоль) (отриманої відповідно до процедури, описаної для проміжної сполуки 103 в A42a-c) в CH<sub>3</sub>OH (20 мл) при 10°C і потім суміш перемішували протягом 18 годин. Здійснювали поглинання реакційної суміші в DCM і промивали 1М розчином гідроксиду натрію, органічний шар промивали водою, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і упарювали досуха. Залишок (1,3 г) очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний, SiOH, 15-40 мкм, 300 г; рухома фаза від 0,5% NH<sub>4</sub>OH, 93% DCM, 7% MeOH до 1% NH<sub>4</sub>OH, 90% DCM, 10% MeOH). Чисті фракції збирали і концентрували. Залишок кристалізували з діетилового ефіру, осад фільтрували і сушили у вакуумі з отриманням 0,11 г (19%) сполуки 646. Т. пл.: 125°C (Kofler)

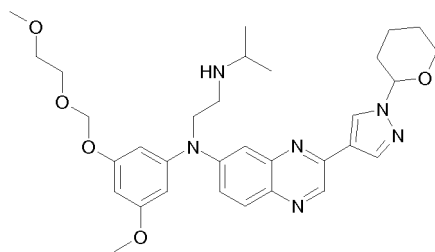
Приклад B55

Отримання сполуки 647



у вигляді HCl солі

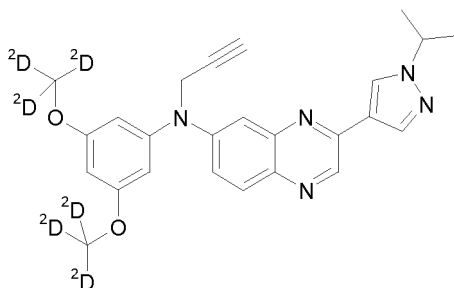
5н розчин HCl в i-PrOH (0,7 мл; 3,4 ммоль) додавали по краплях до розчину проміжної



сполуки (0,5 г; 0,8 ммоль) (отриманої відповідно до процедури, описаної для проміжної сполуки 105 в A42e) в CH<sub>3</sub>OH (20 мл) при 10°C і потім суміш перемішували 18 годин. Реакційну суміш упарювали досуха і здійснювали поглинання залишку в DCM і підлюговували 1н розчином гідроксиду натрію. Органічний шар промивали водою, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і упарювали досуха. Залишок кристалізували з діетилового ефіру і 1 мл 3н розчини HCl. Осад фільтрували і сушили з отриманням 0,2 г (49%) сполуки 647. Т. пл.: 133°C (Kofler)

Приклад B56

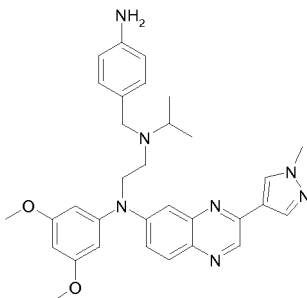
Отримання сполуки 655



K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,38 г; 2,7 ммоль) додавали до проміжної сполуки 109 (1,4 г; 2,7 ммоль) в MeOH (40 мл). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну суміш виливали у воду і додавали EtOAc. Органічний шар сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і упарювали досуха з отриманням 1,2 г сполука 655.

Приклад B57

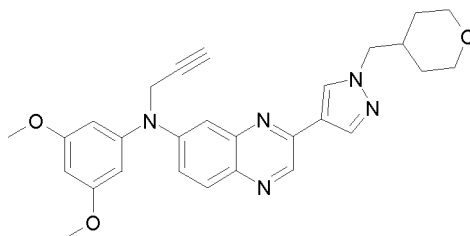
## Отримання сполуки 658



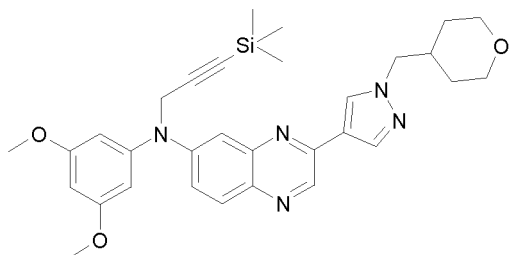
Проміжну сполуку 110 (0,4 г; 0,67 ммоль) гідрували при кімнатній температурі в MeOH (20 мл) з використанням нікелю Ренея (0,4 г; 6,88 ммоль) як каталізатора в посудині високого тиску (3 бар). Через 5 годин каталізатор відфільтровували через шар целіту® і фільтрат концентрували у вакуумі досуха. Залишок (0,32 г) очищали хроматографією на силікагелі (сферичні частинки SiOH, 10 мкм, 60 г; рухома фаза, 0,1% NH<sub>4</sub>OH, 98% DCM, 2% MeOH). Чисті фракції збирали і упарювали досуха. Залишок (0,19 г) кристалізували з діетилового ефіру. Осад фільтрували і сушили з отриманням 0,16 г (42%) сполуки 658. Т. пл.: 152°C (DSC).

Приклад B58

## Отримання сполуки 659



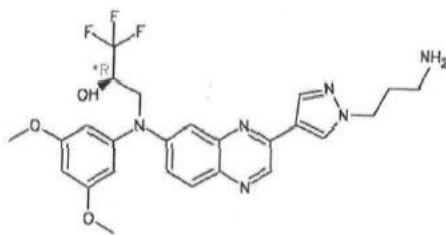
K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,17 г, 1,19 ммоль) додавали до проміжної сполуки 111



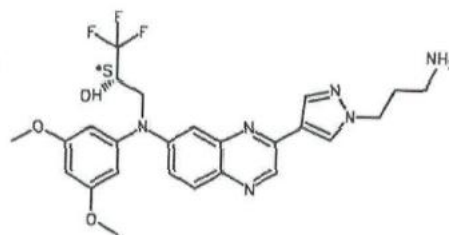
(0,66 г, 1,19 ммоль) (отриманої відповідно до процедури, описаної в A44, виходячи з проміжної сполуки 112) в MeOH (20 мл). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну суміш виливали у воду і додавали EtOAc. Органічний шар сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і упарювали досуха. Залишок кристалізували з CH<sub>3</sub>CN і діетилового ефіру, осад фільтрували і сушили з отриманням 0,25 г (44%) сполуки 659. Т. пл.: 106°C (DSC).

Приклад B59

## Отримання сполук 660 і 661



Сполука 660 і

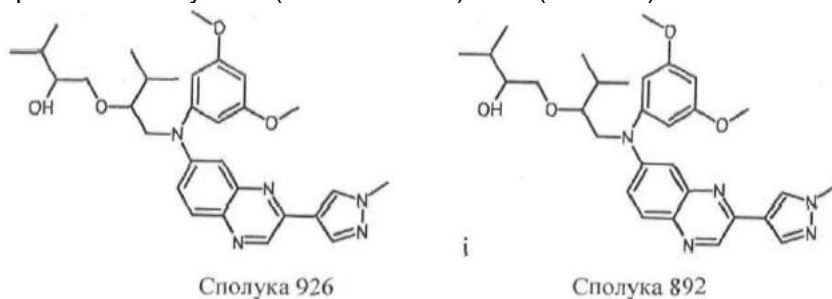


сполука 661

NaH (0,19 г; 4,7 ммоль) додавали по порціях до проміжної сполуки 118 (0,95 г; 2,4 ммоль) в N, N-диметилформаміді (10 мл). Реакційну суміш перемішували при 5°C протягом 1 години. Потім додавали по краплях 1,2-епокси-3,3,3-трифторпропан (0,4 мл; 4,7 ммоль) при 5°C під потоком N<sub>2</sub>. Реакційну суміш перемішували при 5°C протягом 1 години, потім давали нагрітися до кімнатної температури, перемішували протягом 18 годин і протягом 3 годин при 60°C. Реакційну суміш виливали в крижану воду і додавали EtOAc. Органічний шар відділяли, промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і розчинник випарювали. Залишок (1,44 г) очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний, SiOH 20-45 мкм, 450 г, рухома фаза: градієнт від 0,5% NH<sub>4</sub>OH, 98% DCM, 2% MeOH до 1% NH<sub>4</sub>OH, 88% DCM, 12% MeOH). Чисті фракції збирали і упарювали з отриманням 1,44 г залишку. Енантіомери розділяли за допомогою хіральної надкритичної рідинної хроматографії (CHIRALPAK AD-H 5 мкм 250×20 мм; рухома фаза, 0,3% 2-пропіламіну, 55% CO<sub>2</sub>, 45% MeOH). Фракції, що містять шуканий продукт, збирали і розчинник випарювали. Перший елююючий енантіомер (0,15 г) кристалізували з діетилового ефіру. Осад фільтрували і сушили з отриманням 0,11 г (9%) сполуки 660 (R\*, Т. пл.=154°C (DSC)). Другий елююючий енантіомер (0,15 г) кристалізували з діетилового ефіру. Осад фільтрували і сушили з отриманням 0,116 г (10%) сполуки 661 (S\*, Т. пл.=151°C (DSC)).

Приклад B59A

Отримання сполук 926 (вільна основа) і 892 (HCl сіль)



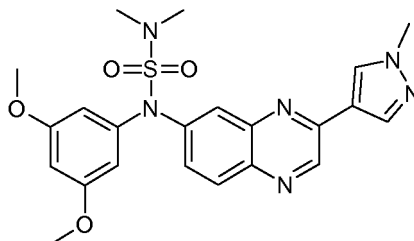
у вигляді HCl солі

Наступну реакцію здійснювали два рази:

Гідрид натрію (2,0 г, 49,8 ммоль) додавали по порціях до розчину проміжної сполуки 3 (9 г, 24,9 ммоль) в DMF (140 мл) при 5°C під потоком N<sub>2</sub>. Реакційну суміш перемішували при 5°C протягом 1 години, потім додавали по краплях 1,2-епокси-3-метилбутан (5,3 мл, 49,8 ммоль) при 5°C під потоком N<sub>2</sub>. Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при 5°C, потім перемішували при 80°C протягом 3 годин. Реакційну суміш виливали в крижану воду і додавали EtOAc. Органічний шар відділяли, промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і розчинник випарювали з отриманням коричневого масла. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (SiOH 20-45 мкм, рухома фаза (0,1% NH<sub>4</sub>OH, 97,5% DCM, 2,5% MeOH). Фракцію, що містить бажаний продукт, збирали і упарювали з отриманням 1,2 г (11%) сполуки 389 і 3,36 г (25%) сполуки 926. Цю останню фракцію знов очищали хроматографією на силікагелі (SiOH 20-45 мкм 450 г, рухома фаза 0,1% NH<sub>4</sub>OH, 98% DCM, 2% MeOH). Фракцію, яка містить продукт, збирали і упарювали з отриманням 1,1 г (8%) сполуки 926. Фракцію (300 мг) перетворювали в HCl сіль в MeOH. Тверду речовину фільтрували, промивали за допомогою Et<sub>2</sub>O і сушили з отриманням 159 мг сполуки 892 у вигляді червоного порошку.

Приклад B60

Отримання сполуки 664



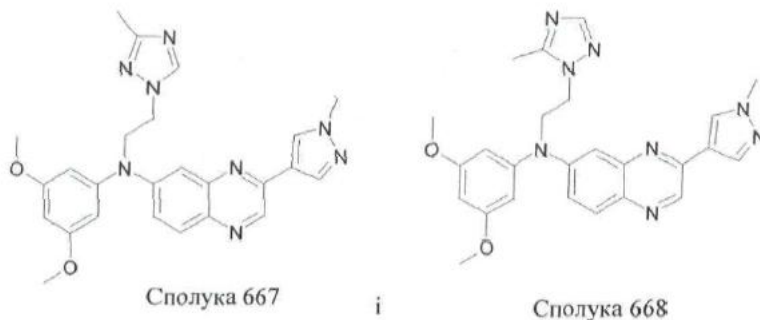
NaH (0,11 г; 2,8 ммоль) додавали по порціях до проміжної сполуки 3 (0,5 г; 1,4 ммоль) в N, N-диметилформаміді (3 мл). Реакційну суміш перемішували при 5°C протягом 1 години. Потім додавали по краплях диметилсульфаміохлорид (0,3 мл; 2,8 ммоль) при 5°C під потоком N<sub>2</sub>. Реакційну суміш перемішували при 5°C протягом 1 години, потім давали нагрітися до кімнатної температури і перемішували протягом 6 годин. Реакційну суміш виливали в крижану воду і



- додавали EtOAc. Органічний шар відділяли, промивали насиченим сольовим розчином, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і розчинник випарювали. Залишок (0,8 г) очищали хроматографією на силікагелі ( $\text{SiOH}$  5 мкм, 150×30мм, рухома фаза: градієнт від 100% DCM до 0,4%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , 96% DCM, 4% MeOH). Чисті фракції збирали і упарювали. Залишок (0,05 г) кристалізували з діетилового ефіру. Осад фільтрували і сушили з отриманням 0,046 г (7%) сполуки 664. Т. пл.: 80°C (Kofler).

Приклад B61

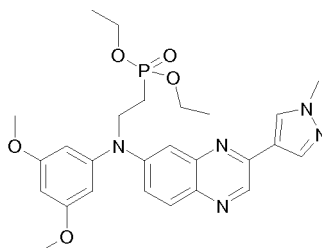
Отримання сполуки 667 і 668



- Розчин проміжної сполуки 10 (1 г; 2 ммоль), 3-метил-1H-1,2,4-триазолу (0,35 г, 4,2 ммоль) і  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,72 г; 5,2 ммоль) в 1-метил-2-піролідиноні (35 мл) перемішували при 135°C протягом 18 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розбавляли EtOAc і водою. Органічний шар відділяли, промивали водою, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і упарювали досуха. Залишок (1,8 г) очищали хроматографією на силікагелі ( $\text{SiOH}$  20-45 мкм, 450 г; рухома фаза 0,1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , 97% DCM, 3% MeOH). Чисті фракції збирали і розчинник випарювали. Залишок (0,72 г) розділяли за допомогою хіральної надкритичної рідинної хроматографії (CHIRALPAK AD-H 5 мкм 250×20 мм; рухома фаза, 0,3% 2-пропіламіну, 50%  $\text{CO}_2$ , 50% ізопропанолу). Фракції, що містять шуканий продукт, збирали і розчинник випарювали. Перший продукт кристалізували з діетилового ефіру. Осад фільтрували і сушили з отриманням 0,25 г (26%) сполуки 667. Т. пл.: 181°C (DSC). Другий продукт кристалізували з діетилового ефіру. Осад фільтрували і сушили з отриманням 0,27 г (28%) сполуки 668. Т. пл.: 137°C (DSC).

Приклад B62

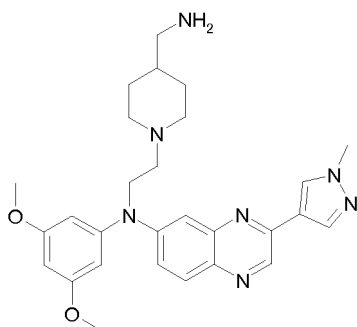
Отримання сполуки 669



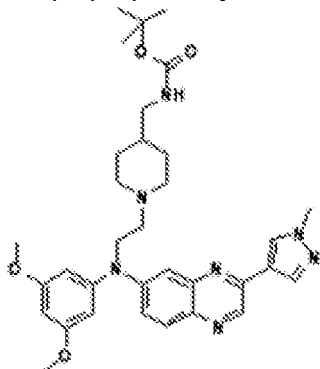
- Експеримент здійснювали 6 разів з використанням наступних кількостей. Суміш проміжної сполуки 3 (0,5 г; 1,4 ммоль), діетил(вініл)фосфонату (0,5 мл; 3 ммоль) і три-N-бутилфосфіну (0,035 мл; 0,1 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (2 мл) перемішували при 140°C протягом 15 годин в герметично закритій пробірці. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розбавляли за допомогою DCM і води. Органічні шари відділяли, об'єднували, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і упарювали досуха. Залишок (7 г) очищали хроматографією на силікагелі ( $\text{SiOH}$  20-45 мкм, 450 г; рухома фаза 0,1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , 95% DCM, 5% iPrOH). Чисті фракції збирали, розчинник випарювали. Залишок (3,1 г) кристалізували з  $\text{CH}_3\text{CN}$  і діетилового ефіру, осад відфільтровували і сушили з отриманням 0,88 г (21%) сполуки 669. Т. пл.: 122°C (DSC).

Приклад B63

Отримання сполуки 693



Трифтороцтову кислоту (7 мл; 94,7 ммоль) у вигляді HCl солі додавали до розчину

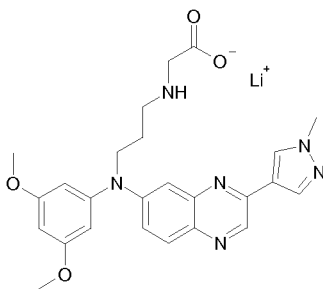


відповідно до протоколу, описаному в ВЗВ (1,2 г; 2 ммоль), в DCM (60 мл). Потім розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш виливали в крижану воду і підлугували за допомогою  $\text{NH}_4\text{OH}$ . Продукт екстрагували за допомогою DCM. Органічний шар сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і розчинник випарювали. Залишок кристалізували з діетилового ефіру і осад відфільтровували.

Осад розчиняли в ізопропіловому спирті і перемішували при  $0^\circ\text{C}$ , потім додавали по краплях 0,8 мл HCl i-PrOH 5н. Додавали діетиловий ефір і розчин перемішували при  $0^\circ\text{C}$  протягом 1 години. Осад фільтрували і сушили з отриманням 0,48 г (35%) сполуки 693 Т. пл.:  $151^\circ\text{C}$  (DSC).

Приклад В64

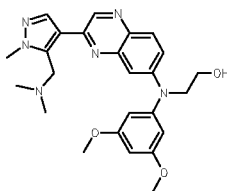
Отримання сполуки 846



Гідроксид літію моногідрат (0,085 г; 2,0 ммоль) додавали по порціях до розчину проміжної сполуки 142 (0,72 г; 1,4 ммоль) в ТГФ (20 мл) і  $\text{H}_2\text{O}$  (6 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при  $70^\circ\text{C}$  протягом 24 годин. Реакційну суміш упарювали досуха. Здійснювали поглинання залишку в діетиловий ефір. Осад відфільтровували і сушили у вакуумі з отриманням 0,577 г (88%) сполуки 846. Т. пл.:  $170^\circ\text{C}$  (Kofler)

Приклад В65

Отримання сполуки 763

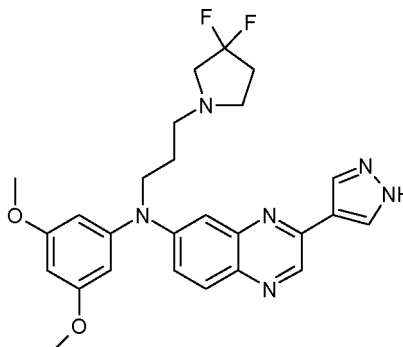


Реакцію здійснювали в мікрохвильовому пристрої (biotage) в герметично закритій пробірці.

- Проміжну сполуку 88a (198,6 мг, 0,552 ммоль), проміжну сполуку 131 (520 мг, 1,21 ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (31,89 мг, 0,028 ммоль) в толуолі (2,6 мл) перемішували при 160°C протягом 40 хвилин. Додавали толуол (2,6 мл) і реакційну суміш перемішували при 160°C протягом 40 хвилин. Додавали воду і реакційну суміш екстрагували за допомогою AcOEt.
- 5 Органічний шар сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і сушили з отриманням жовтого масла. Це масло кристалізували з  $\text{CH}_3\text{CN}$ . Кристали сушили (кімнатна температура) з отриманням сполуки 763 у вигляді жовтого порошку. Т. пл.: 176°C.

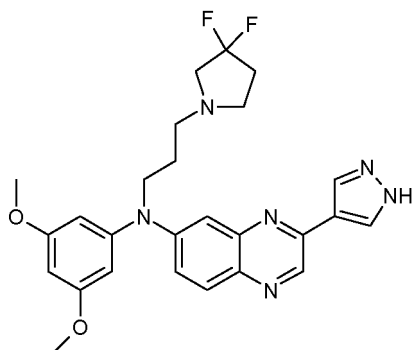
С. Реакції хімічного перетворення

Перетворення 1



10 Отримання сполуки 44a

i сполуки 44

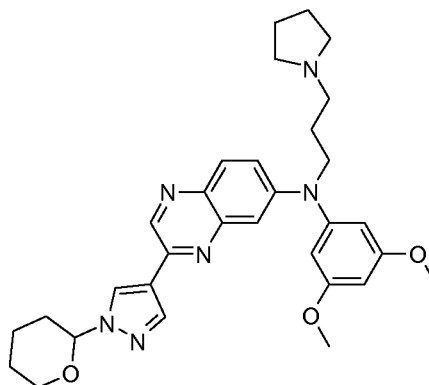


HCl

- HCl (5,53 мл; 27,65 ммоль) додавали до розчину сполуки 6 (3,2 г; 5,53 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{OH}$  (70 мл) і нагрівали до 60°C протягом 8 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, виливали в  $\text{H}_2\text{O}$ , підлугували за допомогою  $\text{K}_2\text{CO}_3$  і екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і упарювали досуха. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH, 15-40 мкм 30 г MERCK; рухома фаза, градієнт 100% DCM до 90% DCM, 10% MeOH, 0,1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ). Бажану фракцію збирали і розчинник випарювали. Сполуку 44a 1,95 г (71%) розчиняли в діізопропіловому спирті і HCl (5-6 н розчин в спирті) (3 мл), перемішували протягом 30 хвилин і упарювали досуха. Залишок кристалізували в діетиловому ефірі з отриманням 1,537 г (47%) сполуки 44. Т. пл.=215,29°C (DSC).
- 15
- 20

Перетворення 2

Отримання сполуки 45



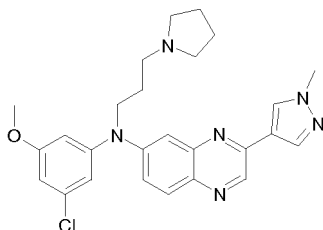
- 25 Сполуку 9 (3,02 г; 5,95 ммоль) в піролідині (50 мл) нагрівали при 70°C протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і упарювали досуха. Залишок

вливали в  $H_2O$  і екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар сушили ( $MgSO_4$ ), фільтрували і упарювали досуха. Залишок (4,04 г) очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH, 15-40 мкм, 90 г; рухома фаза, градієнт від 100% DCM до 90% DCM/10% MeOH/0,1%  $NH_4OH$ ). Шукані фракції збирали і розчинник випарювали з отриманням 1,83 г (57%)

5 сполуки 45.

Перетворення 2A

Отримання сполуки 344



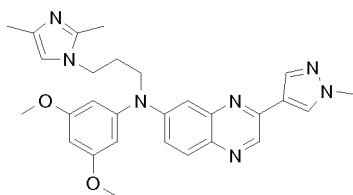
у вигляді HCl солі

10 Розчин сполуки 310 (0,93 г; 2,1 ммоль), піролідину (0,52 мл; 6,4 ммоль),  $K_2CO_3$  (0,3 г; 2,2 ммоль) в  $CH_3CN$  (50 мл) перемішували при 80°C протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, виливали в крижану воду і екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар відділяли і промивали водою, сушили ( $MgSO_4$ ), фільтрували і розчинник випарювали. Залишок (0,9 г) очищали хроматографією на силікагелі (SiOH, 5 мкм; рухома фаза: градієнт від 0,2%  $NH_4OH$ , 98% DCM, 2% MeOH до 1,3%  $NH_4OH$ , 87% DCM, 13% MeOH).

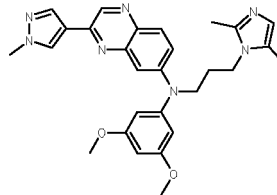
15 Чисті фракції збирали і концентрували. Залишок (0,52 г) розчиняли в MeOH і перетворювали в сіль хлористоводневої кислоти за допомогою HCl/2-пропанолу. Додавали  $Et_2O$  і осад перемішували протягом 30 хвилин, відфільтровували і сушили з отриманням 0,55 г (47%) сполуки 344. Т. пл.: 162°C (DSC)

Перетворення 2B

20 Отримання сполуки 692 і 563



у вигляді HCl солі



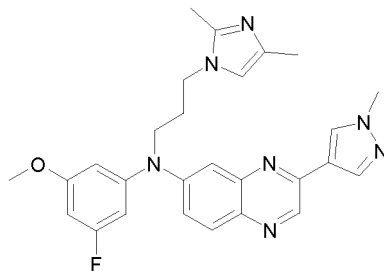
у вигляді HCl солі

25  $NaN$  (0,13 г; 3,3 ммоль) додавали по порціях до 2,4-диметилімідазолу (0,3 г; 3 ммоль) в N, N-диметилформаміді (25 мл) при 5°C під потоком  $N_2$ . Реакційну суміш перемішували при 5°C протягом 30 хвилин, потім додавали сполука 236 (1 г; 2,4 ммоль) при 5°C під потоком  $N_2$ . Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури і перемішували протягом 18 годин. Реакційну суміш виливали в крижану воду. Органічний шар відділяли і промивали водою, сушили ( $MgSO_4$ ), фільтрували і розчинник випарювали. Залишок (1,8 г) очищали хроматографією на силікагелі (SiOH, 15-40 мкм, 300 г; рухома фаза 0,5%  $NH_4OH$ , 95% DCM, 5% MeOH). Чисті фракції збирали і концентрували. Залишок (1 г) очищали за допомогою ахіральної надкритичної рідинної хроматографії (Аміно 6 мкм; рухома фаза 0,3% ізопропіламіну, 15% MeOH, 85%  $CO_2$ ). Чисті фракції збирали і розчинник випарювали досуха. Першу фракцію (0,44 г) додатково очищали хроматографією на силікагелі (SiOH, 5 мкм; рухома фаза: градієнт від 0,4%  $NH_4OH$ , 96% DCM, 4% MeOH до 1,5%  $NH_4OH$ , 85% DCM, 15% MeOH). Чисті фракції збирали і концентрували. Залишок (0,38 г) розчиняли в ацетоні, потім додавали по краплях 4н розчин HCl в діоксані. Додавали діетиловий ефір і осад фільтрували і сушили з отриманням 0,39 г (27%) сполуки 692. Т. пл.: 157°C (DSC).

30

35

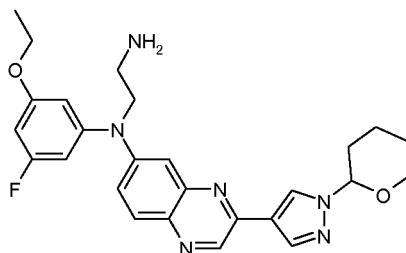
Другу фракцію розчиняли в  $CH_3CN$ , потім додавали по краплях 4 н розчин HCl в діоксані. Осад фільтрували і сушили з отриманням 0,11 г (8%) сполуки 563. Т. пл.: 201°C (DSC).



можна отримати відповідно до описаного вище протоколу.

Перетворення 3

Отримання сполуки 46

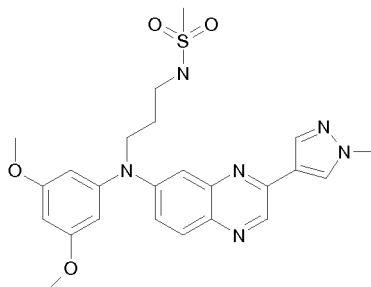


5

Гідазин моногідрат (0,15 мл; 4,8 ммоль) додавали до розчину сполуки 47 (0,420 г; 0,7 ммоль) в EtOH (20 мл). Суміш нагрівали при 80°C протягом 24 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, упарювали і залишок виливали у воду. Органічний шар екстрагували за допомогою DCM, промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і упарювали досуха. Неочищений продукт очищали хроматографією на силікагелі (Sunfire Silica 5 мкм 150×30,0 мм; рухома фаза, градієнт від 0% NH<sub>4</sub>OH, 100% DCM, 0% MeOH до 0,8% NH<sub>4</sub>OH, 92% DCM, 8% MeOH). Чисті фракції збирали і розчинник випарювали досуха з отриманням 56 мг (71%) сполуки 46.

Перетворення 4

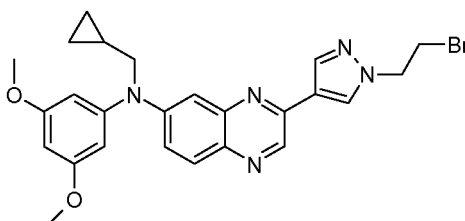
Отримання сполуки 48



Метансульфонілхлорид (0,093 мл, 1,2 ммоль) додавали до розчину сполуки 93 (250 мг, 0,6 ммоль) і Et<sub>3</sub>N (0,25 мл, 1,8 ммоль) в DCM (10 мл) при 5°C. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Реакційну суміш виливали в крижану воду і додавали DCM. Органічний шар відділяли, промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і розчинник випарювали. Неочищений продукт кристалізували з діетилового ефіру. Осад фільтрували і сушили в умовах вакууму з отриманням 118 мг (40%) сполуки 48. Т. пл.=189°C (DSC).

Перетворення 5

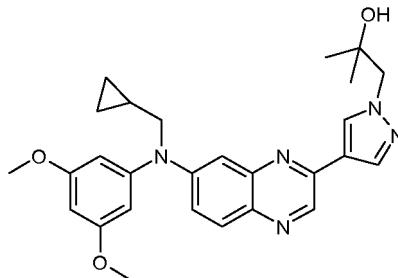
а) Отримання сполуки 50



NaH (44,8 мг, 1,12 ммоль) додавали по порціях до розчину сполуки 17 (0,3 г, 0,75 ммоль) в DMF (5 мл) при 5°C в атмосфері N<sub>2</sub>. Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин, потім

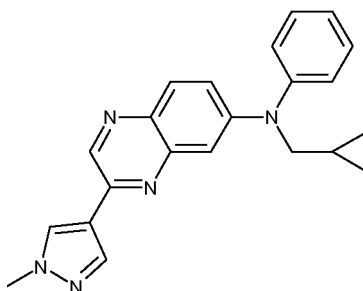
додавали по краплях 1,2-диброметан (0,194 мл, 2,24 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин, потім виливали в  $H_2O/K_2CO_3$  і екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар сушили ( $MgSO_4$ ), фільтрували і упарювали досуха. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH, 15-40 мкм MERCK; рухома фаза, градієнт 100% DCM до 97% DCM, 3% MeOH, 0,1%  $NH_4OH$ ). Чисті фракції збирали і упарювали досуха, з отриманням 0,236 г (63%) сполуки 50.

b) Отримання сполуки 52



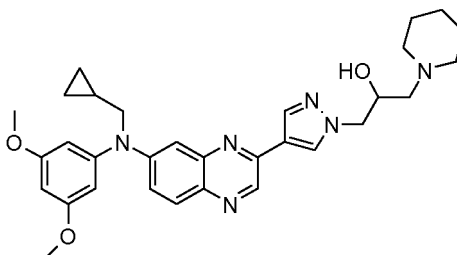
Сполуку 17 (214 мг; 0,53 ммоль), 1-хлор-2-метил-2-пропанол (0,13 мл; 1,28 ммоль),  $K_2CO_3$  (147 мг; 1,1 ммоль) в DMF (9 мл) нагрівали до  $120^\circ C$  протягом 72 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, виливали в  $H_2O/K_2CO_3$  і екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар сушили ( $MgSO_4$ ), фільтрували і упарювали досуха. Залишок (277 мг) очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH, 15-40 мкм, 30 г; рухома фаза, градієнт від 100% DCM до 90% DCM, 10% MeOH, 0,1%  $NH_4OH$ ), чисті фракції збирали і упарювали досуха. Залишок (226 мг) кристалізували в діетиловому ефірі з отриманням 178 мг (90%) сполуки 52. Т. пл.  $=159^\circ C$  (DSC).

c) Отримання сполуки 53



Суміш сполуки 54 (130 мг; 0,38 ммоль), йодметану (23,7 мкл; 0,38 ммоль) і  $K_2CO_3$  (105,3 мг; 0,76 ммоль) в  $CH_3CN$  (10 мл) нагрівали при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом ночі. Додавали додаткову кількість йодметану (23,7 мкл; 0,38 ммоль) і  $K_2CO_3$  (105,3 мг; 0,76 ммоль) і реакційну суміш піддавали кип'ятінню зі зворотним холодильником ще протягом 8 годин. Реакційну суміш виливали у воду і продукт екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили ( $MgSO_4$ ), відфільтровували і розчинник випарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH, 15-40 мкм, 30 г; рухома фаза, 0,1%  $NH_4OH$ , 98% DCM, 2% MeOH). Чисті фракції збирали і розчинник випарювали досуха. Залишок кристалізували в діетиловому ефірі, фільтрували і сушили, з отриманням 29 мг (21%) сполуки 53.

d) Отримання сполуки 55

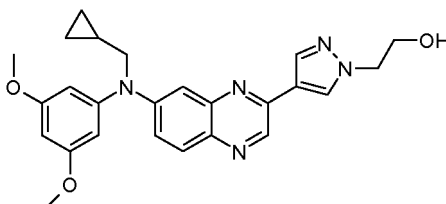


30

NaH (0,59 г, 1,495 ммоль) додавали по порціях до розчину сполуки 17 (0,3 г, 0,75 ммоль) в DMF (6 мл). Суміш перемішували при  $0^\circ C$  протягом 1 години, потім додавали 1-(2-оксиранілметил)-піперидин (0,316 мг, 2,24 ммоль). Отриману суміш перемішували при  $5^\circ C$  протягом 1 години і при  $90^\circ C$  протягом ночі. Суміш виливали у воду і екстрагували за

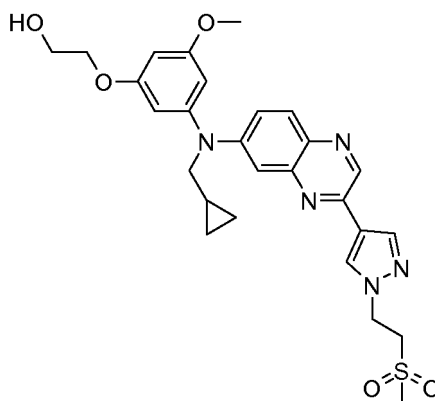
допомогою DCM. Органічний шар сушили, фільтрували і концентрували досуха. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (сферичні частинки SiOH, 10 мкм, 60 г PharmPrep MERCK; рухома фаза, 0,7% NH<sub>4</sub>OH, 93% DCM, 7% MeOH). Чисті фракції збирали і розчинник випарювали з отриманням 0,045 г (11%) сполуки 55.

5 е) Отримання сполуки 56



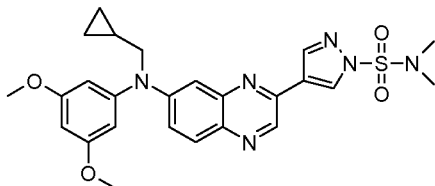
NaH (179,3 мг, 4,5 ммоль) додавали по порціях до розчину сполуки 17 (1,5 г, 3,7 ммоль) в DMF (20 мл). Суміш перемішували при 0°C протягом 1 години, потім додавали (2-брометокси)-трет-бутилдиметилсилан (0,96 мл, 04,5 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Суміш виливали у воду і екстрагували за допомогою DCM. Органічний шар сушили, фільтрували і концентрували досуха з отриманням 2,1 г неочищеного залишку. Тетрабутиламонійфторид (3,75 мл, 1М розчин в ТГФ, 3,75 ммоль) додавали по краплях до розчину вказаного вище залишку в ТГФ (25 мл) при кімнатній температурі і перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Реакційну суміш виливали в крижану воду, підлговували за допомогою K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> і екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар відділяли, промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували досуха. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH, 15-40 мкм 50 г; рухома фаза, градієнт 100% DCM до 97% DCM, 3% MeOH, 0,1% NH<sub>4</sub>OH). Фракції, що містять шуканий продукт, збирали і розчинник випарювали з отриманням 1,3 г (77%) сполуки 56, яку розтирали в порошок в Et<sub>2</sub>O, фільтрували і сушили в умовах вакууму при 60°C з отриманням 1,22 г (73%) сполуки 56. Т. пл.=147,5°C (DSC).

f) Отримання сполуки 57



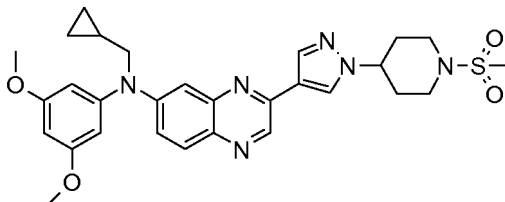
Сполуку 16 (0,02 г, 0,046 ммоль), метилвінілсульфон (33 мкл, 0,4 ммоль), Et<sub>3</sub>N (15,5 мл, 0,11 ммоль) в CH<sub>3</sub>OH (2 мл) нагрівали до 120°C в умовах мікрохвильового опромінення протягом 30 хвилин. Суміш упарювали досуха і очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH, 15-40 мкм, 30 г; рухома фаза 95% DCM, 5% MeOH, 0,5% NH<sub>4</sub>OH). Шукані фракції збирали і розчинник випарювали з отриманням 22,3 мг (90%) сполуки 57. Т. пл.=80°C (Kofler).

30 g) Отримання сполуки 58



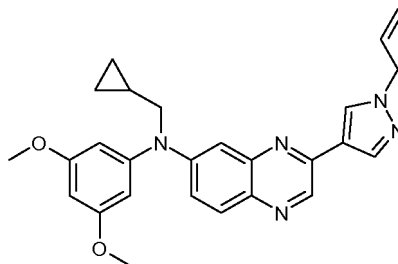
Диметилсульфамоїлхлорид (0,06 мл, 0,56 ммоль) додавали по краплях до розчину сполуки 17 (0,15 г, 0,37 ммоль), 4-метиламінопіридину (0,0045 г, 0,037 ммоль), Et<sub>3</sub>N (0,104 мл, 0,75 ммоль) в DCM (5 мл) при 5°C під потоком N<sub>2</sub>. Реакційну суміш перемішували при 5°C протягом 1 години, потім протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш виливали в крижану

- воду і додавали DCM. Органічний шар відділяли, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і розчинник випарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний  $\text{SiOH}$ , 15/40 мкм, 30 г MERCK; рухома фаза, градієнт 100% DCM до 97% DCM, 3% MeOH). Шукані фракції збирали і розчинник випарювали. Сполуку кристалізували з діетилового ефіру, фільтрували і сушили в умовах вакууму при  $60^\circ\text{C}$  з отриманням 0,065 г (34%) сполуки 58. Т. пл.  $=163^\circ\text{C}$  (DSC).
- h) Отримання сполуки 59



- Сполуку 60 (отриману відповідно до перетворення 7 зі сполуки 127) (0,073 г, 0,15 ммоль) розчиняли в DCM (5 мл), додавали N, N-діізопропілетиламін (0,037 мл, 0,23 ммоль). До цього розчину додавали по краплях метансульфонілхлорид (0,035 мл, 0,23 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$  і суміш перемішували протягом ночі. Додавали воду і DCM. Органічний шар екстрагували за допомогою DCM. Органічний шар сушили, фільтрували і концентрували. Залишок (0,1 г) очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний  $\text{SiOH}$ , 15-40 мкм, 30 г MERCK; рухома фаза, 98% DCM, 2% MeOH). Чисті фракції збирали і розчинник випарювали. Залишок (0,089 г) кристалізували з DIPE. Осад фільтрували, сушили у вакуумі з отриманням 0,04 г (47%) сполуки 59. Т. пл.  $=200^\circ\text{C}$  (Kofler).

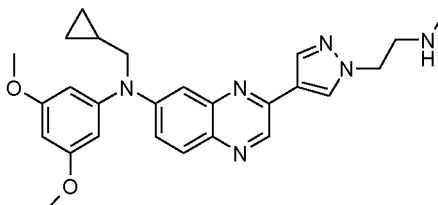
i) Отримання сполуки 51



- $\text{NaN}$  (0,25 ммоль) додавали по порціях до розчину сполуки 17 (0,125 ммоль) в DMF (4 мл). Суміш перемішували при  $5^\circ\text{C}$  протягом 30 хвилин, потім додавали алілбромід (0,19 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш виливали у воду і продукт екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар промивали водою, насиченим сольовим розчином, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і упарювали досуха з отриманням 60 мг (100%) сполуки 51.

Перетворення 6

Отримання сполуки 61

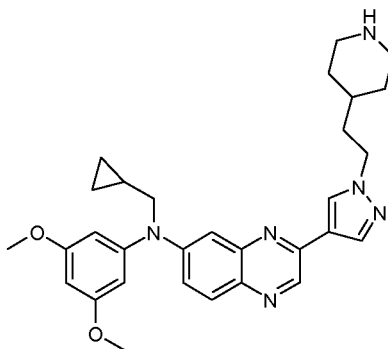


- Сполуку 50 (0,319 г, 0,63 ммоль),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,347 г, 2,51 ммоль), метиламін в 2М ТГФ (0,94 мл, 1,88 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (25 мл) нагрівали при  $80^\circ\text{C}$  протягом 15 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, виливали в  $\text{H}_2\text{O}/\text{K}_2\text{CO}_3$  і екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і упарювали досуха. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (сферичні частинки  $\text{SiOH}$ , 10 мкм, 60 г PharmPrep MERCK; рухома фаза, градієнт від 0,2%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , 95% DCM, 5% MeOH до 0,2%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , 90% DCM, 10% MeOH). Чисті фракції збирали і упарювали досуха. Продукт кристалізували за допомогою DIPE і пентану, фільтрували і сушили з отриманням 157 мг (55%) сполуки 61. Т. пл.  $=103^\circ\text{C}$  (DSC).

Перетворення 7

Отримання сполуки 62

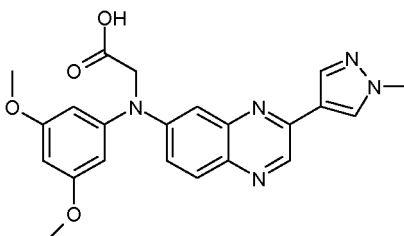




5 Сполуку 63 (0,280 г, 0,46 ммоль), 3н розчин HCl (4 мл) і діоксан (4 мл) нагрівали до 60°C протягом 5 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, виливали в H<sub>2</sub>O і підлугували за допомогою K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Продукт екстрагували за допомогою EtOAc, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і упарювали досуха. Залишок кристалізували за допомогою DIPE і діетилового ефіру, фільтрували і сушили з отриманням 100 мг (43%) сполуки 62. Т. пл.=221°C (DSC).

Перетворення 8

Отримання сполуки 64



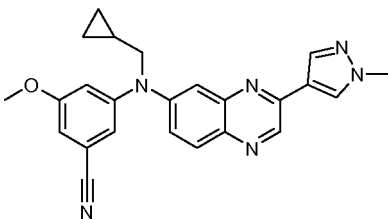
10

Гідроксид літію моногідрат (43 мг; 1,0 ммоль) додавали по порціях до розчину сполуки 65 (230 мг; 0,5 ммоль) в ТГФ (5 мл) і H<sub>2</sub>O (2 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш упарювали досуха. Здійснювали поглинання залишку у воду і суміш підкисляли 3н розчином HCl. Після перемішування осад фільтрували, промивали водою і сушили у вакуумі з отриманням 0,206 г (88%) сполуки 64.

15

Перетворення 9

Отримання сполуки 66



20

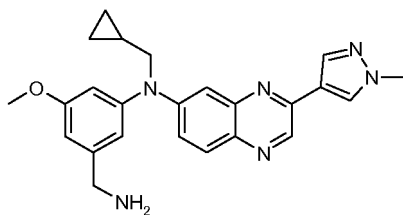
Суміш сполуки 67 (0,245 г, 0,53 ммоль), ціаніду цинку (0,093 г, 0,79 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,024 г, 0,026 ммоль), Цинку (0,017 г, 0,26 ммоль) і 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцену (0,036 г, 0,066 ммоль) в N, N-диметилацетаміді (2 мл) нагрівали при 140°C протягом 1 години в умовах мікрохвильового опромінення. Реакційну суміш виливали в крижану воду і додавали DCM. Органічний шар відділяли, промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і розчинник випарювали. Залишок (0,27 г) очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH, 15-40 мкм, 30 г MERCK; рухома фаза, градієнт від 98% DCM, 2% MeOH до 94% DCM, 6% MeOH). Чисті фракції збирали і розчинник випарювали. Залишок (0,2 г, 92%) кристалізували з DIPE. Осад фільтрували, сушили у вакуумі з отриманням 0,046 г (21%) сполуки 66. Т. пл.=143°C.

25

30

Перетворення 10

Отримання сполуки 68

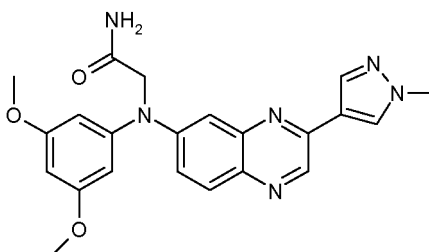


у вигляді HCl солі

Розчин сполуки 66 (0,1 г, 0,24 ммоль) і Нікелю (0,1 г, 1,70 ммоль) в аміаку і MeOH (4 мл 7н розчини) гідрували під тиском  $H_2$  (2 атмосфери) протягом 3 годин при кімнатній температурі, з використанням Нікелю як каталізатора. Каталізатор видаляли фільтруванням через целіт, промивали за допомогою DCM і фільтрат концентрували. Залишок (0,1 г) очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH, 15-40 мкм, 30 г MERCK; рухома фаза: градієнт від 98% DCM, 2% MeOH до 94% DCM, 6% MeOH). Чисті фракції збирали і розчинник випарювали. Залишок (0,075 г, 74%) розчиняли в iPrOH, додавали по краплях 0,11 мл 5 н розчину HCl/iPrOH при 5°C. Сіль фільтрували, промивали за допомогою DIPE і сушили у вакуумі при 60°C з отриманням 0,032 г (29%) сполуки 68.

Перетворення 11

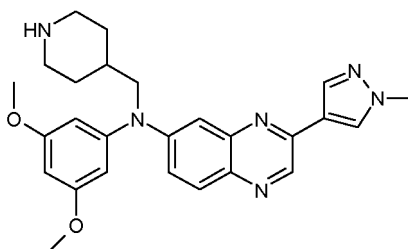
Отримання сполуки 69



Суміш сполуки 64 (Li-сіль) (500 мг, 1,18 ммоль), 1,1,1-триметил-N-(триметилсиліл)силанамін (0,5 мл, 2,35 ммоль), N3-(етилкарбонімідоіл)-N1, N1-диметил-1,3-пропандіамін гідрохлорид (1:1) (365 мг, 2,35 ммоль), HOBt (318 мг, 2,35 ммоль),  $Et_3N$  (0,33 мл, 2,35 ммоль) в DMF (80 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш виливали в крижану воду і додавали EtOAc. Органічний шар відділяли, промивали насиченим сольовим розчином, сушили ( $MgSO_4$ ), фільтрували і розчинник випарювали досуха. Залишок (167 мг) розтирали в порошок з діетиловим ефіром, фільтрували і сушили в умовах вакууму з отриманням 141 мг (29%) сполуки 69. Т. пл.=264°C (DSC).

Перетворення 12

Отримання сполуки 70

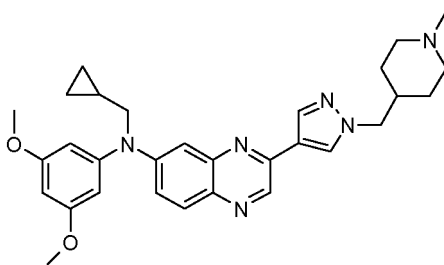


у вигляді HCl солі

HCl (0,496 мл; 2,5 ммоль) додавали по краплях до розчину сполуки 71 (277 мг; 0,50 ммоль) в ізопропіловому спирті (20 мл). Реакційну суміш нагрівали при 50°C протягом 4 годин, потім при 70°C протягом 4 годин. Суміш виливали в  $H_2O$  і підлюговували за допомогою  $K_2CO_3$ , потім екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар сушили ( $MgSO_4$ ), фільтрували і упарювали досуха. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH, 15-40 мкм, MERCK; рухома фаза, градієнт 100% DCM до 80% DCM, 20% MeOH, 0,1%  $NH_4OH$ ). Фракції, що містять продукт, збирали і розчинник випарювали. Залишок (110 мг) розчиняли в діізопропіловому спирті і додавали HCl (0,2 мл 5-6 н розчин в ізопропіловому спирті). Суміш перемішували протягом 30 хвилин і упарювали досуха. Потім залишок кристалізували в діетиловому ефірі, з отриманням 110 мг (39%) сполуки 70. Т. пл.=163°C (DSC).

Перетворення 13

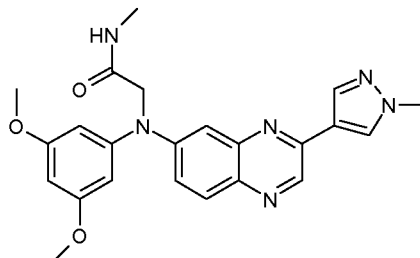
Отримання сполуки 72



Формальдегід (0,045 мл, 0,60 ммоль) додавали до розчину сполуки 73 (отримана відповідно до перетворення 7 зі сполуки 128) (0,15 г, 0,30 ммоль) в MeOH (2 мл) і ТГФ (2 мл) при кімнатній температурі. Потім додавали ціаноборогідрид натрію (0,028 г, 0,45 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш виливали на лід. Органічний шар екстрагували за допомогою DCM, сушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтровували і упарювали досуха. Залишок (0,1 г) очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH, 15-40 мкм, 30 г MERCK; рухома фаза, градієнт від 95% DCM, 5% MeOH до 80% DCM, 20% MeOH). Чисті фракції збирали і розчинник випарювали. Залишок (60 мг, 39%) кристалізували з DIPE/діетилового ефіру. Осад фільтрували, сушили у вакуумі з отриманням 0,046 г (30%) сполуки 72. Т. пл.=120°C (Kofler).

Перетворення 14

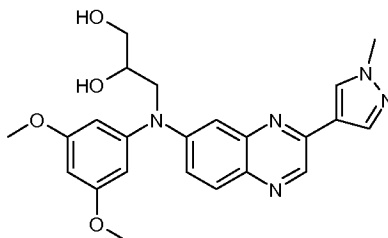
Отримання сполуки 74



Суміш сполуки 64 (0,14 г, 0,33 ммоль), гідрохлориду метиламіну (0,052 г, 1,67 ммоль), гідрохлориду N3-(етилкарбонімідоїл)-N1, N1-диметил-1,3-пропандіаміну (1:1) (0,077 г, 0,50 ммоль), 1-гідроксибензотриазолу (0,068 г, 0,50 ммоль), триетиламіну (0,325 мл, 2,34 ммоль) в DCM (14 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш виливали в крижану воду і додавали DCM. Органічний шар відділяли, промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і розчинник випарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (нерухомий діоксид кремнію 5 мкм 150×30,0 мм; рухома фаза, градієнт від 0% NH<sub>4</sub>OH, 100% DCM, 0% MeOH до 0,7% NH<sub>4</sub>OH, 93% DCM, 7% MeOH). Фракцію, яка містить продукт, збирали і розчинник випарювали. Залишок розтирали в порошок з діетилового ефіру, фільтрували і сушили в умовах вакууму при 60°C, з отриманням 0,078 г (54%) сполуки 74. Т. пл.=252-254°C (Kofler).

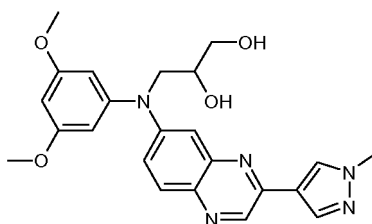
Перетворення 15

Отримання сполуки 75



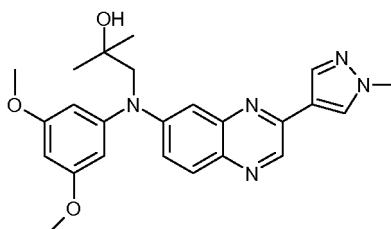
Трифтороцтову кислоту (1,07 мл; 14,37 ммоль) додавали до розчину сполуки 76 (2 г; 4,79 ммоль) в H<sub>2</sub>O (19,5 мл) і діоксані (80 мл). Реакційну суміш нагрівали при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом 5 годин, виливали в H<sub>2</sub>O і підлюговували за допомогою K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і упарювали досуха. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH, 35-40 мкм, 80 р Grace Resolv; рухома фаза, градієнт 100% DCM до 90% DCM, 10% MeOH, 0,1% NH<sub>4</sub>OH). Фракцію, яка містить продукт, збирали і розчинник випарювали. Залишок (2,1 г) кристалізували в Et<sub>2</sub>O і CH<sub>3</sub>CN з отриманням 1,61 г (77%) сполуки 75. Т. пл.=187°C (DSC).

Перетворення 16  
Отримання сполуки 75



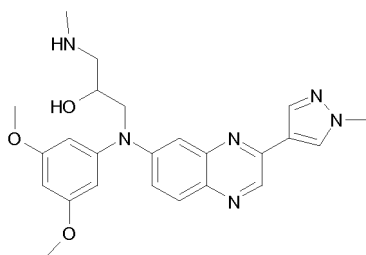
При 0°C перманганат калію (0,11 г, 0,7 моль) додавали до розчину сполуки 121 (0,28 г, 0,0007 моль) в ацетоні (8 мл)/H<sub>2</sub>O(2,5 мл). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин і потім виливали в крижану воду. Додавали DCM і суміш фільтрували через шар целіту. Органічний шар екстрагували, сушили (MgSO<sub>4</sub>) і упарювали досуха. Залишок (200 мг) очищали хроматографією на силікагелі (нерухомий діоксид кремнію 5 мкм 150×30,0 мм; рухома фаза: градієнт від 0,2% NH<sub>4</sub>OH, 98% DCM, 2% MeOH до 1,1% NH<sub>4</sub>OH, 89% DCM, 11% MeOH). Чисті фракції збирали і розчинник випарювали. Залишок (100 мг, 33%) кристалізували з CH<sub>3</sub>CN/діетилового ефіру, з отриманням 77 мг (25%) сполуки 75. Т. пл.=186°C (DSC).

Перетворення 17  
Отримання сполуки 78



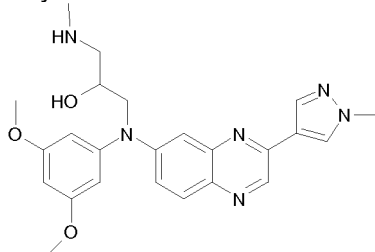
Йодметан (0,5 мл, 8,0 ммоль) додавали дуже повільно до суспензії Mg (0,196 г, 8,0 ммоль) в діетиловому ефірі (2 мл) при кімнатній температурі в атмосфері N<sub>2</sub>. Коли починав діяти реагент Грін'єра, додавали діетиловий ефір (10 мл) і реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин. Цю суміш додавали по краплях до розчину сполуки 65 (0,240 г, 0,54 ммоль) в ТГФ (12 мл) при кімнатній температурі в атмосфері N<sub>2</sub>. Реакційну суміш піддавали кип'ятінню зі зворотним холодильником протягом 2 годин, потім охолоджували до кімнатної температури. Суміш виливали в H<sub>2</sub>O/NH<sub>4</sub>Cl і екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і упарювали досуха з отриманням неочищеного залишку (0,248 г), який очищали за допомогою надкритичної рідинної хроматографії (ЦІАНО 6 мкм 150×21,1 мм; рухома фаза, 0,3% ізопропіламін, 7% MeOH, 93% CO<sub>2</sub>). Чисті фракції упарювали з отриманням 90 мг сполуки 78, яку кристалізували в Et<sub>2</sub>O з отриманням 57 мг (24%) сполуки 78. Т. пл.=162°C (DSC).

Перетворення 18



Отримання сполуки 79a

i

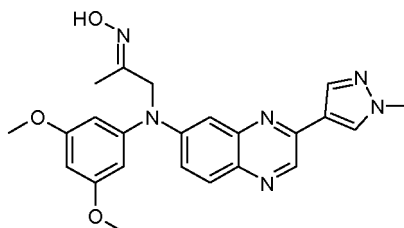


сполуки 79

у вигляді HCl солі

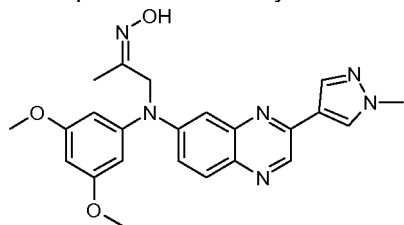
Суміш сполуки 76 (0,505 г; 1,21 ммоль) і метиламіну в 2М ТГФ (6,05 мл, 12,1 ммоль) в DMF (8 мл) нагрівали при 100°C протягом 15 годин в герметично закритій посудині, охолоджували до кімнатної температури і виливали в H<sub>2</sub>O і K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і упарювали досуха. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH, 15-40 мкм 30 г MERCK; рухома фаза, градієнт від 100% DCM до 90% DCM, 10% MeOH, 0,1% NH<sub>4</sub>OH). Чисті фракції упарювали з отриманням 0,406 г (75%) сполуки 79а, яку розчиняли в діізопропіловому спирті. Додавали HCl (5-6 н розчин). Суміш перемішували протягом 30 хвилин, упарювали досуха. Потім залишок кристалізували в Et<sub>2</sub>O, з отриманням 0,4 г (62%) сполуки 79. Т. пл.=224°C (DSC).

Перетворення 19



Отримання сполуки 80

(Е-ізомер) і сполуки 81



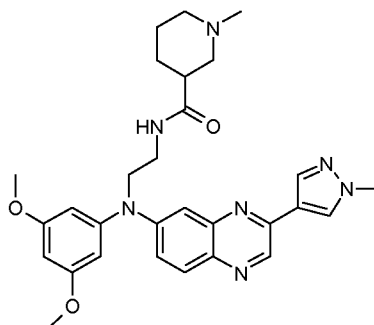
(Z-ізомер)

Гідрохлорид гідроксиламіну (0,043 г, 0,62 ммоль) додавали до розчину сполуки 82 (0,13 г, 0,31 ммоль) і піридину (0,13 мл) в EtOH (4 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш виливали в крижану воду і додавали EtOAc. Органічний шар відділяли, промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і розчинник випарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (сферичні частинки SiOH, 10 мкм, 60 г PharmPrep MERCK; рухома фаза, 0,1% NH<sub>4</sub>OH, 98% DCM, 2% MeOH). Два різні залишки збирали і з кожного випарювали розчинник. Перший залишок кристалізували з DIPE/CH<sub>3</sub>CN (90/10). Осад фільтрували і сушили у вакуумі з отриманням 0,087 г (64%) сполуки 80 (Е-ізомер). Т. пл.=144°C (Kofler).

Другий залишок (0,068 г) кристалізували з DIPE/CH<sub>3</sub>CN (90/10). Осад фільтрували і сушили у вакуумі з отриманням 0,051 г (38%) сполуки 81 (Z-ізомер). Т. пл.=199°C (Kofler).

Перетворення 20

Отримання сполуки 83

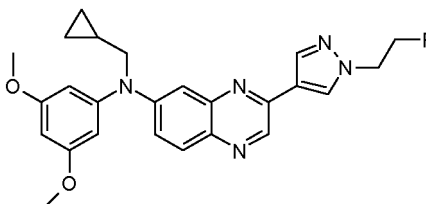


Гідрохлорид N3-(етилкарбонімідоїл)-N1, N1-диметил-1,3-пропандіаміну (1:1) (129 мг; 0,83 ммоль) додавали до розчину сполуки 84 (223 мг; 0,55 ммоль), гідрохлориду 1-метил-3-піперидинкарбонової кислоти (1:1) (148,8 мг; 0,82 ммоль), 1-гідроксибензотриазолу (112 мг; 0,615 ммоль), 4-метилпорфоліну (182 мкл; 1,66 ммоль) в DMF (8 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 24 годин, потім виливали в H<sub>2</sub>O/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> і екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і упарювали досуха. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (сферичні частинки SiOH, 10 мкм, 60 р PharmPrep MERCK; рухома фаза, 0,5% NH<sub>4</sub>OH, 97% DCM, 3% MeOH). Фракції, що містять

продукт, збирали і розчинник випарювали. Залишок кристалізували в діетиловому ефірі, з отриманням 122 мг (42%) сполуки 83. Т. пл.=142°C (DSC).

Перетворення 21

Отримання сполуки 85



5

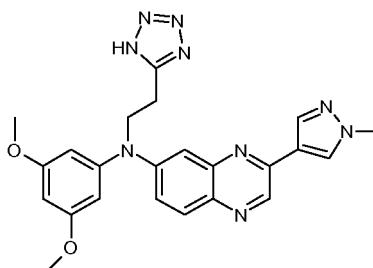
При 0°C в атмосфері N<sub>2</sub>, трифторид діетиламіносірки (0,224 мл, 1,68 ммоль) в DCM (2 мл) додавали по краплях до розчину сполуки 56 (0,250 г, 0,56 ммоль) в DCM (4 мл). Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Додавали водний розчин K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10%). Суміш екстрагували за допомогою DCM. Органічний шар відділяли, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і розчинник випарювали. Залишок (246 мг) очищали хроматографією на силікагелі (Sunfire діоксид кремнію 5 мкм 150×30,0 мм; рухома фаза, градієнт від 0% NH<sub>4</sub>OH, 100% DCM, 0% MeOH до 0,3% NH<sub>4</sub>OH, 97% DCM, 3% MeOH). Чисті фракції збирали і упарювали досуха. Залишок (58 мг) кристалізували за допомогою DIPE, фільтрували і сушили, з отриманням 36 мг (14%) сполуки 85.

10

15

Перетворення 22

Отримання сполуки 86



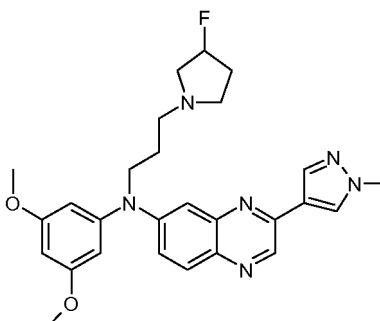
Суміш сполуки 122 (0,5 г, 1,21 ммоль), азиду натрію (0,235 г, 3,62 ммоль), хлориду амонію (194 мг; 3,62 ммоль) в N, N-диметилформаміді (10 мл) нагрівали при 140°C протягом 72 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і виливали в крижану воду. Додавали EtOAc і органічний шар відділяли. Водний шар підкислювали за допомогою 3 н розчину HCl. Додавали EtOAc і суміш перемішували. Органічний шар відділяли, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і розчинник випарювали. Залишок (0,42 г) очищали хроматографією на силікагелі (сферичні частинки SiOH, 10 мкм, 60 г PharmPrep MERCK; рухома фаза, 93% DCM, 7% MeOH). Фракції, що містять продукт, збирали і розчинник випарювали. Залишок (0,110 г, 20%) кристалізували з діетилового ефіру/CH<sub>3</sub>CN, фільтрували і сушили в умовах вакууму при 60°C, з отриманням 0,070 г (12%) сполуки 86. Т. пл.=196°C (DSC).

20

25

Перетворення 23

Отримання сполуки 87



30

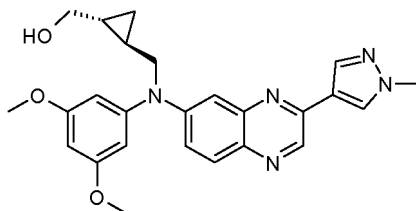
Трифторид діетиламіносірки (276 мкл; 2,25 ммоль) додавали по краплях до розчину сполуки 88 (550 мг; 1,12 ммоль) в DCM (14 мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і потім виливали в H<sub>2</sub>O/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Органічний шар екстрагували, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і упарювали досуха. Залишок (629 мг) очищали хроматографією на силікагелі (сферичні частинки SiOH, 10 мкм, 60 р PharmPrep MERCK;

35

- рухома фаза 0,5%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , 97% DCM, 3% MeOH). Фракції, що містять продукт, збирали і розчинник випарювали. Залишок (100 мг) очищали за допомогою ахіральної надкритичної рідинної хроматографії на (2 ЕТИЛПІРИДИН 6 мкм 150×21,2 мм; рухома фаза, 0,3% 2-пропіламіну, 87%  $\text{CO}_2$ , 13% MeOH). Фракції, що містять продукт, збирали і розчинник випарювали. Залишок (0,08 г) кристалізували в  $\text{Et}_2\text{O}$  з отриманням 72 мг (15%) сполуки 87.

Перетворення 24

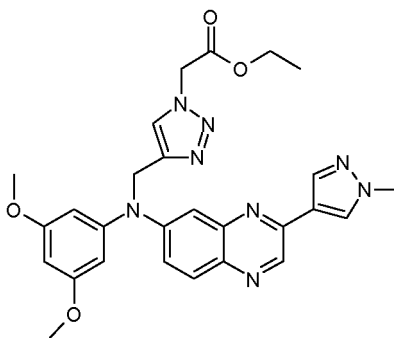
Отримання сполуки 89



- LiAlH<sub>4</sub> (0,031 г, 0,82 ммоль) додавали по порціях до суміші сполуки 90 (0,2 г, 0,41 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 5°C в атмосфері  $\text{N}_2$ . Суміш перемішували при 5°C протягом 3 годин. До суміші додавали по краплях EtOAc, потім  $\text{H}_2\text{O}$  при -5°C. Суспензію пропускали через коротку пробку з целіту. Органічний шар відділяли, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і розчинник випарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (Sunfire діоксид кремнію 5 мкм 150×30,0 мм; рухома фаза, градієнт від 0%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , 100% DCM, 0% MeOH до 0,8%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , 92% DCM, 8% MeOH). Чисті фракції збирали і розчинник випарювали. Залишок кристалізували з DIPE. Осад фільтрували і сушили у вакуумі з отриманням 73 мг (40%) сполуки 89. Т. пл.=126°C (DSC).

Перетворення 25

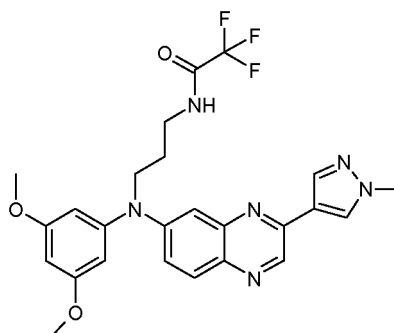
Отримання сполуки 91



- Йодид міді(I) (52,697 мг, 0,28 ммоль), потім N, N-діізопропілетиламін (0,829 мл, 4,75 ммоль) додавали при 5°C до розчину сполуки 38 (1,105 г, 2,78 ммоль) і етилазидоацетату (1,38 мл, 5,53 ммоль) в ТГФ (35 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Суміш гасили водою і екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар декантували, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і упарювали досуха. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH, 15-40 мкм, 300 г MERCK; рухома фаза, 0,1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , 97% DCM, 3% MeOH). Фракції збирали з отриманням 430 мг залишку, який додатково очищали за допомогою ахіральної надкритичної рідинної хроматографії на (AMiHO 6 мкм 150×21,2 мм; рухома фаза, 0,3% 2-пропіламіну, 90%  $\text{CO}_2$ , 10% MeOH). Чисті фракції збирали і упарювали досуха з отриманням двох фракцій.
- Першу фракцію (90 мг) кристалізували з  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{DiPE}$ . Осад відфільтровували і сушили з отриманням 74 мг (5%) сполуки 91, Т. пл.=88°C (DSC). Друга фракція давала 360 мг (25%) сполуки 91.

Перетворення 26

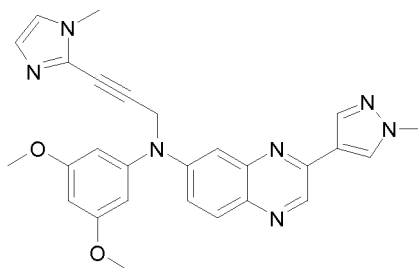
Отримання сполуки 92



Сполуку 93 (740 мг, 1,77 ммоль), Et<sub>3</sub>N (0,54 мл, 3,89 ммоль) і трифтороцтовий ангідрид (0,37 мл, 2,65 ммоль) в ТГФ (25 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували за допомогою DCM. Органічний шар промивали водним розчином K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10%), потім водою, потім сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і упарювали досуха. Залишок (800 мг) очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH, 15-40 мкм, 30 г; рухома фаза, 0,2% NH<sub>4</sub>OH, 98% DCM, 2% MeOH). Фракції, що містять продукт, збирали і розчинник випарювали. Залишок (730 мг) кристалізували з діетилового ефіру/DIPE з отриманням 465 мг (51%) сполуки 92. Т. пл.=139°C (DSC).

Перетворення 27

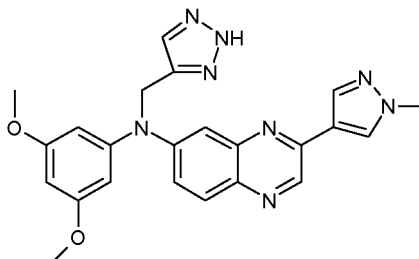
Отримання сполуки 300



Суспензію сполуки 38 (1,38 г; 3,46 ммоль), 2-йод-1-метил-1H-імідазолу (0,45 г; 2,16 ммоль) і Et<sub>3</sub>N (3,0 мл; 21,6 ммоль) в DMSO (25 мл) дегазували в атмосфері N<sub>2</sub>. Додавали дихлорбіс(трифенілфосфін)-паладій (304 мг; 0,43 ммоль) і йодид міді(I) (41 мг; 0,22 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 90°C протягом 1,5 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, виливали у воду і екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар декантували, промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і упарювали досуха. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH, 15-40 мкм, 300 г MERCK; рухома фаза, 0,4% NH<sub>4</sub>OH, 96% DCM, 4% MeOH). Чисті фракції збирали і упарювали досуха. Залишок (780 мг) потім очищали за допомогою ахіральної надкритичної рідинної хроматографії на (2 AMIHO 6 мкм 150×21,2 мм; рухома фаза, 0,3% 2-пропіламіну, 80% CO<sub>2</sub>, 20% MeOH). Чисті фракції збирали і упарювали досуха, з отриманням 430 мг (41%) сполуки 300. Цю фракцію брали для поглинання в CH<sub>3</sub>CN. Осад відфільтровували і сушили з отриманням 377 мг (36%) сполуки 300. Т. пл.=192°C (DSC).

Перетворення 28

Отримання сполуки 94



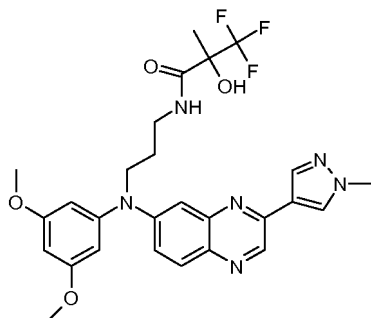
Суміш сполуки 109 (2,5 г, 5,29 ммоль) в 3М NaOH (7 мл) і ТГФ (40 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш гасили за допомогою 10% розчину NH<sub>4</sub>Cl і додавали EtOAc. рН доводили до 4,5 шляхом додавання 3 н розчину HCl. Органічний шар декантували, промивали насиченим розчином NH<sub>4</sub>Cl, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і упарювали досуха. Залишок кристалізували з EtOH. Осад відфільтровували, промивали за



допомогою EtOH, потім діетиловим ефіру і сушили, з отриманням 2,02 г (86%) сполуки 94. Т. пл.=101°C (DSC).

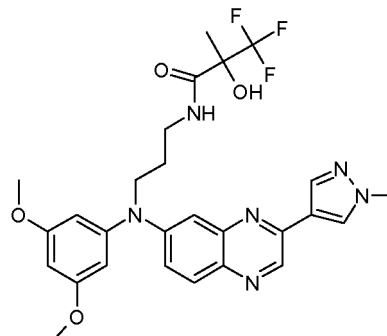
Перетворення 29

Отримання сполуки 95а



5

і сполуки 95



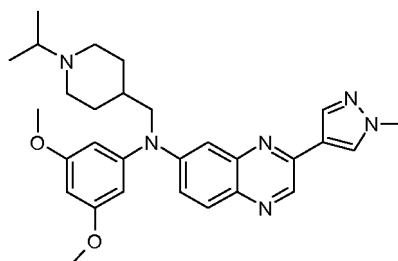
у вигляді HCl

солі

Суміш сполуки 93 (0,15 г, 0,36 ммоль), 3,3,3-трифтор-2-гідрокси-2-метилпропанової кислоти (0,085 г, 0,54 ммоль), гідрохлориду N3-(етилкарбонімідоїл)-N1, N1-диметил-1,3-пропандіаміну (1:1) (0,083 г, 0,54 ммоль), 1-гідроксибензотриазолу (0,073 г, 0,54 ммоль), Et<sub>3</sub>N (0,075 мл, 0,54 ммоль) в DCM (4 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш виливали в крижану воду і додавали DCM. Органічний шар відділяли, промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і розчинник випарювали. Залишок (0,250 г) очищали хроматографією на силікагелі (сферичні частинки SiOH, 10 мкм, 60 р PharmPrep MERCK; рухома фаза, 0,1% NH<sub>4</sub>OH, 98% DCM, 2% MeOH). Фракції, що містять продукт, збирали і розчинник випарювали. Сполуку 95 розчиняли в CH<sub>3</sub>CN, охолоджували до 5°C і додавали по краплях розчин 5н HCl/iPrOH (0,3 мл). Суміш упарювали досуха при кімнатній температурі. Здійснювали поглинання суміші в діетиловий ефір, потім осад відфільтровували і сушили в умовах вакууму при 60°C, з отриманням 0,172 г (80%) сполуки 95.

Перетворення 30

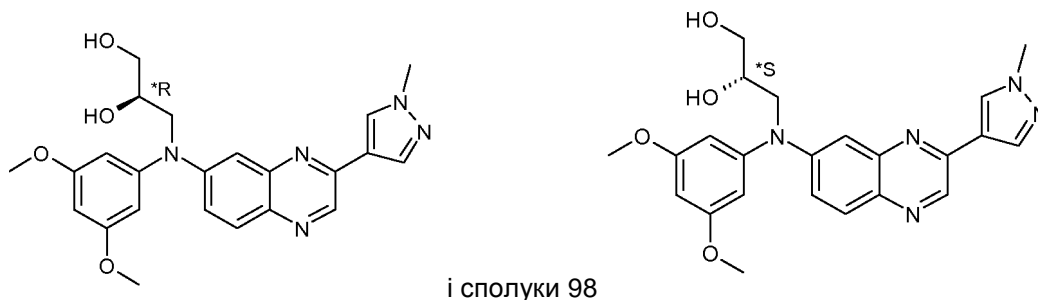
Отримання сполуки 96



Ацетон (0,322 мл, 4,361 ммоль) додавали до розчину сполуки 70 (0,2 г, 0,436 ммоль) в MeOH (5 мл) і ТГФ (5 мл) при кімнатній температурі. Потім додавали ціаноборогідрид натрію (0,055 г, 0,872 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали ацетон (0,129 мл, 1,745 ммоль) і ціаноборогідрид натрію (0,055 г, 0,872 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом вихідних. Суміш виливали на лід, потім органічний шар екстрагували за допомогою DCM, сушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтровували і упарювали досуха. Залишок (254 мг) очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH, 15-40 мкм, 300 г MERCK; рухома фаза, градієнт від 100% DCM до 90% DCM, 10% CH<sub>3</sub>OH, 0,1% NH<sub>4</sub>OH). Чисті фракції збирали і упарювали досуха. Продукт (236 мг) кристалізували за допомогою DIPE, фільтрували і сушили, з отриманням 186 мг (85%) сполуки 96. Т. пл.=168°C (DSC).

Перетворення 31

Отримання сполуки 97

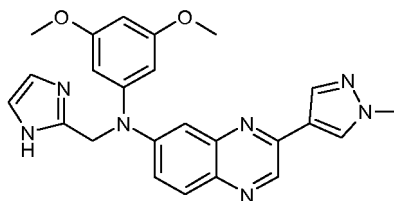


\* означає відносну стереохімію

Енантіомери сполуки 75 (5,4 г) розділяли за допомогою хіральної надкритичної рідинної хроматографії (CHIRALPAK AD-H 5 мкм 250×20 мм; рухома фаза, 0,3% 2-пропіламіну, 40% CO<sub>2</sub>, 60% MeOH). Фракції, що містять шуканий продукт, збирали і розчинник випарювали. Перший елюючий енантіомер (2,1 г) кристалізували в діетиловому ефірі, з отриманням 1,965 г (36%) сполуки 97 (R\*, Т. пл.=188°C (DSC)). Другий енантіомер (2,1 г) кристалізували в діетиловому ефірі, з отриманням 2 г (37%) сполуки 98 (S\*, Т. пл.=186°C (DSC)).

Перетворення 32

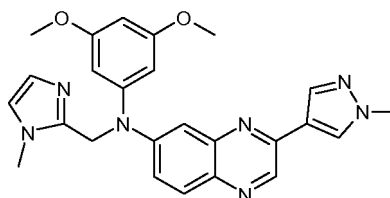
Отримання сполуки 99



Суміш сполуки 100 (0,5 г, 0,91 ммоль) в розчині 4М HCl в діоксані (2 мл) і CH<sub>3</sub>CN (10 мл) нагрівали при 50°C протягом ночі. Суміш виливали на лід, підлугували за допомогою K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> і екстрагували за допомогою DCM. Органічний шар сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і упарювали досуха з отриманням 0,4 г (99%) сполуки 99.

Перетворення 33

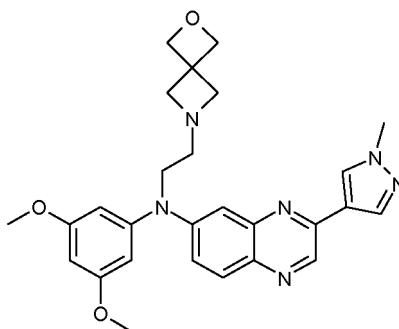
Отримання сполуки 101



Гідрид натрію (0,054 г, 1,36 ммоль) додавали по порціях до розчину сполуки 99 (0,4 г, 0,9 ммоль) в DMF (4 мл) при 5°C під потоком N<sub>2</sub>. Реакційну суміш перемішували при 5°C протягом 1 години, потім додавали по краплях йодметан (68 мкл, 1,09 ммоль) при 5°C під потоком N<sub>2</sub>. Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при 5°C, потім при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш виливали на лід і екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і упарювали досуха. Залишок (0,71 г) очищали хроматографією на силікагелі (Sunfire діоксид кремнію 5 мкм 150×30,0 мм; рухома фаза, градієнт від 0,2% NH<sub>4</sub>OH, 98% DCM, 2% MeOH до 0,8% NH<sub>4</sub>OH, 92% DCM, 8% MeOH). Чисті фракції упарювали досуха. Залишок кристалізували з діетилового ефіру і сушили, з отриманням 0,172 г (42%) сполуки 101. Т. пл.=186°C, (Kofler).

Перетворення 34

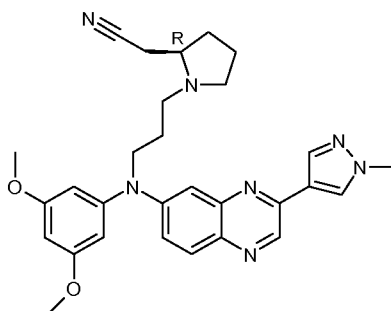
Отримання сполуки 102



3,3-Біс(бромметил)оксетан (1,592 г, 6,52 ммоль) додавали до сполуки 84 (2,2 г, 5,44 ммоль) і карбонату натрію (0,961 г, 9,1 ммоль) в 1,4-діоксані (80 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом 7 днів, потім охолоджували до кімнатної температури. Суміш фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (рухома фаза, градієнт від 99% DCM, 1% розчину  $\text{NH}_3$  в MeOH до 97,5% DCM, 2,5% розчину  $\text{NH}_3$  в MeOH). Чисті фракції збирали і концентрували при зниженому тиску, з отриманням 880 мг (33%) сполуки 102.

Перетворення 35

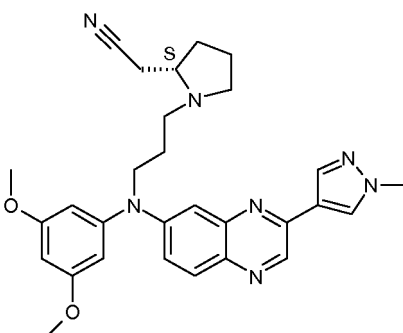
Отримання сполуки 103



у вигляді HCl солі

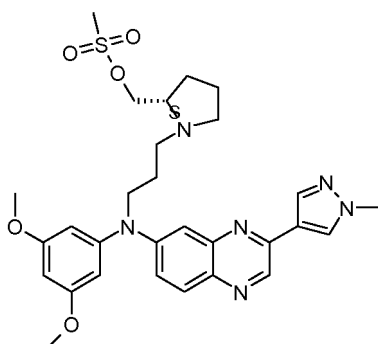
Ціанід натрію (0,094 г, 1,92 ммоль) додавали по порціях до розчину сполуки 104 (0,5 г, 0,96 ммоль) в EtOH (10 мл) і  $\text{H}_2\text{O}$  (3 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали при 60°C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і виливали в крижану воду. Додавали EtOAc і розчин підлговували за допомогою водного розчину  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (10%). Органічний шар відділяли, промивали насиченим сольовим розчином, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і розчинник випарювали. Залишок (0,63 г) очищали хроматографією на силікагелі (сферичні частинки SiOH, 10 мкм 60p PharmPrep MERCK; рухома фаза 0,1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , 98% DCM, 2% MeOH). Чисті фракції збирали і розчинник випарювали з отриманням 0,37 г сполука (75%). Це сполука додатково очищали за допомогою хіральної надкритичної рідинної хроматографії на (CHIRALPAK AD-H 5 мкм 250×20 мм; рухома фаза, 0,3% 2-пропіламіну, 60% EtOH, 40%  $\text{CO}_2$ ). Фракції, що містять шуканий продукт, збирали і розчинник випарювали. Залишок (0,240 г, 49%) розчиняли в  $\text{CH}_3\text{CN}$  і охолоджували при 5°C. Додавали по краплях 5н розчин HCl/i-PrOH (0,28 мл) при 5°C. Розчин упарювали досуха. Залишок розтирали в порошок з діетиловим ефіром, фільтрували і сушили в умовах вакууму при 60°C, з отриманням 0,250 г (42%) сполуки 103.

Отримання сполуки 105

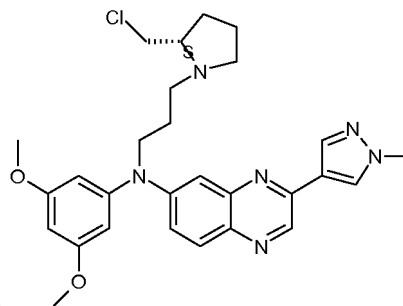


у вигляді HCl солі

a-1) Отримання проміжної сполуки 63



і сполуки 126

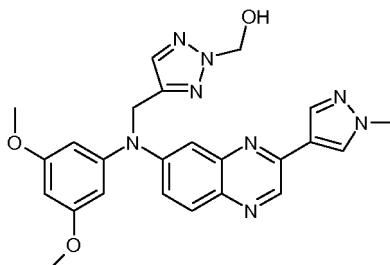


Метансульфонілхлорид (0,18 мл; 2,31 ммоль) додавали по краплях до розчину сполуки 108 (580 мг; 1,15 ммоль), Et<sub>3</sub>N (0,4 мл; 2,88 ммоль) в DCM (10 мл) при 5°C під потоком N<sub>2</sub>. Реакційну суміш перемішували при 5°C протягом 2 годин. Реакційну суміш виливали в крижану воду і додавали DCM. Органічний шар відділяли, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і розчинник випарювали з отриманням 0,65 г (97%) проміжної сполуки 63 і сполуки 126.

а-2) Ціанід натрію (0,110 г, 2,24 ммоль) додавали по порціях до розчину проміжної сполуки 63 (0,65 г, 1,12 ммоль) в EtOH (10 мл) і H<sub>2</sub>O (3 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали при 60°C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і виливали в крижану воду. Додавали EtOAc і розчин підлюговували за допомогою водного розчину K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10%). Органічний шар відділяли, промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і розчинник випарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (Sunfire діоксид кремнію 5 мкм 150×30,0 мм; рухома фаза, градієнт від 0% NH<sub>4</sub>OH, 100% DCM до 0,5% NH<sub>4</sub>OH, 95% DCM, 5% MeOH). Фракції збирали і розчинник випарювали. Залишок додатково очищали за допомогою хіральної надкритичної рідинної хроматографії (CHIRALPAK AD-H 5 мкм 250×20 мм; рухома фаза, 0,3% 2-пропіламіну, 40% EtOH, 60% CO<sub>2</sub>). Фракції, що містять продукт, збирали і розчинник випарювали. Залишок (0,220 г, 38%) розчиняли в CH<sub>3</sub>CN і охолоджували при 5°C. Додавали по краплях 5н розчин HCl/iPrOH (0,258 мл) при 5°C і суміш упарювали досуха. Залишок розтирали в порошок з діетиловим ефіром, фільтрували і сушили в умовах вакууму при 60°C, з отриманням 0,215 г (32%) сполуки 105.

Перетворення 36

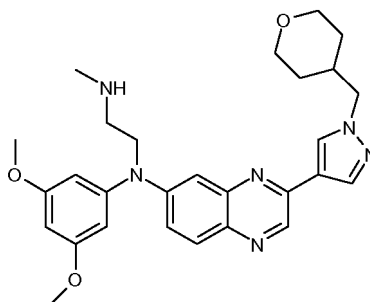
Отримання сполуки 109



Азид натрію (84,1 мг, 1,29 ммоль) додавали при 5°C до розчину формальдегіду (0,65 мл, 8,62 ммоль) і HOAc (74 мкл, 1,29 ммоль) в діоксані (1,5 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 15 хвилин і додавали розчин сполуки 38 (310 мг, 0,78 ммоль) в діоксані (1,5 мл). Реакційну суміш перемішували при 5°C протягом 10 хвилин, потім додавали L-аскорбат натрію (34 мг, 0,17 ммоль) з подальшим додаванням розчину сульфату міді у воді (0,53 мл, 0,043 ммоль). Реакційній суміші давали нагрітисся до кімнатної температури і перемішували протягом 3 годин. Додавали воду і реакційну суміш екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар декантували, промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і упарювали досуха, з отриманням 367 мг (100%) сполуки 109.

Перетворення 37

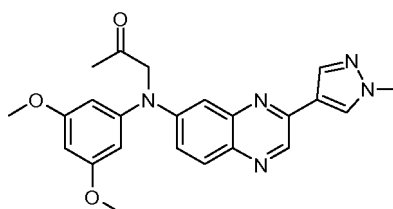
Отримання сполуки 110



До розчину сполуки 111 (отримана відповідно до перетворення 5a зі сполуки 129) (170 мг, 0,29 ммоль) в DCM (20 мл) додавали 1-хлоретилхлорформіат (37 мкл, 0,34 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 90 хвилин. Розчинник видаляли при зниженому тиску. До залишку додавали MeOH (20 мл) і розчин нагрівали до 40°C протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і упарювали при зниженому тиску з отриманням червоної твердої речовини. Залишок (170 мг) очищали хроматографією на силікагелі (Нуперпреп C18 HS BDS 100A 8мкм (Shandon); рухома фаза, градієнт від 80% 0,5%-ого розчину карбонату амонію у воді, 20% MeOH до 20% 0,5%-ого розчину карбонату амонію у воді, 80% MeOH). Фракції, що містять продукт, збирали і розчинник випарювали з отриманням 64 мг (44%) сполуки 110.

Перетворення 38

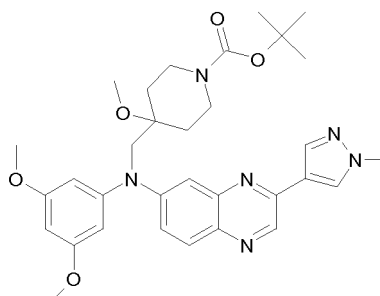
Отримання сполуки 82



Перйодинан Десс-Мартіна (5,16 мл, 1,55 ммоль) додавали по краплях при 0°C до сполуки 113 (0,59 г, 1,41 ммоль) в DCM (10 мл) під потоком N<sub>2</sub>. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, виливали на лід і підлюговували за допомогою водного розчину K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10%). Органічний шар екстрагували за допомогою DCM, сушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтровували і упарювали досуха. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH, 15-40 мкм; рухома фаза, градієнт від 98% DCM/2% MeOH до 95% DCM/5% MeOH). Чисті фракції збирали і розчинник випарювали з отриманням 0,47 г (65%) сполуки 82.

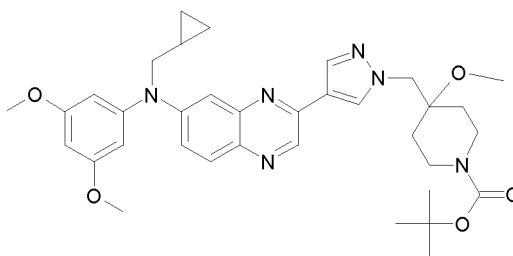
Перетворення 39

Отримання сполуки 114



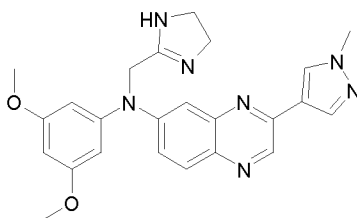
Гідрид натрію (104 мг; 2,61 ммоль) додавали по порціях до розчину сполуки 115 (500 мг; 0,87 ммоль) в N, N-диметилформаміді (8 мл) при 5°C під потоком N<sub>2</sub>. Реакційну суміш перемішували при 5°C протягом 1 години, потім додавали по краплях розчин йодметану (0,16 мл; 2,61 ммоль) при 5°C. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш виливали в крижану воду і додавали EtOAc. Органічний шар відділяли, промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і розчинник випарювали. Отриманий залишок (0,55 г) очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH, 15/40 мкм, 30 г; рухома фаза, градієнт від 100% DCM до 96% DCM, 4% MeOH). Фракції, що містять продукт, збирали і розчинник випарювали з отриманням 0,39 г (76%) сполуки 114.

Перетворення 40  
Отримання сполуки 116



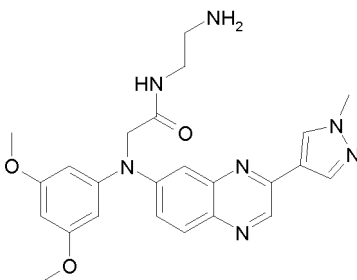
Гідрид натрію (0,066 г, 1,66 ммоль) додавали по порціях до розчину сполуки 117 (0,51 г, 0,83 ммоль) в N, N-диметилформаміді (10 мл) при 5°C під потоком N<sub>2</sub>. Суміш перемішували протягом 1 години при 5°C, потім додавали по порціях йодметан (0,103 мл, 1,66 ммоль) при 5°C. Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при 5°C, потім нагрівали до кімнатної температури. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш виливали в крижану воду і додавали EtOAc. Органічний шар відділяли, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і розчинник випарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH, 15/40 мкм, 30 г MERCK; рухома фаза, градієнт від 100% DCM до 98% DCM, 2% MeOH). Фракції, що містять продукт, збирали і розчинник випарювали з отриманням 0,400 г (76%) сполуки 116.

Перетворення 41  
а) Отримання сполуки 118



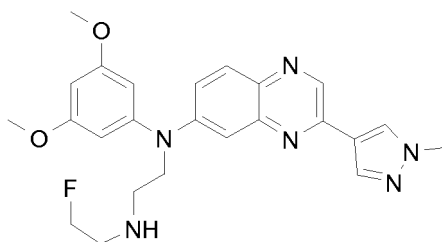
До перемішуваної суміші етилендіаміну (0,226 мл, 3,38 ммоль) і безводного толуолу (15 мл), охолодженої на крижаній бані, в атмосфері азоту додавали по краплях триметилалюміній в гептані (1M, 4 мл, 4 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 60 хвилин і потім додавали сполука 65 (300 мг, 0,670 ммоль) в безводному толуолі (7 мл). Суміш нагрівали при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом 3 годин і потім давали охолотитися до кімнатної температури. Обережно додавали MeOH (50 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хвилин і потім фільтрували через целіт. Органічні шари концентрували і очищали хроматографією на силікагелі. Шукані фракції збирали і розчинник випарювали з отриманням сполуки 118 ((4,5-дигідро-1H-імідазол-2-ілметил)-(3,5-диметокси-феніл)-[3-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-хіноксалін-6-іл]-амін) (100 мг).

б) Отримання сполуки 119



Сполуку 118 нагрівали до 100°C у водному розчині гідроксиду натрію (2n, 5 мл) протягом ночі для активування реакції розкриття кільця. Додавали 1,4-діоксан (5 мл) і реакцію продовжували ще протягом 10 годин при 100°C. Реакційній суміші давали охолотитися і екстрагували за допомогою EtOAc (2×). Органічні шари сушили (MgSO<sub>4</sub>) і концентрували. Додавали розчин хлористоводневої кислоти в MeOH і продукт осаджували за допомогою діетилового ефіру. Яскраво-червону тверду речовину виділяли фільтруванням і сушили у вакуумній печі з отриманням сполуки 119 (N-(2-аміно-етил)-2-((3,5-диметокси-феніл)-[3-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-хіноксалін-6-іл]-аміно)-ацетамід) (80 мг).

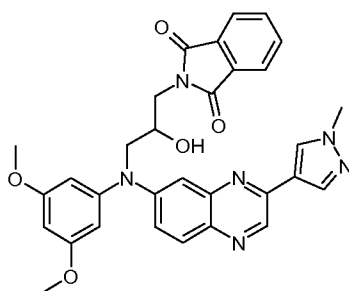
Перетворення 42  
Отримання сполуки 120



До розчину сполуки 84 (36 мг, 0,89 моль 1 екв.) в діоксані (3 мл) і DMF (1,5 мл) додавали 1-йод-2-фторетан (16 мг, 0,89 ммоль) і  $K_2CO_3$  (25 мг, 1,78 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 90°C протягом 5,5 годин і додавали додаткову кількість DMF (1,5 мл), і реакційну суміш нагрівали до 100°C протягом 1,5 години. Розчинники видаляли при зниженому тиску і реакційну суміш розподіляли між EtOAc і водою. Шари розділяли, сушили ( $MgSO_4$ ) і концентрували при зниженому тиску. Неочищену суміш очищали за допомогою ВЕРХ з отриманням сполуки 120 (17 мг).

Перетворення 43

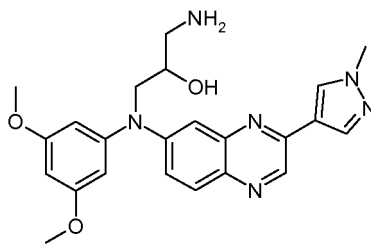
Отримання сполуки 124



Розчин сполуки 76 (0,254 г; 0,608 ммоль), фталіміду калію (0,68 г, 3,65 ммоль) в N-метилпіролідоні (5 мл) нагрівали в умовах мікрохвильового опромінення протягом 1,5 години при 150°C. Розчин охолоджували і суміш виливали в охолоджену воду. Продукт екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар промивали за допомогою  $H_2O$ , сушили ( $MgSO_4$ ), фільтрували і упарювали досуха з отриманням сполуки 124, яку використовували без додаткового очищення на наступній стадії.

Перетворення 44

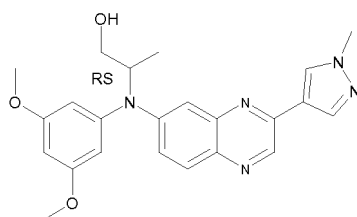
Отримання сполуки 125



Сполуку 124 нагрівали в EtOH (20 мл) з гідразин моногідратом (0,57 мл; 18,25 ммоль) при 80°C протягом 5 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, упарювали і залишок виливали у воду. Органічний шар екстрагували за допомогою DCM, промивали насиченим сольовим розчином, сушили ( $MgSO_4$ ), фільтрували і упарювали досуха з отриманням 400 мг неочищеного продукту. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (сферичні частинки  $SiOH$ , 10 мкм, 60 г, PharmPrep MERCK; рухома фаза 0,5%  $NH_4OH$ , 95% DCM, 5% MeOH). Чисті фракції збирали і упарювали з отриманням 140 мг (53%) сполуки 125. Т. пл.=99°C (DSC).

Перетворення 45

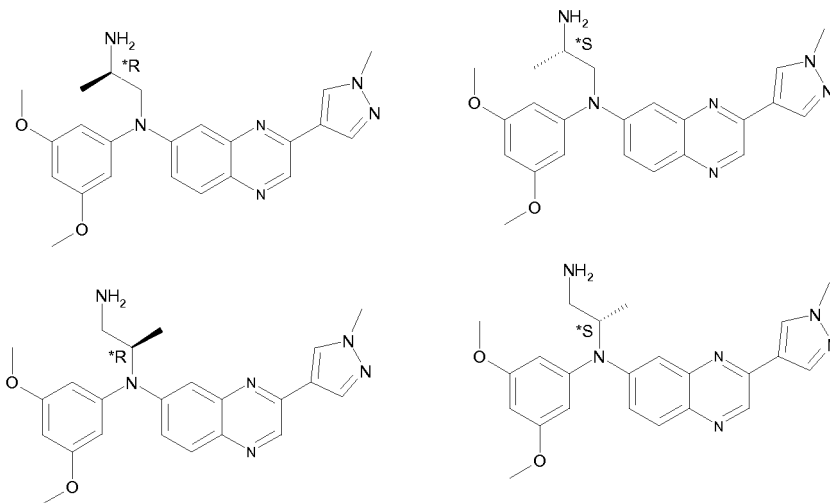
Отримання сполуки 606



Розчин сполуки 605 (5,3 г; 11,55 ммоль) в безводному ТГФ (105 мл) додавали по краплях до розчину літійалюмінійгідриду (0,789 г; 20,79 ммоль) в безводному ТГФ (105 мл) при 0°C під потоком N<sub>2</sub>. Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при 0°C. До реакційної суміші додавали по краплях EtOAc, потім додавали по краплях воду. Органічний шар відділяли, промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і розчинник випарювали досуха. Залишок (5 г) очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH, 20-45 мкм, 1000 г; рухома фаза: градієнт від 0,1% NH<sub>4</sub>OH, 97% DCM, 3% MeOH до 0,1% NH<sub>4</sub>OH, 94% DCM, 6% MeOH). Чисті фракції збирали і концентрували. Залишок (4 г, 75%) кристалізували з DIPE. Осад відфільтровували і сушили у вакуумі з отриманням 3,5 г (65%) сполуки 606. Т. пл.: 97°C (DSC)

Перетворення 46

Отримання сполук 608, 609, 610, 611



\*означає відносну стереохімію

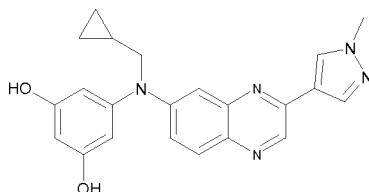
Сполуку 607 (7,4 г; 6,74 ммоль), гідразин моногідрат (2,52 мл; 80,94 ммоль) в EtOH (240 мл) нагрівали при 80°C протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і виливали в крижану воду. Додавали DCM і органічний шар відділяли, промивали водою, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і розчинник випарювали досуха. Залишок (5,1 г) очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний; SiOH 20-45 мкм; 450 г; рухома фаза 0,5% NH<sub>4</sub>OH, 93% DCM, 7% MeOH). Фракції, що містять продукт, збирали і розчинник випарювали з отриманням 1,1 г фракції I = сполука 896 (енантіомерна суміш) і 1,1 г фракції II = сполука 897 (енантіомерна суміш).

Енантіомери фракції I і II розділяли за допомогою хіральної надкритичної рідинної хроматографії (CHIRALPAK AD-H 5 мкм 250×20 мм; рухома фаза, 0,3% 2-пропіламіну, 60% CO<sub>2</sub>, 40% ізопропанолу). Фракції, що містять шуканий продукт, збирали і розчинник випарювали. Перший елююючий енантіомер фракції I (0,52 г) кристалізували в CH<sub>3</sub>CN, з отриманням 0,325 г (12%) сполуки 608 (R\*, Т. пл.=159°C (DSC)). Другий енантіомер фракції I (0,53 г) кристалізували в CH<sub>3</sub>CN з отриманням 0,284 г (10%) сполуки 609 (S\*, Т. пл.=155°C (DSC)).

Перший елююючий енантіомер фракції II (0,47 г) кристалізували в CH<sub>3</sub>CN/діетиловому ефірі з отриманням 0,327 г (12%) сполуки 610 (R\*, Т. пл.=150°C (DSC)). Другий енантіомер фракції II (0,475 г) кристалізували в CH<sub>3</sub>CN, з отриманням 0,258 г (9%) сполуки 611 (S\*, Т. пл.=148°C (DSC)).

Перетворення 47

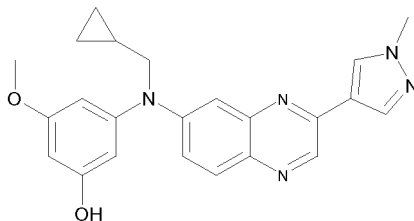
а) Отримання сполуки 612



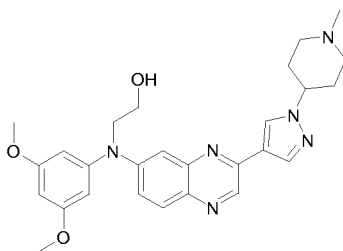
Трибромід бору (11,55 мл; 11,55 ммоль) додавали по краплях до розчину сполуки 202 в DCM (10 мл) при 0°C. Розчину давали повільно нагрітися до кімнатної температури і перемішували протягом 3 днів. Реакційну суміш гасили за допомогою MeOH при 0°C. Потім



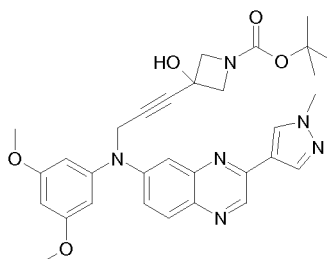
- додавали насичений розчин  $\text{NH}_3$  для нейтралізації реакційної суміші. Реакційну суміш виливали в крижану воду і додавали EtOAc. Органічний шар відділяли, промивали насиченим сольовим розчином, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і розчинник випарювали. Залишок (1 г) очищали хроматографією на силікагелі (C18, 10 мкм, 250 г, 5 см; рухома фаза 0,25%  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$  розчин у воді,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ). Чисті фракції збирали і концентрували з отриманням 0,160 г (22%) сполуки 612.
- 5 б) Отримання сполуки 613



- Карбонат калію (0,057 г; 0,41 ммоль) додавали до розчину сполуки 612 (0,080 г; 0,21 ммоль) в N, N-диметилформаміді (15 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Потім до реакційної суміші додавали метилйодид (0,013 мл; 0,21 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 4 днів. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску до приблизно 1/3 її початкового об'єму. Залишок виливали в крижану воду і додавали EtOAc. Органічний шар відділяли, промивали насиченим сольовим розчином, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і розчинник випарювали. Залишок (0,05 г) очищали хроматографією на силікагелі (RP Vydac Denali C18, 10 мкм, 250 г, 5 см; рухома фаза 0,25%  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$  розчин у воді,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ). Чисті фракції збирали і концентрували. Залишок (0,025 г) розділяли за допомогою хіральної надкритичної рідинної хроматографії (CHIRALPAK Diacel OJ-H 20×250 мм; рухома фаза,  $\text{CO}_2$ , MeOH з 0,2% 2-пропіламіну). Фракції, що містять шуканий продукт, збирали і розчинник випарювали з отриманням 0,007 г (9%) сполуки 613.
- 10 Перетворення 48
- 15 Отримання сполуки 625



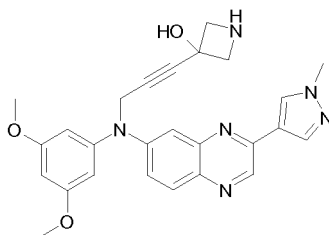
- Йодметан (0,096 мл; 1,54 ммоль) додавали до розчину сполуки 624 (0,73 г; 1,54 ммоль) і  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,213 г; 1,54 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (20 мл). Реакційну суміш перемішували при 60°C протягом 5 годин. Реакційну суміш виливали в крижану воду і додавали EtOAc. Органічний шар відділяли, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і розчинник випарювали. Залишок (0,666 г) очищали хроматографією на силікагелі (сферичні частинки  $\text{SiOH}$ , 10 мкм, 60 г; рухома фаза: градієнт від 0,5%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , 95% DCM, 5% MeOH до 1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , 90% DCM, 10% MeOH). Чисті фракції збирали і концентрували з отриманням 0,3 г (38%) сполуки 625. Т. пл.: 156°C (DSC).
- 25 Перетворення 49
- 30 а) Отримання сполуки 626



- Сполуку 38 (2 г; 5,0 ммоль) розчиняли в ТГФ (80 мл), потім розчин охолоджували при -78°C і додавали розчин н-бутиллітію 1,6М в гексані (3,1 мл; 5,0 ммоль). Реакційній суміші давали повільно нагрітись до -30°C і перемішували протягом 45 хвилин. До реакційної суміші додавали 1-Вос-азетидион (0,715 г; 4,17 ммоль) в ТГФ (8 мл) при -78°C і перемішували протягом 1 години, потім реакційній суміші давали нагрітись до кімнатної температури протягом 1 години. Розчин виливали в крижану воду і додавали  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , EtOAc. Органічний шар відділяли, сушили
- 35

(MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і розчинник випарювали. Залишок (2,86 г) очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH, 20-45 мкм, 450 г; рухома фаза 0,1% NH<sub>4</sub>OH, 96% DCM, 4% MeOH). Чисті фракції збирали і концентрували з отриманням 0,343 г (15%) сполуки 626.

b) Отримання сполуки 627

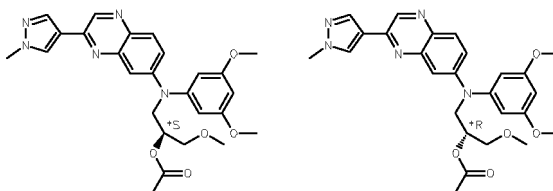


5

Трифтороцтову кислоту (1,4 мл; 17,9 ммоль) додавали до розчину сполуки 626 (0,17 г; 0,3 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 70°C протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і упарювали. Реакційну суміш виливали в крижану воду, додавали DCM і підлугувували за допомогою NH<sub>4</sub>OH. Органічний шар відділяли, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і розчинник випарювали. Залишок (0,35 г) очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH, 15-40 мкм, 30 г; рухома фаза 0,5% NH<sub>4</sub>OH, 95% DCM, 5% MeOH). Чисті фракції збирали і концентрували з отриманням 0,048 г (34%) сполуки 627.

Перетворення 50

Отримання сполук 628 і 629



15

NaH (0,22 г; 5,56 ммоль) додавали по порціях до сполуки 14 (0,5 г; 1,1 ммоль) в ТГФ (30 мл). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 1 години. Потім додавали по краплях ацетилхлорид (0,8 мл; 11,1 ммоль) при 5°C під потоком N<sub>2</sub>. Реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 18 годин. Реакційну суміш виливали в крижану воду і додавали EtOAc. Органічний шар відділяли і промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і розчинник випарювали. Залишок (0,51 г) очищали хроматографією на силікагелі (SiOH 5 мкм, 250\*30 мм; рухома фаза: градієнт від 100% DCM до 0,5% NH<sub>4</sub>OH, 95% DCM, 5% MeOH). Чисті фракції збирали і концентрували з отриманням 220 мг продукту. Енантіомери розділяли за допомогою хіральної надкритичної рідинної хроматографії (CHIRALPAK AD-H 5 мкм 250\*20 мм; рухома фаза, 60% CO<sub>2</sub>, 40% ізопропанолу). Фракції, що містять шуканий продукт, збирали і розчинник випарювали. Перший елююючий енантіомер (0,105 г) кристалізували в діетиловому ефірі, з отриманням 0,050 г (9%) сполуки 628 (S\*, Т. пл.=122°C). Другий енантіомер (0,096 г) кристалізували в діетиловому ефірі, з отриманням 0,051 г (9%) сполуки 629 (R\*, Т. пл.=124°C).

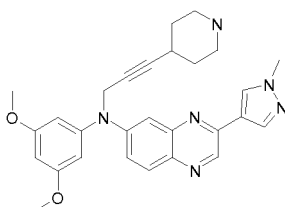
20

25

30

Перетворення 51

Отримання сполуки 631



у вигляді HCl солі

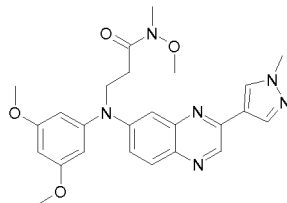
Трифтороцтову кислоту (0,52 мл; 6,9 ммоль) додавали до розчину сполуки 630 (0,4 г; 0,7 ммоль) в DCM (7 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Реакційну суміш виливали в крижану воду, додавали DCM і підлугувували за допомогою K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Органічний шар відділяли, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і розчинник випарювали. Залишок (0,5 г) очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH, 15-40 мкм, 30 г; рухома фаза 0,5% NH<sub>4</sub>OH, 97% DCM, 3% MeOH). Чисті фракції збирали і концентрували. 5н розчин HCl в ізопропіловому спирті додавали по краплях до залишку (0,41 г). Додавали ацетон і

35

діетиловий ефір. Осад відфільтровували і сушили у вакуумі з отриманням 0,383 г (98%) сполуки 631. Т. пл.: 189°C (Kofler)

Перетворення 52

Отримання сполуки 633

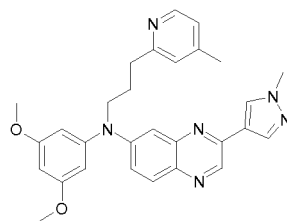


5

1,1'-карбонілдіімідазол (1,1 г, 6,6 ммоль) додавали по порціях до розчину сполуки 297 (2,4 г; 5,6 ммоль) в DCM (60 мл). Потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Додавали гідрохлорид N,O-диметилгідроксиламіну (0,65 г; 6,6 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 72 годин. Реакційну суміш гасили водою і екстрагували за допомогою DCM. Органічний шар декантували, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і упарювали досуха. Залишок (2,6 г) очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH 15-40 мкм, 300 г; рухома фаза 0,3% NH<sub>4</sub>OH, 98% DCM, 2% MeOH). Чисті фракції збирали і концентрували з отриманням 0,185 г (11%). Залишок (0,5 г) кристалізували з діетилового ефіру. Осад фільтрували і сушили з отриманням 0,28 г (11%) сполуки 633. Т. пл.: 130°C (DSC)

Перетворення 53

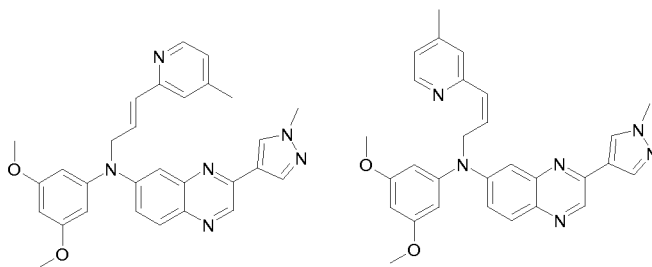
Отримання сполуки 635



Сполуку 634 (0,26 г; 0,53 ммоль) гідрували при кімнатній температурі в EtOAc (10 мл) з використанням Pd/C (0,05 г) як каталізатора при атмосферному тиску. Через 18 годин каталізатор відфільтровували через шар целіту® і фільтрат концентрували у вакуумі досуха. Залишок (0,256 г) очищали хроматографією на силікагелі (SiOH, 5 мкм, 150×30 мм; рухома фаза: градієнт від 100% DCM до 0,8% NH<sub>4</sub>OH, 92% DCM, 8% MeOH). Чисті фракції збирали і концентрували. Залишок (0,085 г) кристалізували з CH<sub>3</sub>CN/DIPE. Осад фільтрували і сушили з отриманням 0,075 г (29%) сполуки 635. Т. пл.: 110°C (DSC)

Перетворення 54

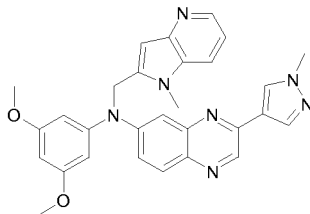
Отримання сполук 637 і 636



Сполуку 634 (0,38 г; 0,78 ммоль) гідрували при кімнатній температурі в EtOAc (40 мл) з використанням каталізатора Ліндлара (0,075 г) як каталізатора при атмосферному тиску. Через 9 годин каталізатор відфільтровували через шар целіту®, промивали за допомогою DCM/MeOH і фільтрат концентрували у вакуумі досуха. Залишок (0,474 г) очищали хроматографією на силікагелі (SiOH, 5 мкм, 150×30 мм; рухома фаза: градієнт від 100% DCM до 0,8% NH<sub>4</sub>OH, 92% DCM, 8% MeOH). Чисті фракції збирали і концентрували з отриманням двох фракцій. Першу фракцію (0,135 г) кристалізували з діетилового ефіру. Осад фільтрували і сушили з отриманням 0,099 г (26%) сполуки 636 (Z). Т. пл.: >260°C (Kofler). Другу фракцію кристалізували з діетилового ефіру. Осад фільтрували і сушили з отриманням 0,048 г (13%) сполуки 637 (E). Т. пл.: 80°C (Kofler).

Перетворення 55

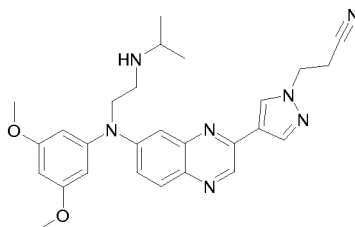
## Отримання сполуки 640



Трет-бутоксид калію (0,054 г; 0,48 ммоль) додавали до розчину сполуки 809 (0,24 г; 0,48 ммоль) в ТГФ (15 мл) і реакційну суміш перемішували при 10°C протягом 2 годин. Реакційну суміш виливали в крижану воду і додавали EtOAc. Органічний шар відділяли і промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і розчинник випарювали. Залишок (0,44 г) очищали хроматографією на силікагелі (SiOH 5 мкм, 150×30 мм; рухома фаза: градієнт від 70% гептану, 2% MeOH, 28% EtOAc до 20% MeOH, 80% EtOAc). Чисті фракції збирали і концентрували. Залишок (0,132 г) кристалізували з діетилового ефіру. Осад фільтрували і сушили з отриманням 0,087 г (37%) сполуки 640. Т. пл.: 241°C (DSC).

Перетворення 56

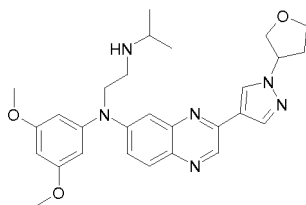
## Отримання сполуки 642



Суміш сполуки 137 (0,51 г; 1,1 ммоль), 3-бромпропіонітрилу (0,11 мл; 1,4 ммоль) і K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,8 г; 5,6 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (15 мл) перемішували при 80°C протягом 6 годин. Реакційну суміш виливали в крижану воду і додавали EtOAc. Органічний шар відділяли і промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і розчинник випарювали. Залишок (0,5 г) очищали хроматографією на силікагелі (SiOH 5 мкм, 150×30 мм; рухома фаза: градієнт від 0,2% NH<sub>4</sub>OH, 98% DCM, 2% MeOH до 0,9% NH<sub>4</sub>OH, 91% DCM, 9% MeOH). Чисті фракції збирали і концентрували. Залишок (0,35 г) кристалізували з діетилового ефіру. Осад фільтрували і сушили з отриманням 0,257 г (47%) сполуки 642. Т. пл.: 127°C (DSC).

Перетворення 57

## Отримання сполуки 643

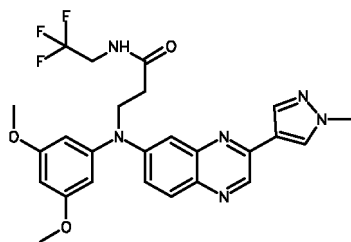


у вигляді HCl солі

3-Гідрокситетрагідрофуран (0,19 мл; 2,3 ммоль) і трифенілфосфін (0,61; 2,3 ммоль) додавали до розчину сполуки 137 (0,5 г; 1,16 ммоль) в ТГФ (14 мл) під потоком N<sub>2</sub>. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, потім додавали діізопропілазодикарбоксилат (0,46 мл; 2,3 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 24 годин. Реакційну суміш виливали в крижану воду і додавали EtOAc. Органічний шар відділяли і промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і розчинник випарювали. Залишок (2 г) очищали хроматографією на силікагелі (SiOH 5 мкм, 150×30 мм; рухома фаза 0,5% NH<sub>4</sub>OH, 95% DCM, 5% MeOH). Чисті фракції збирали і концентрували. Залишок (0,19 г) розчиняли в MeOH, додавали 2,3 мл розчини HCl/iPrOH, потім хлоргідрат кристалізували з діетилового ефіру. Осад відфільтровували і сушили з отриманням 0,178 г (25%) сполуки 643. Т. пл.: 160°C (Kofler)

Перетворення 58

## Отримання сполуки 648

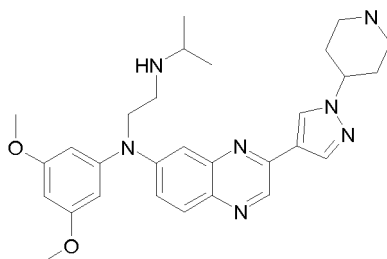


Суміш сполуки 297 (1,65 г, 3,8 ммоль), 2,2,2-трифторетиламіну (1,4 мл, 9,4 ммоль), 1-гідроксibenзотриазолу (3,6 г, 9,4 ммоль), триетиламіну (1 мл, 7,5 ммоль) в N, N-диметилформаміді (50 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин.

- 5 Реакційну суміш виливали в крижану воду і додавали EtOAc. Органічний шар відділяли, промивали насиченим сольовим розчином, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і розчинник випарювали. Залишок (3,2 г) очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний діоксид кремнію 20×40; рухома фаза 0,1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , 97% DCM, 3% MeOH). Фракцію, яка містить продукт, збирали і розчинник випарювали. Залишок розтирали в порошок з діетилового ефіру, фільтрували і сушили в умовах вакууму при 60°C з отриманням 1,15 г (65%) сполуки 648, Т. пл.=196°C (DSC).

Перетворення 59

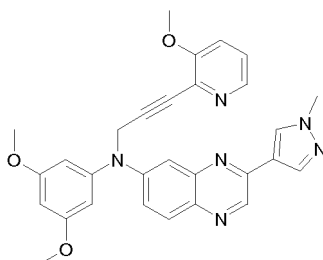
Отримання сполуки 651



- 15 Трифтороцтову кислоту (1 мл; 14,3 ммоль) додавали до розчину сполуки 650 (0,44 г; 0,7 ммоль) в DCM (5,2 мл) при температурі 0-5°C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, потім гасили за допомогою 10% розчину  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Органічний шар промивали водою, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і упарювали досуха. Залишок (0,45 г) очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний діоксид кремнію 15×40; 30 г, рухома фаза 1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , 90% DCM, 10% MeOH). Фракцію, яка містить продукт, збирали і розчинник випарювали. Залишок кристалізували з діетилового ефіру/ $\text{CH}_3\text{CN}$ , фільтрували і сушили в умовах вакууму при 60°C з отриманням 0,26 г (72%) сполуки 651, Т. пл.=122°C (Kofler).

Перетворення 60

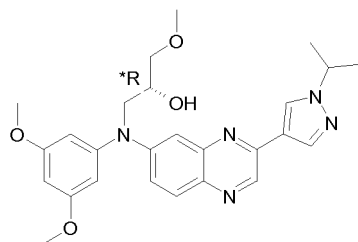
Отримання сполуки 652



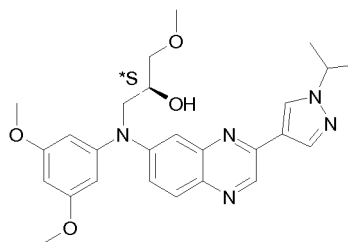
- 25 Суспензію сполуки 38 (1 г; 3,5 ммоль), 2-бром-3-метоксипіридину (0,25 г; 0,35 ммоль) і  $\text{Et}_3\text{N}$  (3,0 мл; 21,5 ммоль) в DMSO (20 мл) дегазували під потоком  $\text{N}_2$ . Додавали дихлорбіс(трифенілфосфін)-паладій (0,25 г; 0,36 ммоль) і йодид міді(I) (0,034 г; 0,18 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 90°C протягом 40 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, виливали у воду і додавали EtOAc. Суміш відфільтровували через шар целіту®. Органічний шар декантували, промивали насиченим сольовим розчином, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і упарювали досуха. Залишок (1,4 г) очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний  $\text{SiOH}$ , 20-40 мкм, 450 г; рухома фаза, 0,1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , 97% DCM, 3% MeOH). Чисті фракції збирали і упарювали досуха. Залишок кристалізували з діетилового ефіру. Осад фільтрували і сушили з отриманням 0,6 г (65%) сполуки 652. Т. пл.: 144°C (DSC)

Перетворення 61

## Отримання сполук 656 і 657



у вигляді HCl солі



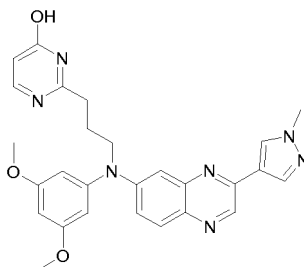
у вигляді

HCl солі

- Сполуку 14a (3,4 г) очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH, 15-40 мкм, 300 г; рухома фаза, 0,1% NH<sub>4</sub>OH, 98% DCM, 2% MeOH). Чисті фракції збирали і упарювали досуха. Залишок (1 г) розділяли за допомогою хіральної надкритичної рідинної хроматографії (CHIRALPAK AD-H 5 мкм 250×20 мм; рухома фаза, 40% 2-пропіламіну, 60% CO<sub>2</sub>). Фракції, що містять шуканий продукт, збирали і розчинник випарювали. Перший елюючий енантіомер (0,5 г) розчиняли в діетиловому ефірі, додавали 5 еквівалентів HCl в iPrOH і перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Осад фільтрували і сушили з отриманням 0,29 г (8%) сполуки 656 (R\*, Т. пл.=95°C (Kofler)). Другий енантіомер (0,55 г) очищали за допомогою ахіральної надкритичної рідинної хроматографії (AMINO 6 мкм 150×21,2 мм, рухома фаза, 90% CO<sub>2</sub>, 10% MeOH). Фракції, що містять шуканий продукт, збирали і розчинник випарювали. Залишок (0,47 г) розчиняли в діетиловому ефірі, додавали 5 еквівалентів HCl в iPrOH і перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Осад фільтрували і сушили з отриманням 0,36 г (11%) сполуки 657 (S\*, Т. пл.=110°C (Kofler)).

Перетворення 62

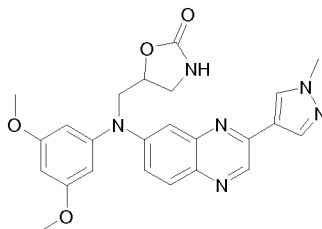
Отримання сполуки 663



- Сполуку 662 (0,25 г; 0,49 ммоль) в HCl (1M в H<sub>2</sub>O) (12,2 мл; 12,2 ммоль) перемішували при 60°C протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, упарювали досуха. Потім здійснювали поглинання залишку в DCM і промивали 10% розчином K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Органічний шар відділяли і сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і розчинник випарювали. Залишок (0,2 г) очищали хроматографією на силікагелі (SiOH 5 мкм, 150×30 мм, рухома фаза, градієнт від 0,2% NH<sub>4</sub>OH, 98% DCM, 2% MeOH до 1,1% NH<sub>4</sub>OH, 89% DCM, 11% MeOH). Чисті фракції збирали і упарювали. Залишок кристалізували з діетилового ефіру. Осад фільтрували і сушили з отриманням 0,1 г (41%) сполуки 663. Т. пл.: 200°C (DSC).

Перетворення 63

Отримання сполуки 670

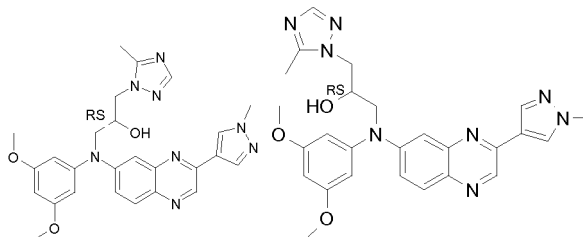


- 1,1'-Карбонілдіімідазол (0,5 г, 3 ммоль) додавали до розчину сполуки 125 (1,2 г, 2,8 ммоль) в ТГФ (20,5 мл) при 0°C під потоком N<sub>2</sub>. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш виливали в крижану воду і додавали EtOAc. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і упарювали. Залишок (1,3 г) очищали хроматографією на силікагелі (Нестандартний SiOH, 20-45 мкм, 300 г; рухома фаза 0,2% NH<sub>4</sub>OH, 96% DCM, 4% iPrOH). Чисті фракції збирали,

розчинник випарювали. Залишок (0,98 г) кристалізували з  $\text{CH}_3\text{CN}$  і діетилового ефіру. Осад відфільтровували і сушили з отриманням 0,8 г (64%) сполуки 670. Т. пл.: 157°C (DSC).

Перетворення 64

Отримання сполуки 671 і 672



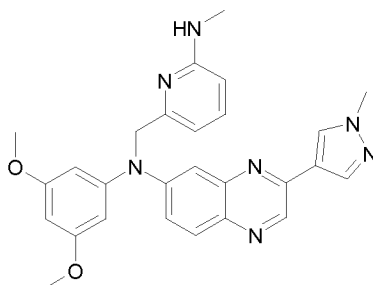
5

Суміш сполуки 76 (1,5 г; 3,6 ммоль) і 3-метил-1H-1,2,4-триазолу (3,7 мл; 28,9 ммоль) в 1-метил-2-піролідіноні (4 мл) в герметично закритій пробірці нагрівали при 140°C з використанням одного одномодового мікрохвильового випромінювача (Biotage Initiator EXP 60) протягом 40 хвилин. Реакційну суміш виливали в крижану воду і додавали EtOAc. Органічний шар відділяли, промивали насиченим сольовим розчином, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і розчинник випарювали досуха. Неочищений продукт (2,1 г) очищали хроматографією на силікагелі (15-40 мкм 300 г; рухома фаза, 0,5%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , 93% DCM, 7% MeOH). Чисті фракції збирали і розчинник випарювали досуха. Залишок (1 г) очищали хроматографією на силікагелі (Ціано 6 мкм 150×21 мм; рухома фаза, 90%  $\text{CO}_2$ , 10% EtOH). Фракції, що містять шуканий продукт, збирали і розчинник випарювали. Перший ізомер (0,3 г) кристалізували в  $\text{CH}_3\text{CN}$ /діетиловому ефірі, з отриманням 0,26 г (15%) сполуки 671. Т. пл.=144°C (DSC). Другий ізомер (0,34 г) кристалізували в  $\text{CH}_3\text{CN}$ /діетиловому ефірі з отриманням 0,26 г (15%) сполуки 672. Т. пл.=194°C (DSC).

Перетворення 65

Отримання сполуки 673

20



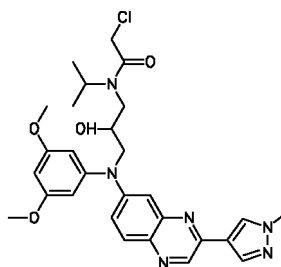
Суміш сполуки 584 (0,64 г; 1,2 ммоль) і метиламіну в 2М ТГФ (3 мл; 6 ммоль) в 1-метил-2-піролідіноні (5 мл) нагрівали при 140°C протягом 24 годин в герметично закритій пробірці. Реакційну суміш виливали в крижану воду і додавали EtOAc. Органічний шар відділяли, промивали насиченим сольовим розчином, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і розчинник випарювали досуха. Неочищений продукт (1 г) очищали хроматографією на силікагелі (5 мкм; рухома фаза: градієнт від 100% DCM до 0,6%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , 94% DCM, 6% MeOH). Чисті фракції збирали і розчинник випарювали досуха. Залишок кристалізували з ацетону і діетилового ефіру. Осад фільтрували і сушили з отриманням 0,34 г (58%) сполуки 673. Т. пл.: 180°C (Kofler)

25

Перетворення 66

а) Отримання сполуки 674

30

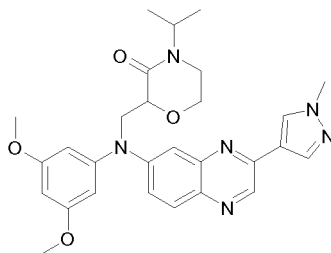


Хлорацетілхлорид (0,23 мл; 2,9 ммоль) додавали по краплях до розчину сполуки 409 (1,3 г, 2,7 ммоль) і триетиламіну (1,14 мл, 8,2 ммоль) в ацетонітрилі (40 мл) при 0°C під потоком азоту. Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі, потім при 110°C протягом ночі. Додавали воду і реакційну суміш екстрагували за допомогою DCM,

35

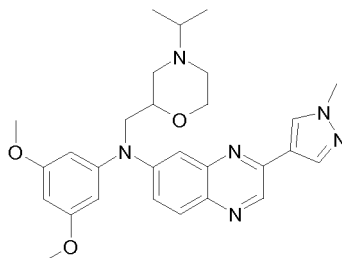
сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і сушили з отриманням 1,5 г сполуки 674, яку використовували без додаткового очищення на наступній стадії.

б) Отримання сполуки 675



- 5 Трет-бутоксид калію додавали по порціях до розчину сполуки 674 (2,6 г; 4,7 ммоль) в ізопропанолі (58 мл) і ТГФ (58 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, потім виливали в крижану воду і додавали DCM. Органічний шар відділяли, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і розчинник випарювали досуха. Неочищений продукт (2,1 г)
- 10 очищали хроматографією на силікагелі (20-45 мкм 450 г; рухома фаза: градієнт від 0,2%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , 96,5% DCM, 3,5% MeOH до 1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , 89% DCM, 10% MeOH). Чисті фракції збирали і розчинник випарювали досуха. Залишок (0,61 г) кристалізували з діетилового ефіру і  $\text{CH}_3\text{CN}$ . Осад фільтрували і сушили з отриманням 0,49 г (21%) сполуки 675. Т. пл.: 187°C (Kofler)

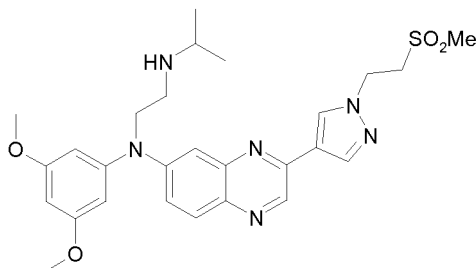
с) Отримання сполуки 676



- 15 Літійалюмінійгідрид (0,028 г; 0,73 ммоль) додавали до розчину сполуки 674 (0,25 г; 0,48 ммоль) в ТГФ (20 мл) під потоком  $\text{N}_2$  при температурі в межах 0-5°C. Реакційну суміш перемішували при температурі в межах 0-5°C протягом 1 години. До реакційної суміші додавали по краплях EtOAc, потім додавали по краплях воду. Органічний шар відділяли, промивали насиченим сольовим розчином, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і розчинник випарювали досуха.
- 20 Неочищений продукт (1 г) очищали хроматографією на силікагелі (5 мкм; рухома фаза, градієнт від 100% DCM до 0,6%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , 94% DCM, 6% MeOH). Чисті фракції збирали і розчинник випарювали досуха. Залишок (0,155 г) очищали за допомогою ахіральної надкритичної рідинної хроматографії (2-етилпіридин 6 мкм; рухома фаза 0,3% ізопропіламіну, 20% MeOH, 80%  $\text{CO}_2$ ). Чисті фракції збирали і розчинник випарювали досуха.
- 25 Залишок (0,053 г) очищали хроматографією на силікагелі (15-40 мкм 10 г; рухома фаза: градієнт від 100% DCM до 0,6%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , 94% DCM, 6% MeOH). Чисті фракції збирали і розчинник випарювали досуха з отриманням 0,043 г (18%) сполуки 677. Т. пл.: 88°C (Kofler)

Перетворення 67

а) Отримання сполуки 678



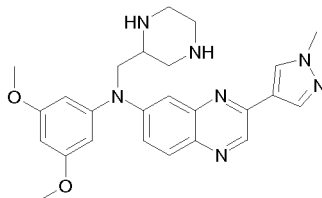
- 30 Експеримент здійснювали 3 рази з використанням наступної кількості.

- Суміш сполуки 137 ( $\text{HCl}$  сіль) (1 г; 2,3 ммоль), 2-брометил-метилсульфону (0,5 мл; 2,8 ммоль) і  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,6 г; 4,6 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (33 мл) перемішували при 80°C протягом 2 годин. Реакційну суміш виливали в крижану воду і додавали EtOAc. Органічні шари розділяли і промивали насиченим сольовим розчином, об'єднували, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і розчинник випарювали. Залишок (5,2 г) очищали хроматографією на силікагелі ( $\text{SiOH}$  15-40
- 35



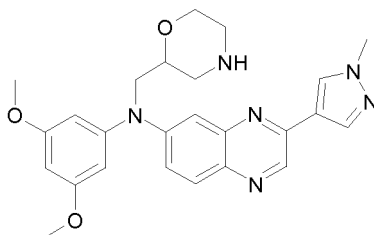
мкм, 450; рухома фаза: градієнт від 0,5%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , 96% DCM, 4% MeOH до 0,5%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , 90% DCM, 10% MeOH). Чисті фракції збирали і концентрували. Залишок (3,2 г) кристалізували з діетилового ефіру. Осад фільтрували і сушили з отриманням 2,2 г (78%) сполуки 678. Т. пл.: 148°C (DSC).

- 5 Перетворення 68  
а) Отримання сполуки 680



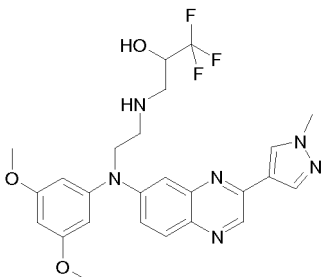
- 10 Сполуку 681 (0,97 г; 1,4 ммоль) в трифтороцтовій кислоті (28,5 мл) нагрівали при 100°C протягом 24 годин в герметично закритій пробірці. Реакційну суміш упарювали досуха. Неочищений продукт розбавляли в DCM і підлугувували за допомогою  $\text{NaHCO}_3$ . Органічний шар відділяли і сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і розчинник випарювали. Залишок (1,2 г) очищали хроматографією на силікагелі (SiOH 15-40 мкм, 300 г; рухома фаза: градієнт від 0,5%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , 92% DCM, 8% MeOH до 0,5%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , 90% DCM, 10% MeOH). Чисті фракції збирали і концентрували. Залишок (0,4 г) очищали хроматографією на силікагелі (SiOH 10 мкм, 60 г; рухома фаза 0,5%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , 93% DCM, 7% MeOH). Чисті фракції збирали і концентрували. Залишок кристалізували з DIPE/ $\text{CH}_3\text{CN}$ . Осад фільтрували і сушили з отриманням 0,29 г (45%) сполуки 680. Т. пл.: 167°C (DSC).

- Перетворення 69  
а) Отримання сполуки 682



- 20 10% паладій на вуглеці (0,65 г; 6 ммоль) додавали до розчину сполуки 10 (1,5 г; 2,7 ммоль) в MeOH (30 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі при тиску 3 бар. Через 24 години каталізатор відфільтровували через шар целіту® і фільтрат концентрували. Залишок (1,2 г) очищали хроматографією на силікагелі (SiOH 20-40 мкм, 450 г; рухома фаза: градієнт від 0,2%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , 96% DCM, 4% MeOH до 0,2%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , 95% DCM, 5% MeOH). Чисті фракції збирали і концентрували. Залишок (0,25 г) очищали за допомогою ахіральної надкритичної рідинної хроматографії (2-етилпіридин 6 мкм; рухома фаза 0,3% ізопропіламіну, 20% MeOH, 80%  $\text{CO}_2$ ). Чисті фракції збирали і розчинник випарювали досуха. Залишок кристалізували з діетилового ефіру і  $\text{CH}_3\text{CN}$ . Осад відфільтровували і сушили з отриманням 0,15 г (12%) сполуки 682. Т. пл.: 149°C (Kofler).

- Перетворення 70  
а) Отримання сполуки 683

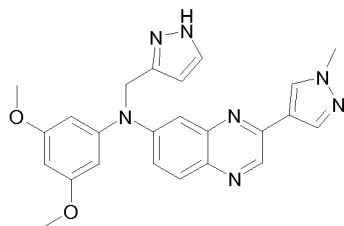


- 35 Суміш сполуки 84 (1 г; 2,5 ммоль) і 1,2-епокси-3,3,3-трифторпропану (0,4 мл; 4,9 ммоль) в MeOH (15 мл) нагрівали при 60°C протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і упарювали досуха. Залишок (1,6 г) очищали хроматографією на силікагелі (SiOH, 15-40 мкм, 300 г; рухома фаза: градієнт від 0,1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , 98% DCM, 2% MeOH до 0,1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , 97% DCM, 3% MeOH). Чисті фракції збирали і концентрували. Залишок (0,56 г)

кристалізували з діетилового ефіру. Осад фільтрували і сушили з отриманням 0,2 г (16%) сполуки 683. Т. пл.: 123°C (DSC).

Перетворення 71

Отримання сполуки 685



5

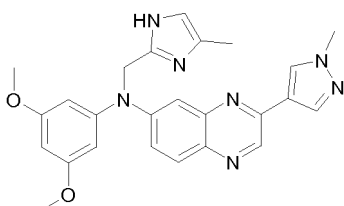
у вигляді HCl солі

При 5°C, 5 н розчин HCl в iPrOH 5/6н (2,4 мл; 12 ммоль) додавали до розчину сполуки 686 (0,9 г; 1,7 ммоль) в CH<sub>3</sub>OH (3 мл). Реакційну суміш перемішували при 5°C протягом 2 годин, потім протягом 15 годин при кімнатній температурі. Осад відфільтровували і сушили у вакуумі з отриманням 0,425 г (52%) сполуки 685. Т. пл.=203°C (Kofler).

10

Перетворення 72

Отримання сполуки 696



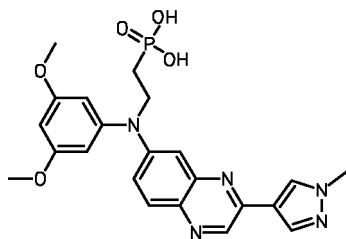
у вигляді HCl солі

Хлористий водень (4М в діоксан) (6,8 мл; 27,2 ммоль) додавали до розчину сполуки 695 (1,9 г; 3,4 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (37 мл) і перемішували при 50°C протягом 18 годин. Реакційну суміш виливали в крижану воду. Осад фільтрували і сушили з отриманням 0,3 г (15%) сполуки 696. Т. пл.: 188°C (Kofler)

15

Перетворення 73

Отримання сполуки 902



.HBr

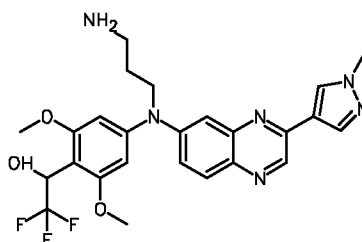
20

Суміш сполуки 669 (200 мг, 0,38 ммоль) і бромтриметилсилану (3,16 мл, 23,975 ммоль) в безводному DCM (4 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Розчинник випарювали, отриманий залишок розбавляли сумішшю MeOH-вода (1:1, 10 мл) і перемішували протягом 20 хвилин. Осад фільтрували, промивали за допомогою AcOEt і сушили з отриманням 149 мг (82%) сполуки 902.

25

Перетворення 74

Отримання сполуки 906



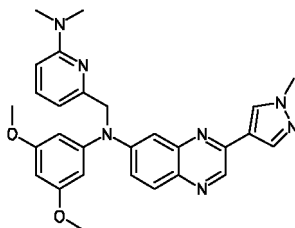
Сполуку 93 (340 мг, 0,81 ммоль) додавали при 0°C до метилгемикеталю трифторацетальдегіду (311 мкл, 3,25 ммоль) і суміш перемішували при 0°C протягом 4 годин 30 хв. Суміш упарювали і залишок очищали хроматографією на силікагелі (5 мкм. рухома фаза: градієнт від 0,2% NH<sub>4</sub>OH, 98% DCM, 2% MeOH до 1,3% NH<sub>4</sub>OH, 87% DCM, 13% MeOH).

30

Фракції, що містять шуканий продукт, збирали і розчинник випарювали, з отриманням 41 мг. Залишок брали для поглинання в Et<sub>2</sub>O, фільтрували і сушили з отриманням 29 мг сполуки 906.

Перетворення 75

Отримання сполуки 918



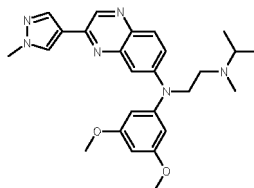
5

Суміш сполуки 584 (397 мг; 0,75 ммоль), диметиламіну (3 мл 2,0 М розчину в тетрагідрофурані; 6 ммоль) в 1-метил-2-піролідиноні (11 мл) перемішували при 140°C протягом 24 годин в герметично закритій пробірці. Суміш виливали на лід-воду і додавали EtOAc. Органічний шар відділяли, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і фільтрат упарювали досуха з отриманням 607 мг залишку, який очищали хроматографією на силікагелі (15-40 мкм, 90 г, рухома фаза DCM/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH: 98/2/0,1). Шукані фракції збирали і упарювали досуха з отриманням 461 мг залишку, який знов очищали хроматографією на силікагелі (5 мкм, рухома фаза: градієнт від 100% DCM до 0,6% NH<sub>4</sub>OH, 94% DCM, 6% MeOH). Шукані фракції збирали і упарювали досуха з отриманням 390 мг. Цей залишок очищали за допомогою ахіральної надкритичної рідинної хроматографії на (Діетиламінопропіл 5 мкм, рухома фаза 0,3% ізопропіламіну, 92% CO<sub>2</sub>, 8% MeOH). Шукані фракції збирали і упарювали досуха з отриманням 233 мг залишку, який кристалізували з Et<sub>2</sub>O. Осад фільтрували і сушили з отриманням 211 мг (57%) сполуки 918.

Перетворення 76

20

Отримання сполуки 757



При 5°C в атмосфері N<sub>2</sub>, NaN (447,83 мг, 11,2 ммоль) додавали до суміші сполуки 4 (2 г, 4,48 ммоль) в DMF (40 мл). Реакційну суміш перемішували при 10°C протягом 30 хвилин, потім додавали по краплях йодметан (0,335 мл, 5,375 ммоль). Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш виливали в H<sub>2</sub>O+NaCl і екстрагували за допомогою AcOEt. Органічний шар промивали за допомогою H<sub>2</sub>O, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і упарювали досуха з отриманням 2 г залишку. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі (15-40 мкм, 40 г, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH: 96/4/0,1). Чисті фракції збирали і упарювали досуха з отриманням 2 фракцій: 1,05 г сполуки 757 і 0,3 г сполуки 757.

Наступні сполуки отримували відповідно до протоколів реакцій одного з описаних вище Прикладів з використанням альтернативних вихідних речовин, які є прийнятними. Для сполук з вказівкою ЯМР\* є дані ЯМР, представлені в даній заявці нижче.

У таблиці =CoX (або =BX) вказує, що отримання цієї сполуки описане в Перетворенні X (або Спосіб BX).

У таблиці ~CoX (або ~BX) вказує, що цю сполуку отримують відповідно до Перетворення X (або Спосіб BX).

Як повинно бути зрозуміло фахівцям в даній галузі, сполуки, синтезовані з використанням вказаних протоколів, можуть існувати у вигляді сольвату, наприклад, гідрату, і/або містять залишкову кількість розчинника або незначні кількості домішок. Сполуки, виділені в формі солі, можуть бути цілочисельно стехіометричними, тобто у вигляді моно- або ди-солей, або можуть мати проміжну стехіометрію.

200;~B5b-1;ЯМР*	204;~B5b-2; ЯМР*	209;~B5
201;~B5b-1;ЯМР*	13;=B5 b-3; ЯМР*	210;~B5
11;=B5 b-1; ЯМР*	205;~B5b-2; ЯМР*	211;~B5

202;~B5/~B5b-1; ЯМР*	206;~Co 5a	1;~B1
12;~B5 b-2; ЯМР*	207;~B11 у вигляді HCl солі	212;~B12
17;~B9 a/b/c	56;~Co5e/~B14	213;~B12
203;~B9c	208;~B5	127;~B9c
214;~Co5g	217;~B9a	222;~B5
215;~B5	63;~Co5a	223;~Co5a

216;~B12	3;=B2 a/b	224;~B5
22;=B13	218;~B5	225;~Co5a
		у вигляді HCl солі
60;~Co7	219;~B3/B4a	62;=Co7
122;~B5	220;~B5	23;=B14
58;=Co5g	221;~B5	226;~B12
		у вигляді HCl солі

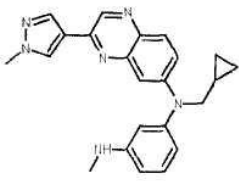
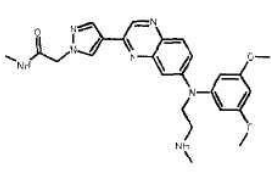
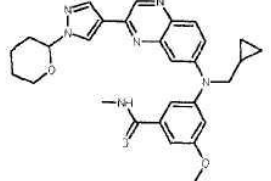
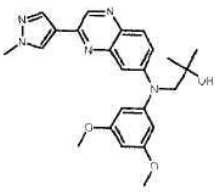
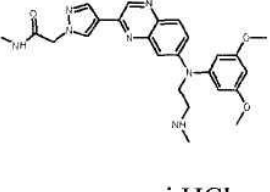
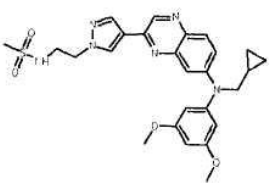
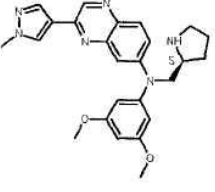
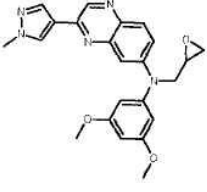
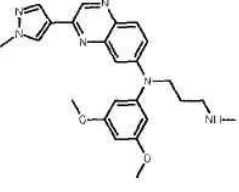
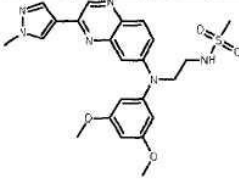
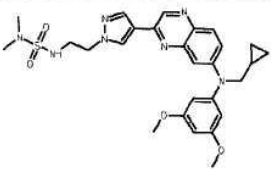
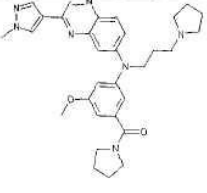
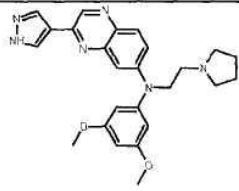
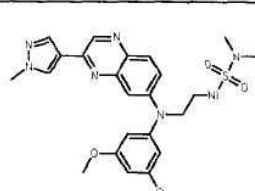
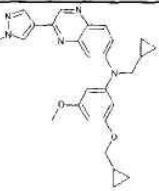
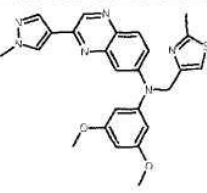
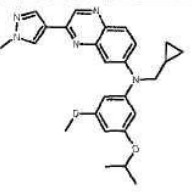
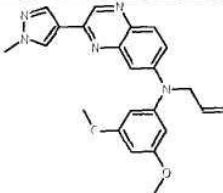
8;=B4A ~B3a/B3/B4a	230;~Co5a	64;=Co8
84;~Co3; ЯМР*	128;~Co5a	233;~B1/B2a
227;~Co5a	73;~Co7	19;=B11
65;~B5 b-1	231;~Co5f	у вигляді HCl солі
228;~B5	59;=Co5h	234;=B11
у вигляді HCl солі	116;=Co40	
229;~Co6	52;=Co5b	у вигляді HCl солі
		130;~Co6; ЯМР*

117;~B9c	232;~B5	235;~Co7
69;=Co11	у вигляді HCl солі 68;=Co10	242;~B5
236;~B5	у вигляді HCl солі 239;~Co7	у вигляді HCl солі 243;~Co6
237;~B5	240;~Co7	у вигляді HCl солі 244;~Co5a
у вигляді HCl солі 238;~B1/B2a	67;~B5	245;~B5

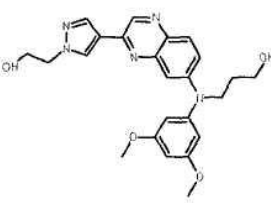
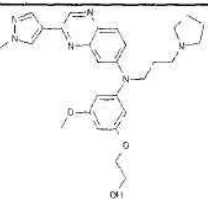
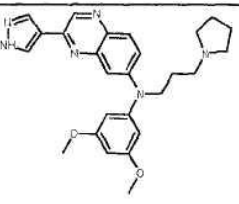
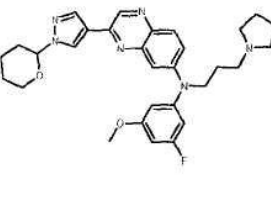
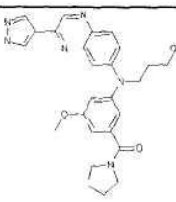
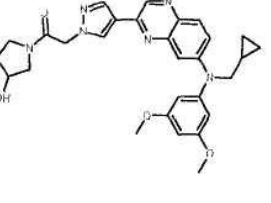
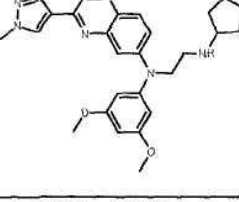
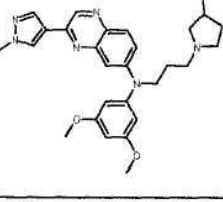
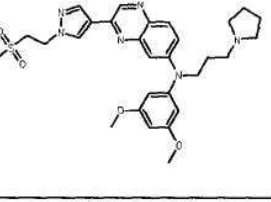
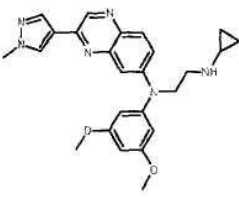
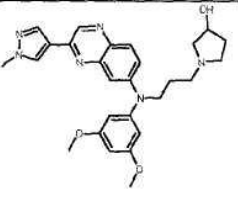
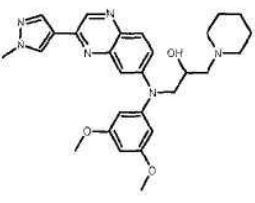
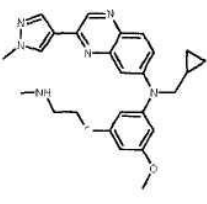
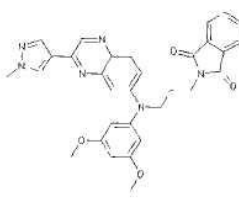
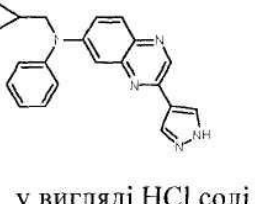


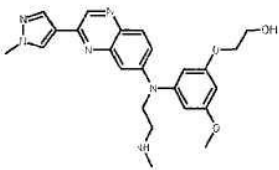
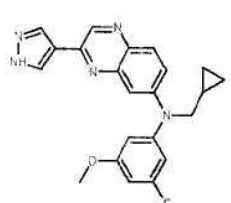
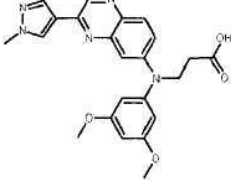
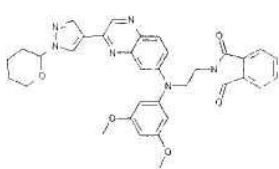
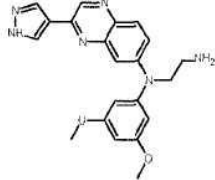
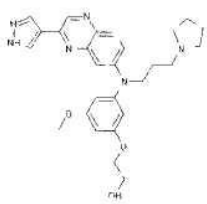
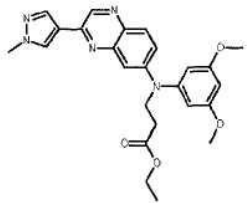
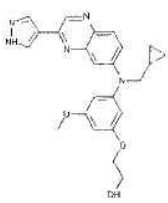
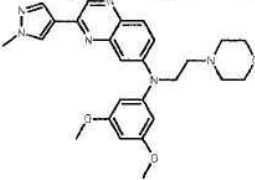
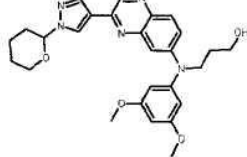
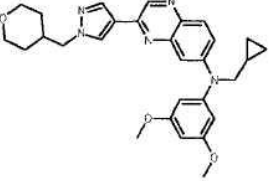
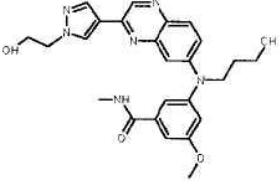
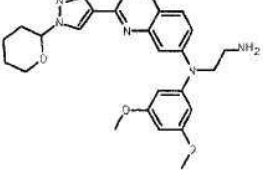
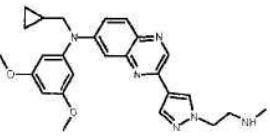
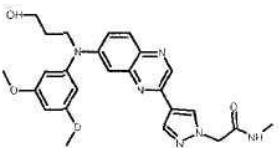
66;=Co9	50;~Co5a	246;~B12
2;~B1a/B17;=B50	241;~Co2/B5 у вигляді HCl солі	24;=B15
113;~B6	55;=Co5d	247;=B15 у вигляді HCl солі
248;~B12	252;~B5	256;~B5
249;~B1/B2a	253;~B12	26;=B17

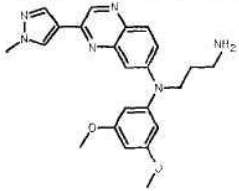
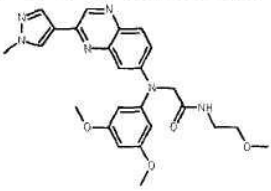
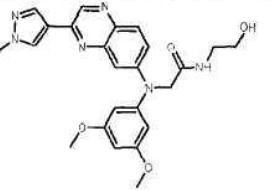
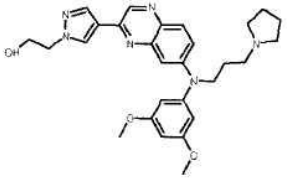
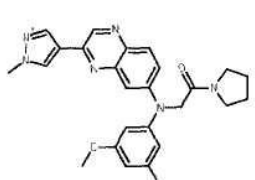
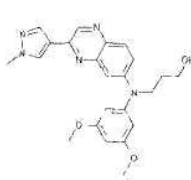
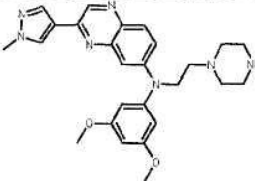
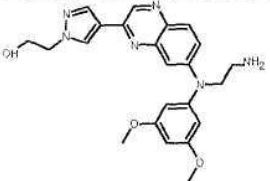
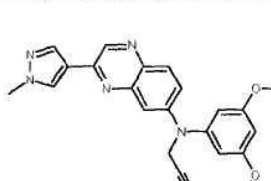
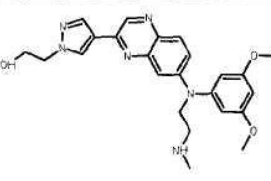
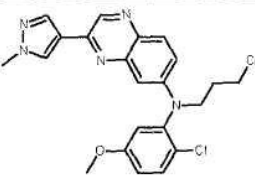
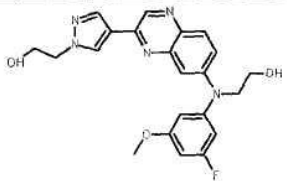
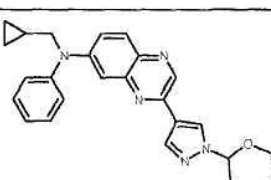
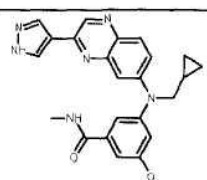
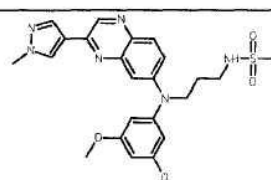
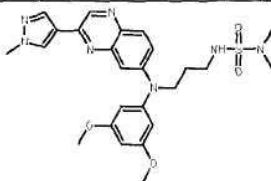
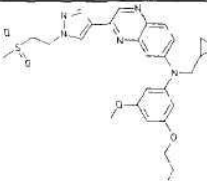
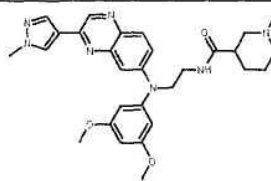
250;~B12	254;~B12	257;~B5
251;~Co7	74;=Co14	258;~B13
21;=B12a/~B1/B2a	255;~B1/B2a/B3/B4a	75;=Co15/Co16
71;~B5	70 ;=Co12	7;~ B3/B3A
72;=Co13	у вигляді HCl солі	
	70a;=Co12	259;~B14
260;~B1/B2a	у вигляді HCl солі	
	264;~B3/B4a	82;~Co38

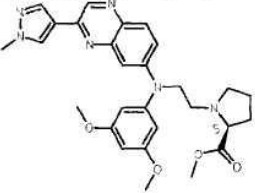
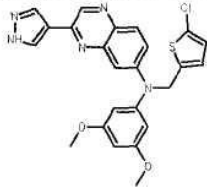
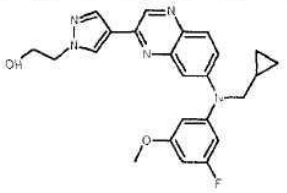
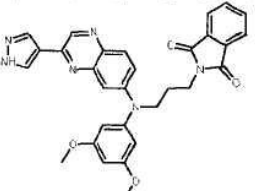
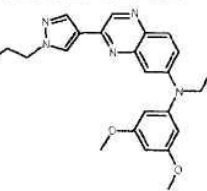
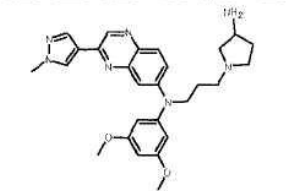
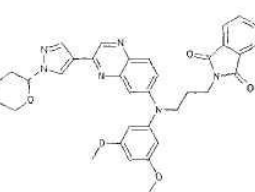
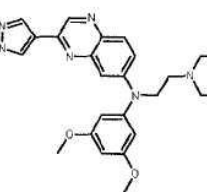
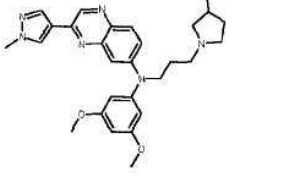
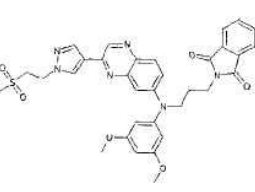
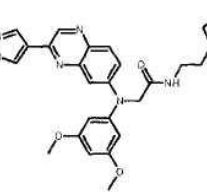
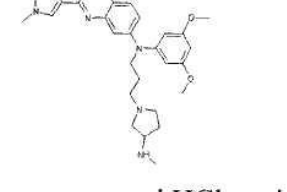
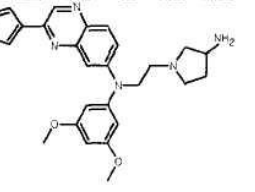
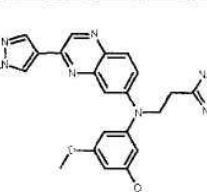
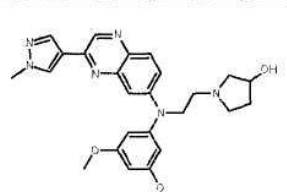
		
27;=B18	265;~B3/B4a	270;~B5
	 у вигляді HCl солі	
78;=Co16/~B6	266;~B3/B4a	271;~Co5g
		
261;~Co12	76;~B5	272;~Co2
		
262;~Co4	267;~Co5g	273;~B5
		
у вигляді HCl солі		у вигляді HCl солі
25;=B16	268;~Co4	274;~B5
		

	у вигляді HCl солі	
263;~B5	269;~B5	121;~B5
		 у вигляді HCl солі
275;~B3/B4a	37;=B28	79a и 79;=Co18
		 у вигляді HCl солі
4;=B3;NMR*	278;~B3/B4a	602;~B3/B4a
9;~B5	279;~Co1	80;~Co19
45;~Co2	280;~B3a/B3/B4a	81;=Co19

276;~B1/B2a	281;~B15	284;~Co1
	 у вигляді HCl солі	 у вигляді HCl солі
28;~B19	282;~B15	285;~Co1
	 у вигляді HCl солі	
277;~B5	283;~B2b	20;~B12
		
286;~B3/B4a	88;~Co2/B3/B4a	295;~Co5f
	 у вигляді HCl солі	
287;~B3/B4a	291;~Co2/B3/B4a	296;~Co18
		 у вигляді HCl солі
29;~B20	292;~B3/B4a	54; ~Co1

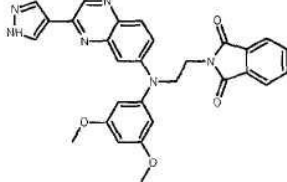
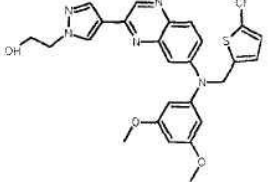
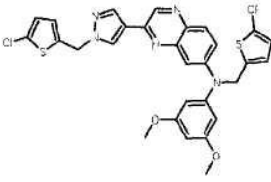
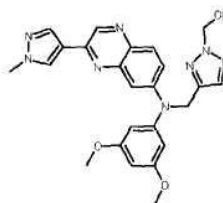
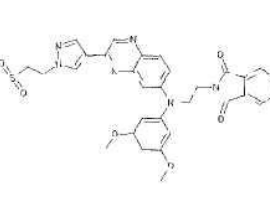
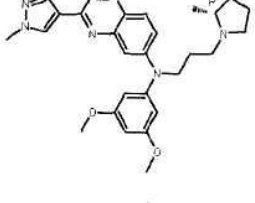
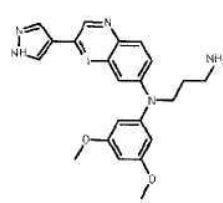
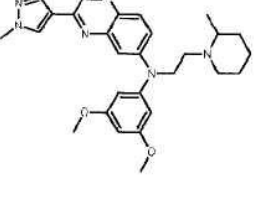
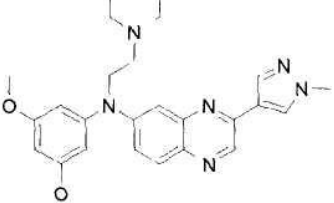
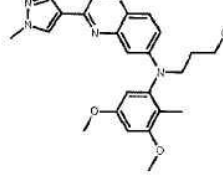
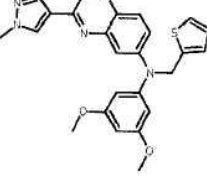
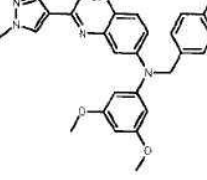
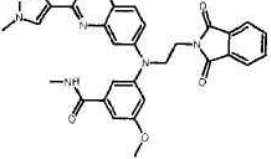
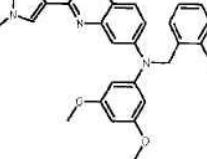
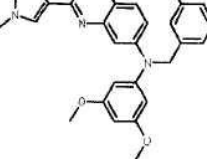
 <p>у вигляді HCl солі</p>		 <p>у вигляді HCl солі</p>
288;~B15	293;~Co1	297;~Co8
	 <p>у вигляді HCl солі</p>	
289;~B3/B4a	294;~Co1	298;~B8
		 <p>у вигляді HCl солі</p>
290;~B5	16;~B8	299;~B3/B4a
		
49;~B1	305;~Co5a	312;~B19
		
301;~Co3	61;~Co6	313;~B36

		
93;~Co3;; ЯМР;=B52*	306;~Co14	314;~Co14
		
у вигляді HCl солі		
302;~B10	307;~Co14	30;~B21
		
у вигляді HCl солі	у вигляді HCl солі	
303;~B3/B4a	308;~B10	38;~B29
		
304;~B10	310;~B5	315;~B10
		
123;=A9c/~B5	311;~Co1	48;=Co4
		

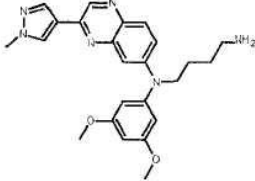
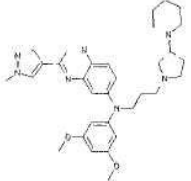
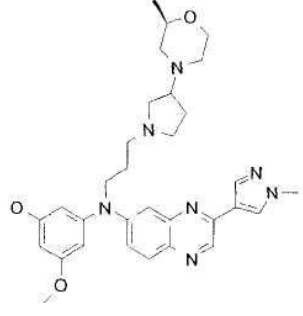
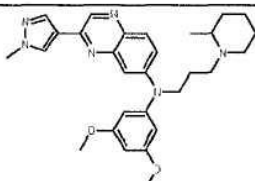
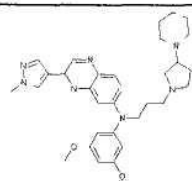
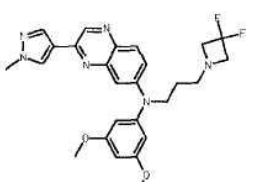
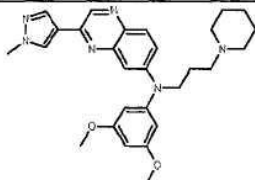
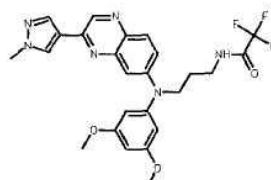
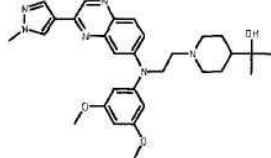
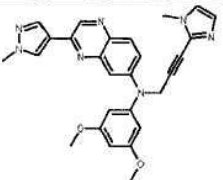
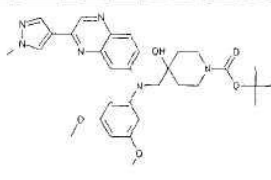
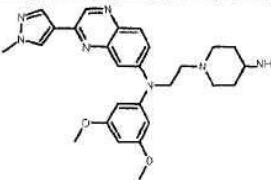
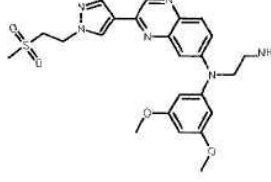
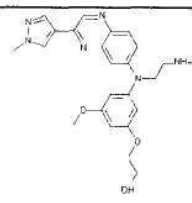
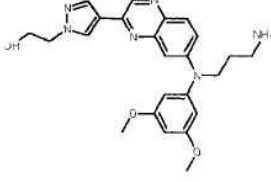
316;~Co4	57;=Co5f	83;=Co20
		
317;~B3/B4a	323;~B9a	327;~B10
		
318;~Co1	85;=Co21	328;~B7
		 у вигляді HCl солі
319;~B3/B4a	324;~B3/B4a	329;~B7
		 у вигляді HCl солі
320;~Co5f	325;~Co14	330;~B3/B4a
 у вигляді HCl солі		
321;~B7	86;=Co22	331;~B3/B4a

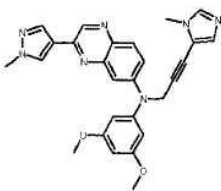
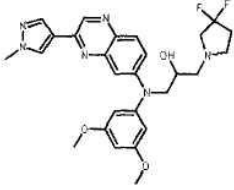
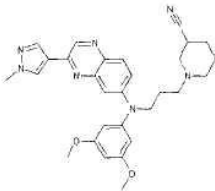
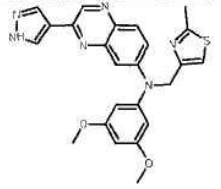
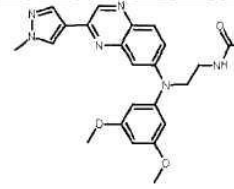
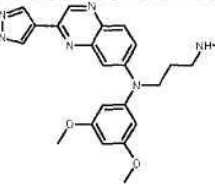
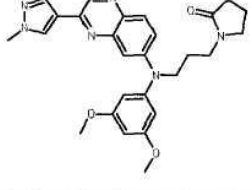
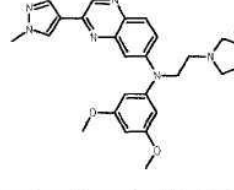
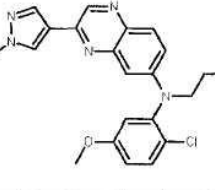
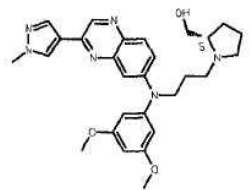
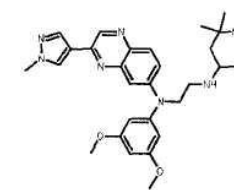
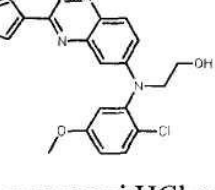
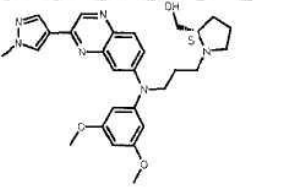
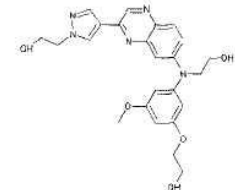
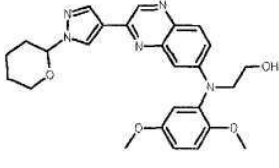


322;~B5	326;~B19	332;~B3/B4a у вигляді HCl солі
333;~Co8 у вигляді HCl солі	339;~B10	343;~B3/B4a
334;~Co14	32;~B23	344;~Co2A у вигляді HCl солі
335;~Co4	131;~B8; ЯМР*	31;~B22
336;~B5	90;~B5	345;~B14

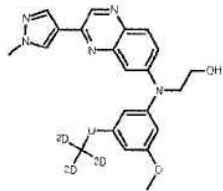
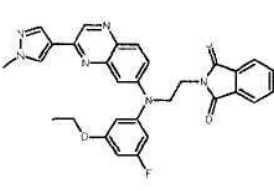
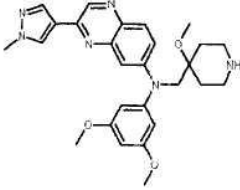
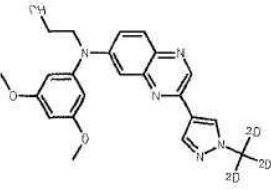
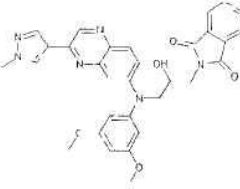
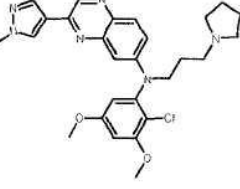
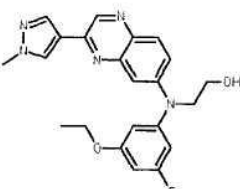
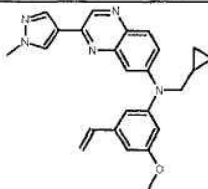
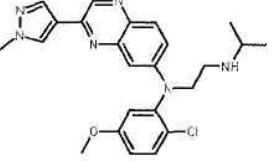
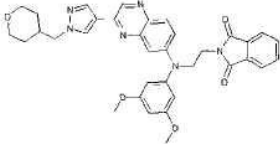
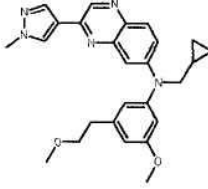
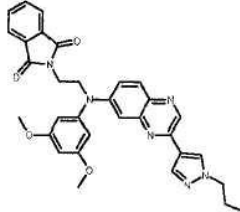
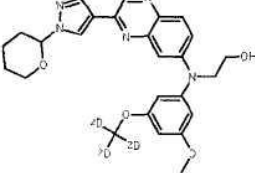
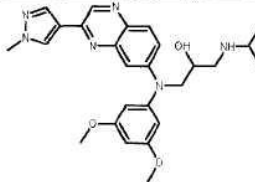
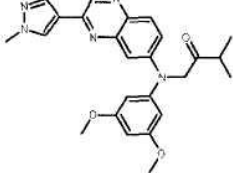
		
337;~Co1	340;~B14	346;~B9
		 у вигляді HCl солі
109;~Co36	341;~Co5f	347;~B3/B4a
	 у вигляді HCl солі	 у вигляді HCl солі
338;~Co1/Co3	342;~B3/B4a	348;~B3/B4a
		
349;~B5	354;~B5	358;~B5
		
350;~B3/B4a	355;~B5	359;~B5

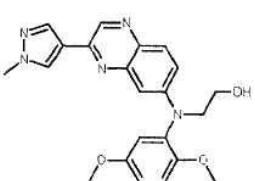
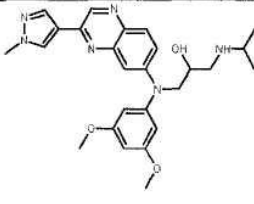
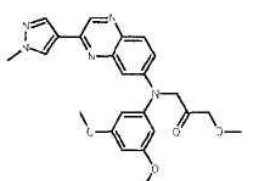
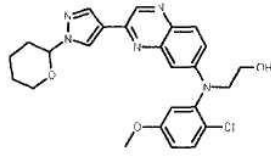
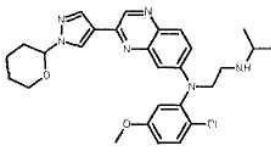
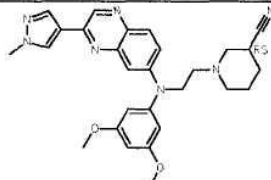
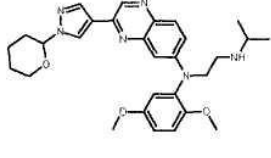
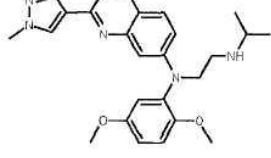
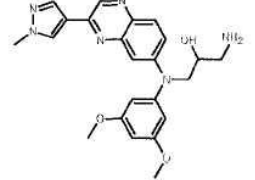
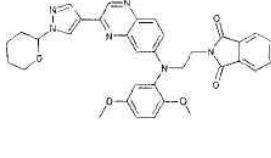
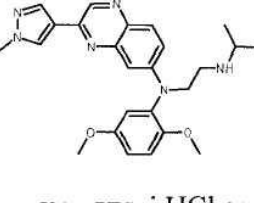
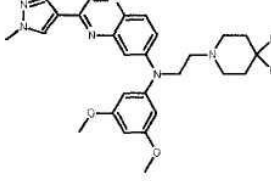
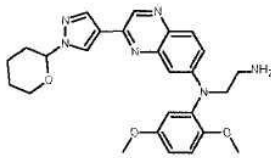
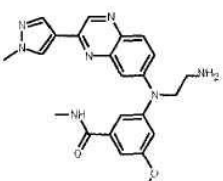
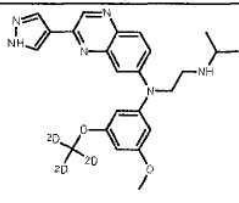
351;~B3/B4a	356;~B5	360;~B5
89;=Co24	53;=Co5c	361;~Co2 у вигляді HCl солі
352;~B12	91;=Co25	362;~B3/B4a
87;=Co23	18;=B10	363;~Co3
353;~B3/B4a	357;~B3/B4a	364;~B7

		 у вигляді HCl солі
365;~Co3	371;~B3/B4a	376;~B3/B4a
 у вигляді HCl солі	 у вигляді HCl солі	
366;~B3/B4a	372;~B3/B4a	377;~B3a
 у вигляді HCl солі		
367;~B3/B4a	92;=Co26	378;~B3/B4a
		
300;=Co27	115;~B6	379;~B7
	 у вигляді HCl солі	
368;~Co3	373;~B15	380;~Co3

	 у вигляді HCl солі	
369;~Co27	374;~Co18	381;~B3/B4a
		
370;~B9b	375;~Co26	382;~Co2/B3/B4a
		
132;~B3/B4a; ЯМР *	133;~B3a; ЯМР *	392;~B1/B2a/B3/B4a
		 у вигляді HCl солі
108;~B3/B4a	386;~B3/B4a	393;~B1/B2a/B3/B4a
 у вигляді HCl солі		
383;~B3/B4a	387;~B8	394;~B1/B2a

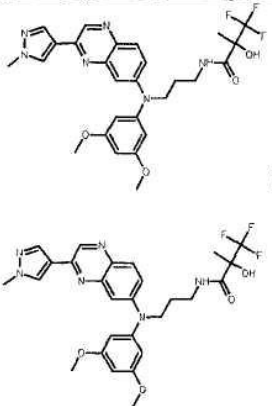
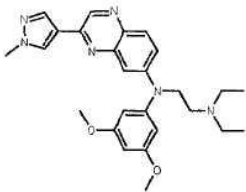
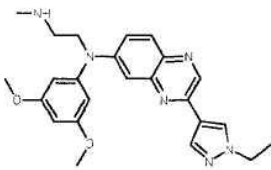
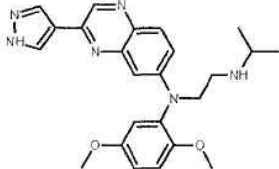
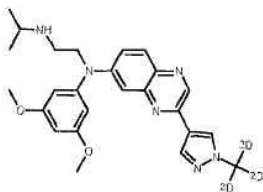
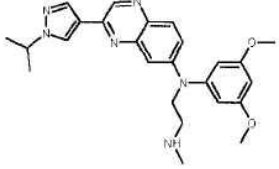
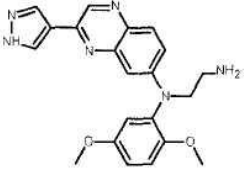
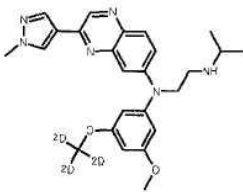
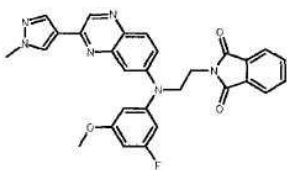
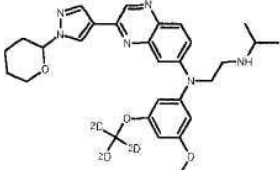
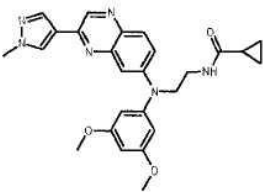
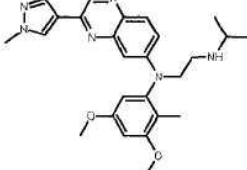
384;~B3/B4a	389;~B6	395;~B3a
385;~Co5c	у вигляді HCl солі 390;~B3a	94;~Co28
39;~B30	114;~Co39	у вигляді HCl солі 396;~Co2
у вигляді HCl солі 40;~B30	391;~Co12	397;~B6
398;~Co12	у вигляді HCl солі 405;~B1/B2a/B3/B4a	411;~B13

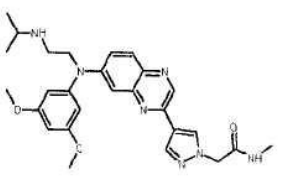
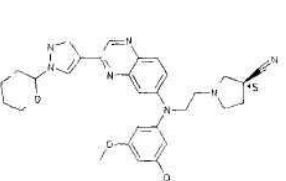
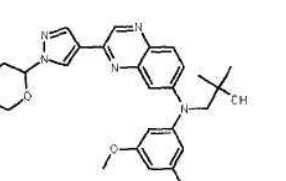
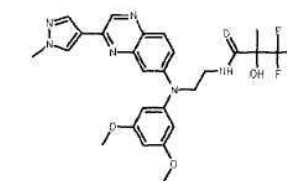
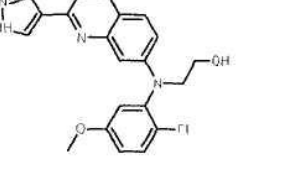
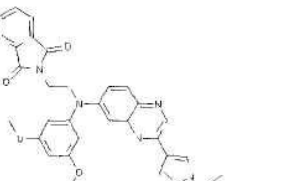
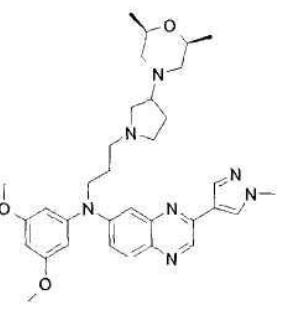
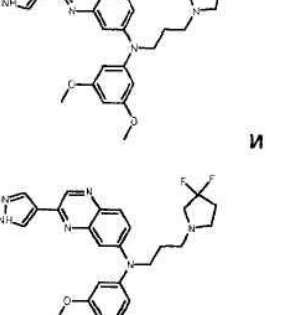
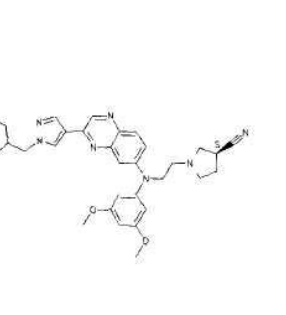
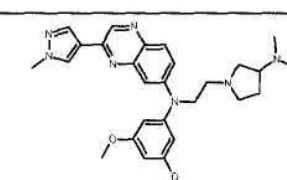
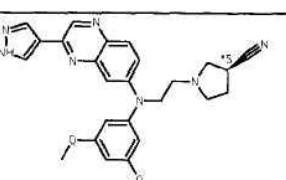
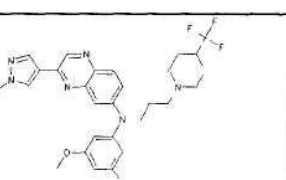
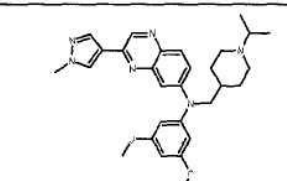
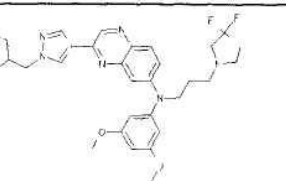
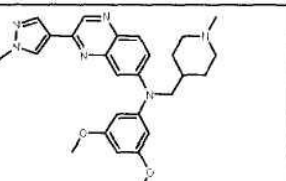
		 у вигляді HCl солі
399;~B1/B2a	406;~B3/B4a	412;~Co12
		 у вигляді HCl солі
400;~B1/B2a	124;~B6/Co18	413;~Co2
	 у вигляді HCl солі	 у вигляді HCl солі
401;~B1/B2a	407;~B5	414;~B3/B4a
	 у вигляді HCl солі	
402;~Co5a	408;~B5	415;~Co5a
		
403;~B1/B2a	409;~Co18	416;~Co38

	 у вигляді HCl солі	
404;~B1/B2a/B3/B4a	410;~Co18	417;~Co38
		
418;~B1/B2a	425;~B3/B4a	430;~B3/B4a
		
419;~B3/B4a	426;~B3/B4a	125;~Co3
	 у вигляді HCl солі	
420;~ B3/B4a	427;~ B3/B4a	431;~B3a/B3/B4a
		 у вигляді HCl солі
421;~Co3	428;~Co3	432;~Co1

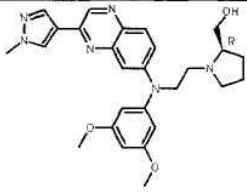
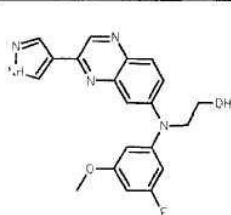
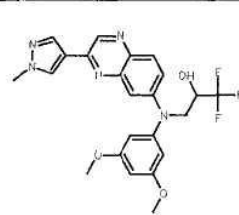
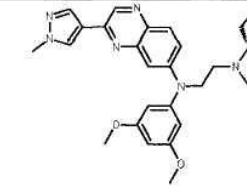
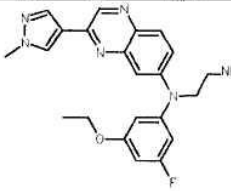
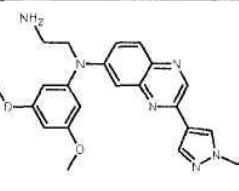
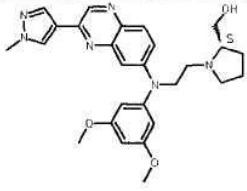
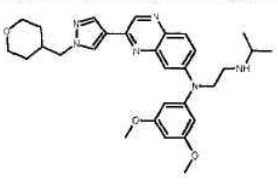
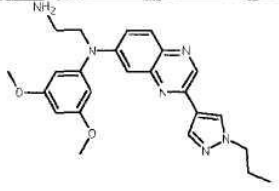
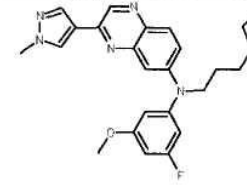
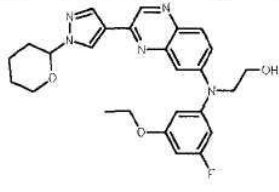
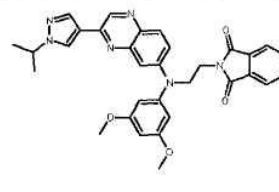
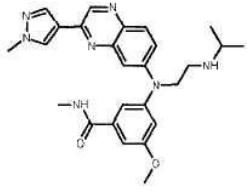
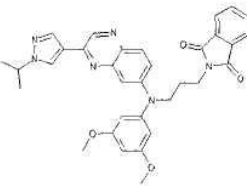
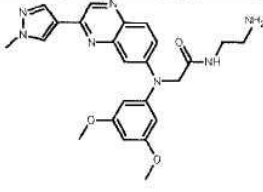


422;~B1/B2a/B3/B4a	6;~B3a	433;~B15
423;~B1/B2a/B3/B4a	34;=B25	434;~Co24
у вигляді HCl солі		у вигляді HCl солі
424;~B1/B2a/B3/B4a	429;~B5	435;~Co1
5;=B1a/B4a/b; ЯМР *	440;~Co1	447;~Co4
у вигляді HCl солі	у вигляді HCl солі	у вигляді HCl солі
436;~Co3	441;~B3/B4a	448;~B3/B4a

 <p>у вигляді HCl солі</p>		
95a ; 95;~Co29	442;~B3/B4a	449;~B3/B4a
		 <p>у вигляді HCl солі</p>
437;~B10/Co1	443;~B3/B4a	450;~B3a
 <p>у вигляді HCl солі</p>		
438;~Co1	444;~B3/B4a	451;~B3/B4a
		 <p>у вигляді HCl солі</p>
439;~B3/B4a	445;~Co4	452;~B3/B4a

 <p>у вигляді HCl солі</p>		
134;~B3/B4a; ямр*	446;~B3/B4a	461;~B6
	 <p>у вигляді HCl солі</p>	
454;~Co29	453;~Co1	462;~Co5c
 <p>у вигляді HCl солі</p>	 <p>и</p> <p>у вигляді HCl солі</p>	
455;~B3/B4a	44a ; 44 ;=Co1	463;~Co5a
		
456;~B3/B4a	458;~Co1	464;~B3a
		

	у вигляді HCl солі	
96;~Co30	459;~B3a	465;~Co30
457;~B9a	460;~B1/B2a/B3/B4a	466;~B3/B4a
467;~B3/B4a	у вигляді HCl солі	
	474;~B9a	479;~B1
468;~B1/B2a	у вигляді HCl солі	
	135;~B3/B4a; ЯМР*	480;~Co30
469;~B3/B4a	475;~Co1	97;~Co31/~Co15
470;~B3/B4a	476;~B1/B2a	98;~Co31/~Co15; ЯМР*

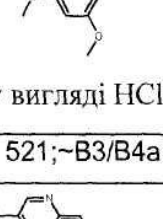
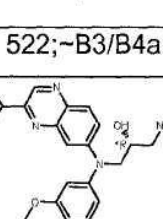
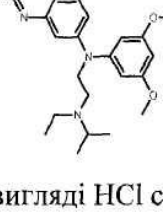
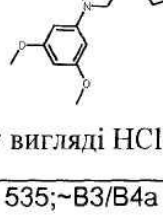
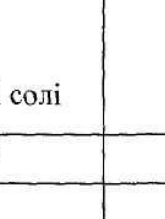
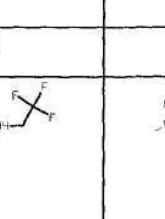
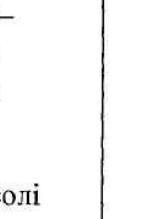
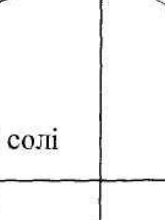
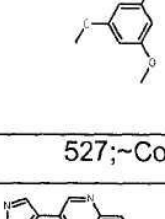
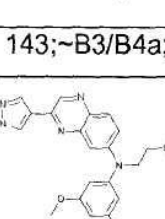
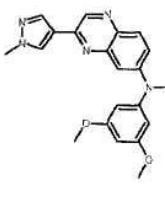
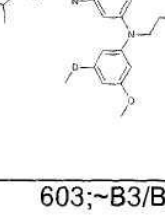
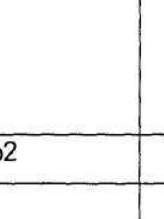
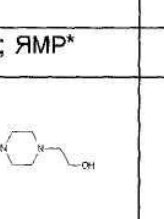
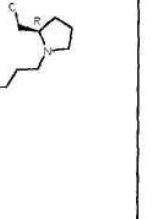
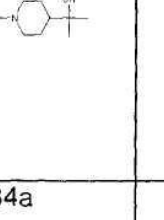
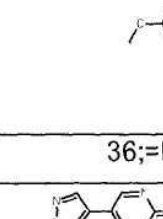
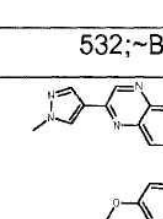
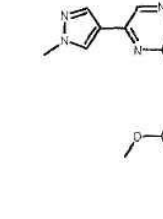
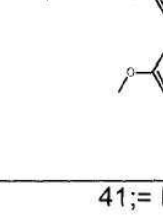
 <p>у вигляді HCl солі</p>		
471;~B3/B4a	477;~Co1	481;~B6
		
472;~B3/B4a	478;~Co3	482;~Co3
 <p>в виде HCl соли</p>	 <p>у вигляді HCl солі</p>	 <p>у вигляді HCl солі</p>
473;~B3/B4a	136;~B3/B4a; ЯМР *	483;~Co3
		
484;~B5	491;~B1/B2a	497;~B3/B4a
		 <p>у вигляді HCl солі</p>
485;~B3/B4a	492;~B3/B4a	119;~Co41b

486;~B5	493;~B3/B4a	498;~B5b-1
487;~B3/B4a	494;~Co3	99;~Co32; ЯМР*
488;~Co3	495;~B5	138;~B5b-1; ЯМР*
489;~B3a	137;~Co1; ЯМР*;~B49	499;~Co5
у вигляді HCl солі		
490;~Co18	496;~B3/B4a	500;~B1/B2a

501;~Co18	506;~Co19	512;~B3/B4a у вигляді HCl солі
502;~Co18	507;~Co19	513;~B3/B4a
503;~Co4	508;~B5	514;~B3/B4a
139;~Co18;; ЯМР *	509;~B3a	515;~B3/B4a
504;~B25	510;~B3/B4a	516;~B5

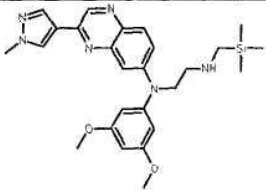
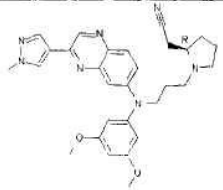
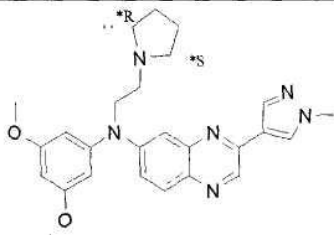
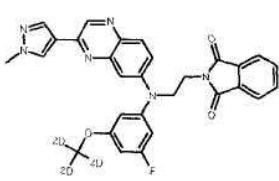
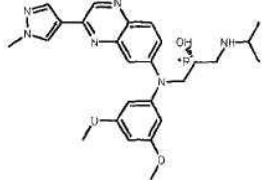
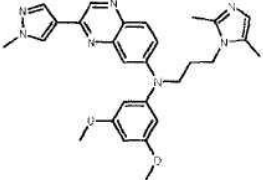
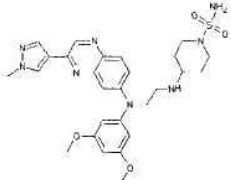
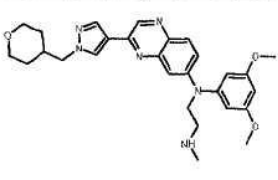
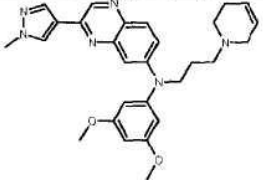
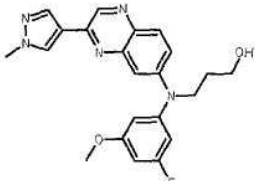
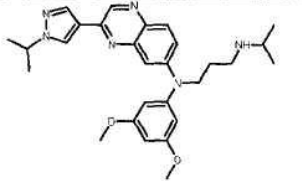
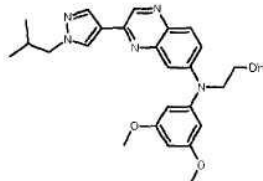
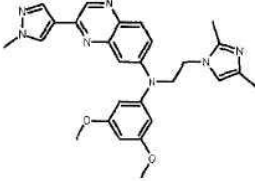
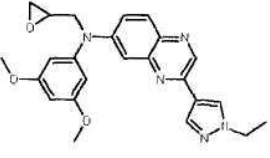
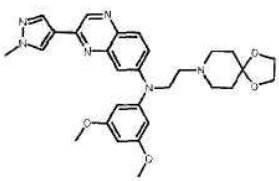
140;~B3/B4a; ЯМР*	141;~B5/B1/B2a; ЯМР*	35;=B26
505;~B1/B2a	511;~B3/B4a;	517;~B3/B4a
у вигляді HCl солі		
518;~B3/B4a	142;~Co18; ЯМР*	529;~B3a
519;~B3/B4a	524;~Co3	530;~B3/B4a
102;=Co34	525;~Co18	10;=B5a
у вигляді HCl солі	у вигляді HCl солі	у вигляді HCl солі
520;~B1/B2a	526;~Co18	531;~B3/B4a



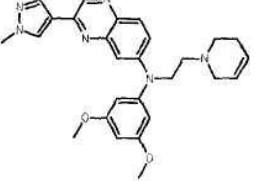
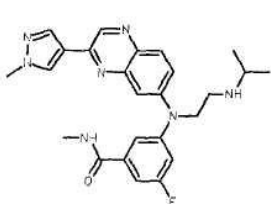
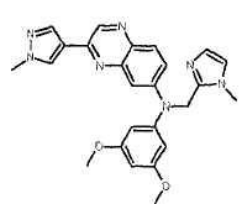
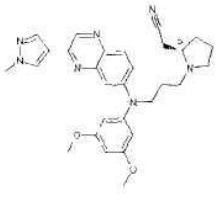
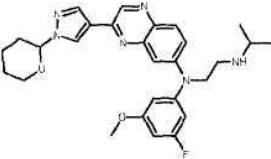
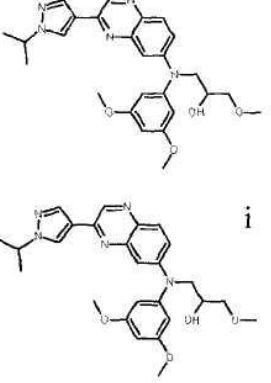
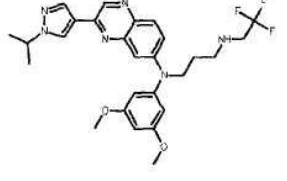
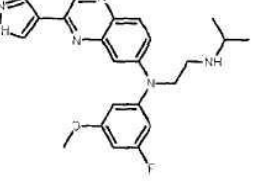
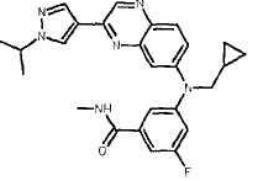
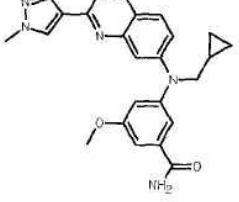
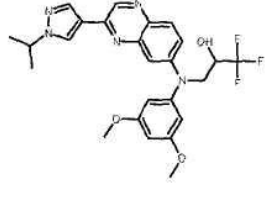
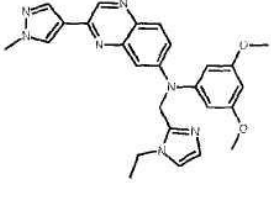
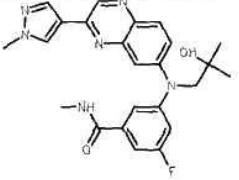
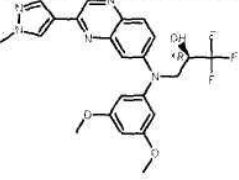
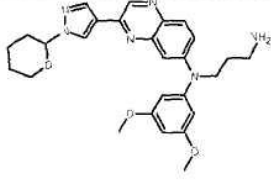
 <p>у вигляді HCl солі</p>	 <p>521;~B3/B4a</p>	 <p>527;~Co2</p>	 <p>36;=B27</p>
 <p>522;~B3/B4a</p>	 <p>143;~B3/B4a; ЯМР*</p>	 <p>532;~B3/B4a</p>	 <p>523;~Co18</p>
 <p>528;~B3/B4a</p>	 <p>533;~B3a</p>	 <p>534;~B3a</p>	 <p>104;~A5</p>
 <p>у вигляді HCl солі</p>	 <p>545;~B5</p>	 <p>535;~B3/B4a</p>	 <p>603;~B3/B4a</p>
 <p>у вигляді HCl солі</p>	 <p>41;= B31</p>	 <p>41;= B31</p>	 <p>41;= B31</p>

536;~Co19	540;~Co18	33;~B32
537;~Co19	541;~B3/B4a	43;~B32
538;~B5	542;~B5	546;~B3/B4a у вигляді HCl солі
144;~B3/B4a; ЯМР*	543;~B3/B4a	547;~B3/B4a
539;~B5	544;~Co4	548;~B3/B4a у вигляді HCl солі

549;~B5	47;~B3/B4a	145;~Co18; ЯМР *
550;~B6	556;~Co3	129;~Co1
551;~B3/B4a	46;~Co3	111;~Co5a
552;~B5	557;~B5a	560;~B1/B2a
у вигляді НСІ солі		
553;~B3a	558;~Co3	561;~B3/B4a

 <p>у вигляді HCl солі</p>	 <p>у вигляді HCl солі</p>	 <p>у вигляді HCl солі</p>
554;~B3/B4a	103 ;=Co35	562;~B3/B4a
 <p>у вигляді HCl солі</p>	 <p>у вигляді HCl солі</p>	 <p>у вигляді HCl солі</p>
555;~B3/B4a	559;~Co18	563;~Co2B
 <p>у вигляді HCl солі</p>	 <p>у вигляді HCl солі</p>	 <p>у вигляді HCl солі</p>
564;~B3/B4a	110;~Co37	578;~B3/B4a
 <p>у вигляді HCl солі</p>	 <p>у вигляді HCl солі</p>	 <p>у вигляді HCl солі</p>
565;~B1/B2a	570;~B3/B4a	579;~B1/B2a
 <p>у вигляді HCl солі</p>	 <p>у вигляді HCl солі</p>	 <p>у вигляді HCl солі</p>
566;~B3/B4a	571;~B5	580;~B3B

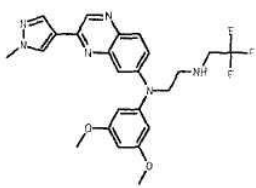
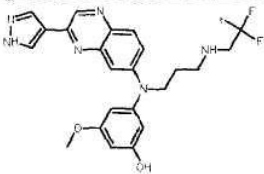
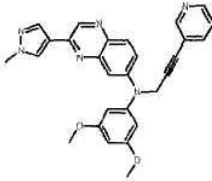
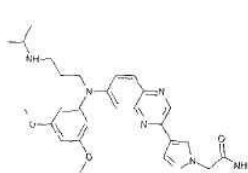
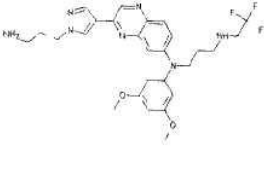
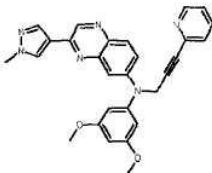
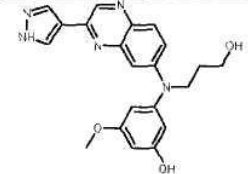
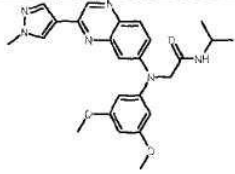
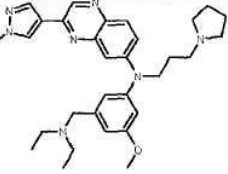
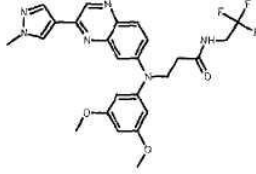
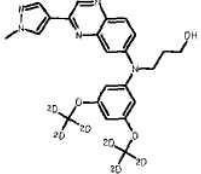
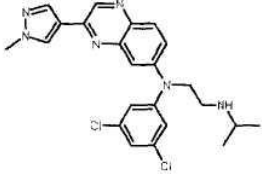
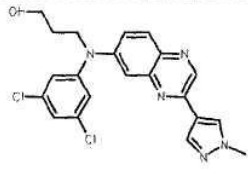
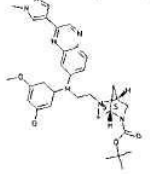
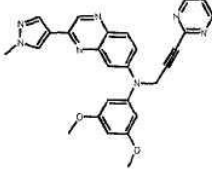
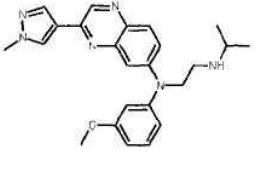
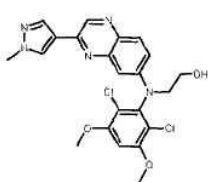
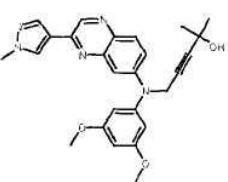
567;~B3/B4a	574;~B1/B2a	581;~B3a у вигляді HCl солі
568;~B5	575;~B1/B2a	582;~B3/B4a
569;~B5	576;~B5	583;~B3/B4a
146;~B5; ЯМР*	577;~B3/B4a	584;~B5a
585;~B3/B4a оксалат	589;~Co16	100;~B5 b-3

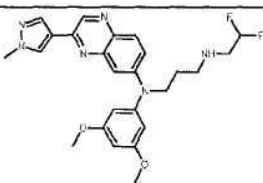
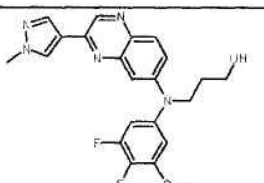
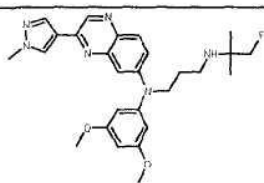
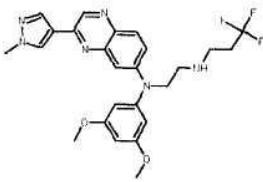
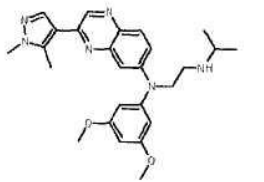
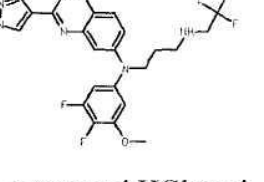
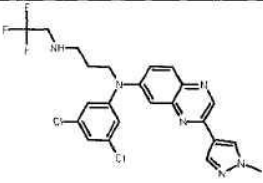
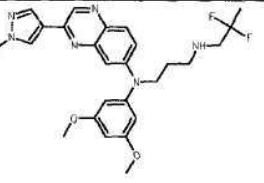
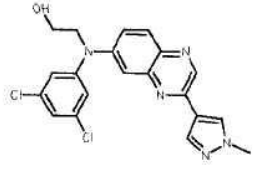
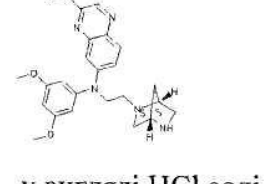
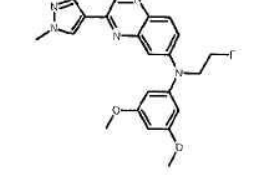
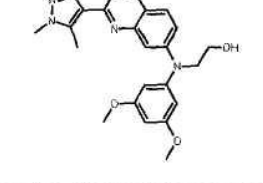
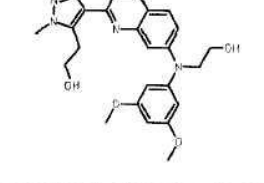
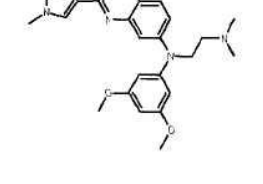
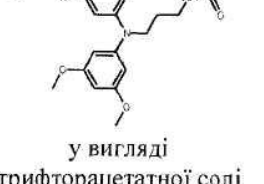
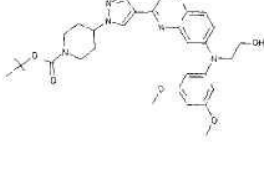



 <p>у вигляді HCl солі</p>	 <p>590;~B3</p>	 <p>101;~Co33</p>
 <p>у вигляді HCl солі</p>	 <p>591;~B3/B4a</p>	 <p>i</p> <p>у вигляді HCl солі</p>
 <p>у вигляді HCl солі</p>	 <p>в виде HCl соли</p>	 <p>14 и 14a ;~B6</p>
 <p>587;~B5b-1</p>	 <p>593;~B6</p>	 <p>595;~Co5</p>
		

588;~Co16	148;~B6; ЯМР*	596;~Co3
120;=Co42	149;~B6; ЯМР*	610;=Co46
15;~B7	118;=Co41a	611;=Co46
597;~Co2	126;~A5	697;~B33
598;~B10	51;~Co5a	698;~Co46
599;~B5	604;=B33	у вигляді HCl солі 699;~Co46

600;~B5	608;=Co46	700;~Co27
601;~B5	609;=Co46	613;=Co47b
701;~B3	705;~B53	712;~B1
702;~Co46	706;~B53	616;=B38
703;~Co46	707;~B53	713;~B4
645;=B53	у вигляді HCl солі 647;B55	у вигляді HCl солі 619;=B41

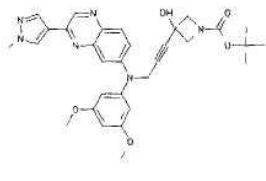
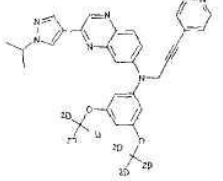
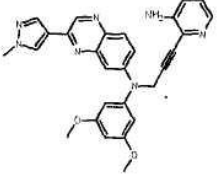
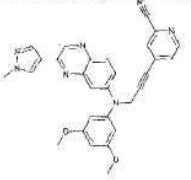
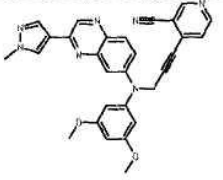
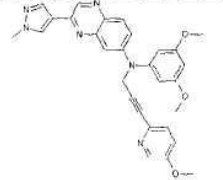
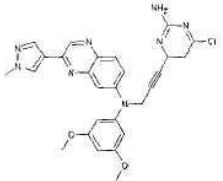
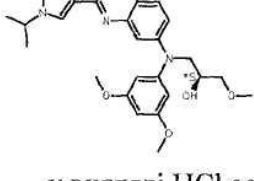
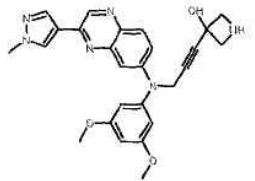
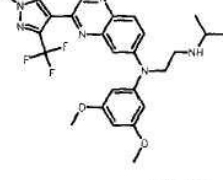
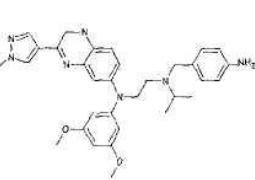
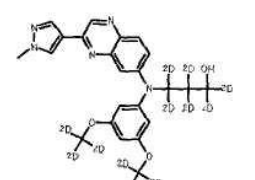
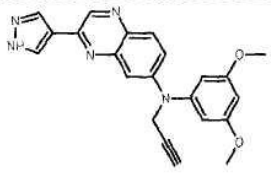
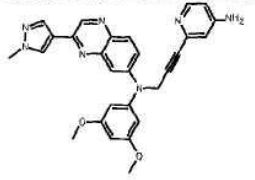
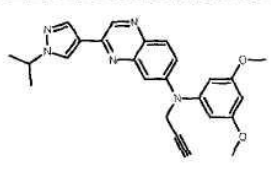
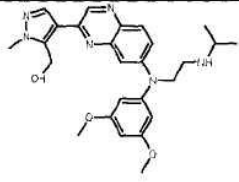
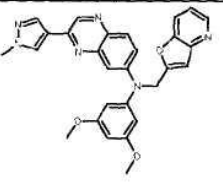
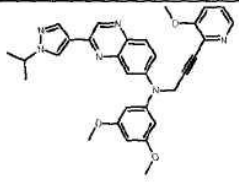


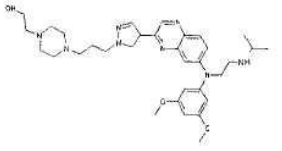
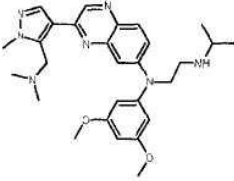
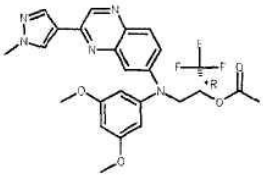
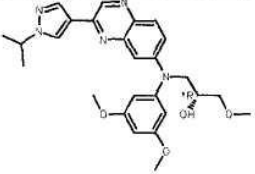
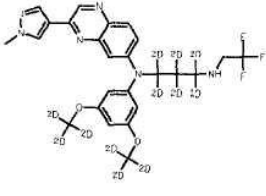
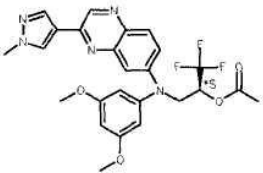
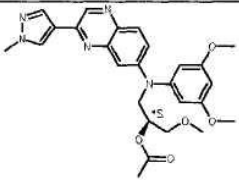
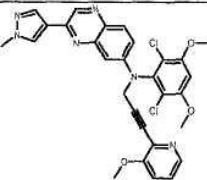
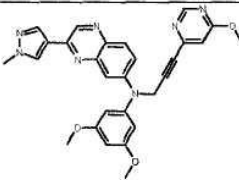
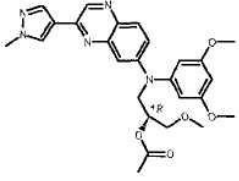
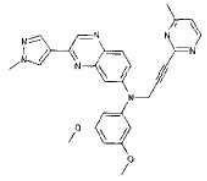
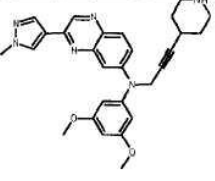
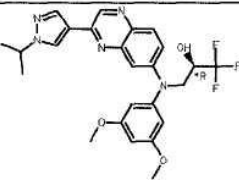
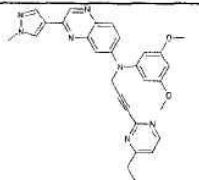
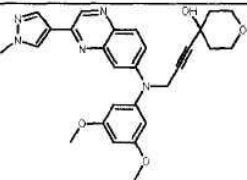
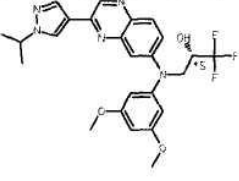
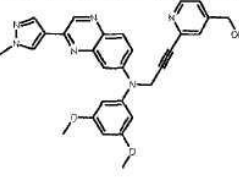
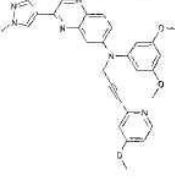
	 у вигляді HCl солі	
704;~B4b	708;~B55	714;~Co27
	 у вигляді HCl солі	
615;~B37	709;~B38	690;~Co27
		
646;B54	710;~Co14	721;~B4
		
648;~Co58	711;~B39	722;~B3
		
715;~B2	620;~B42a	731;~Co27
 у вигляді HCl солі		

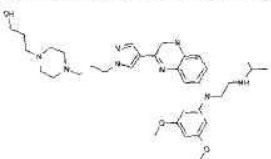
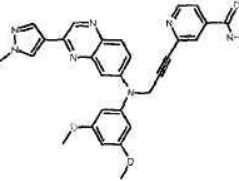
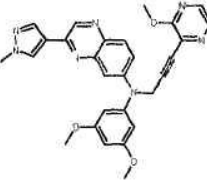
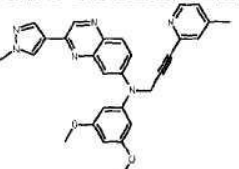
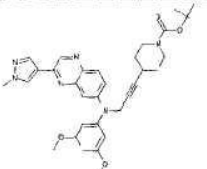
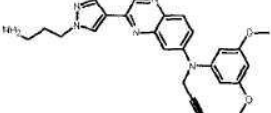
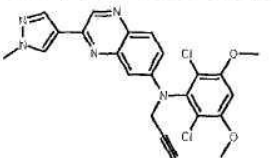
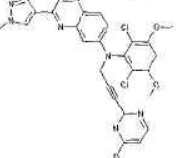
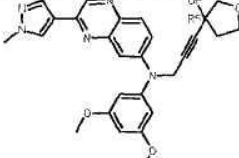
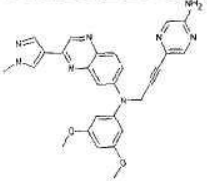
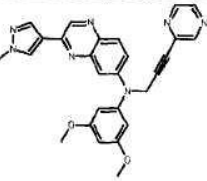
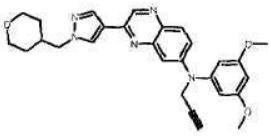
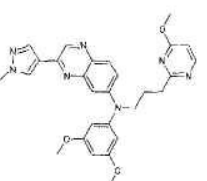
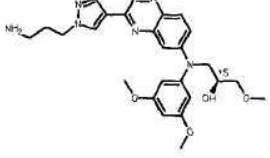
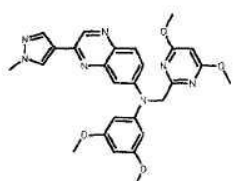
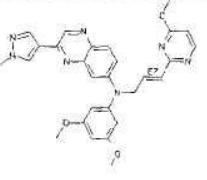
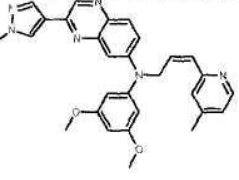
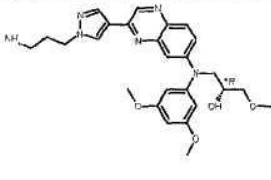
716;~B3	725;~B1	732;~Co49
		
717;~B4a	726;~B2	733;~B4b
		
718;~B4a	727;~B44	у вигляді HCl солі
		
719;~B4a	728;~B4b	734;~B4b
		
720;~B1	у вигляді HCl солі	624;~B11
		
720;~B1	621;~B42b	735;~B5
		
723;~B43	729;~B3	736;~B43
		
	у вигляді трифторацетатної солі	

724;~B3	730;~Co1	625;~B1 у вигляді HCl солі
737;=Co48	651;=Co59	744;~B3
652;=Co60	617;=B39	745;~Co27
650;~B3 (1-й альтерн.протокол)	741;~Co27	746;~B1
738;~Co27	742;~Co27	747;~Co27
739;~Co27	618;=B40	689;~Co27
740;~Co27	743;~B5	748;~B1

749;~B43	753;~Co27	760;~Co27
622;=B43	754;~Co49b	623;=B44 у вигляді HCl солі
688;~Co60	755;~B1	761;~B4
750;~Co27	756;~B3	762;~Co27
655;=B56	757;=co76	763;~B65
751;~Co49a	758;~Co49b	764;~B44 у вигляді HCl солі

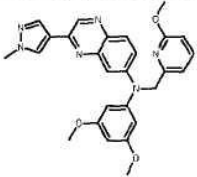
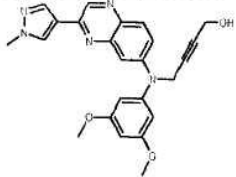
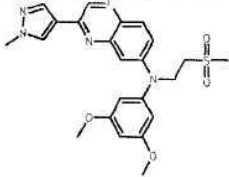
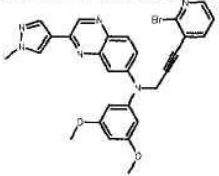
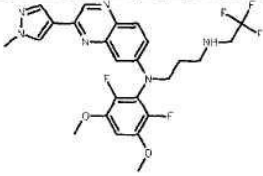
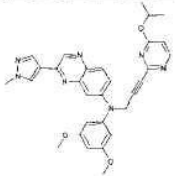
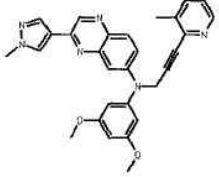
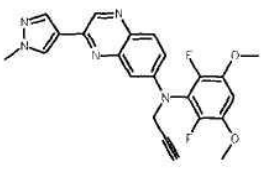
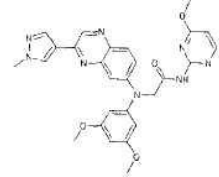
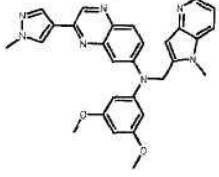
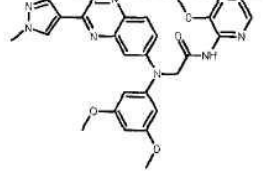
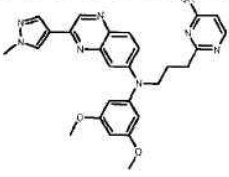
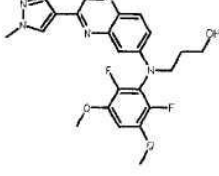
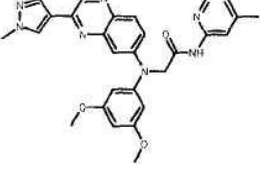
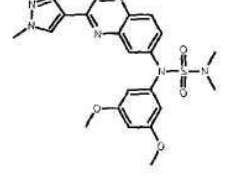
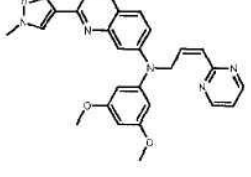
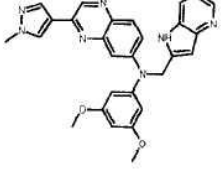
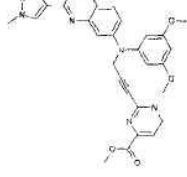
		
626;=Co49a	653;~Co60	765;~Co27
		
752;~Co27	759;~Co27	766;~Co27
	 у вигляді HCl солі	
767;~Co27	657;=Co61	627;=Co49b
 у вигляді HCl солі		
768;~B3	658;=B57	775;~B2
		
769;~B9/B29	771;~Co27	776;~B29
		
770;~B44	772;~Co27	777;~Co27

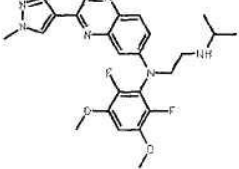

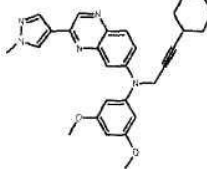
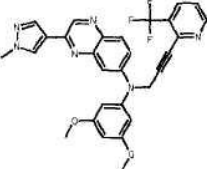
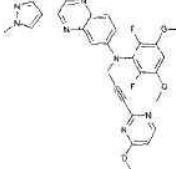
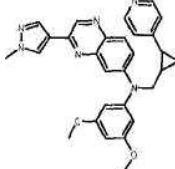
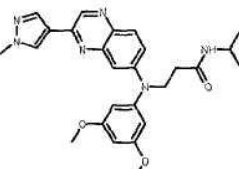
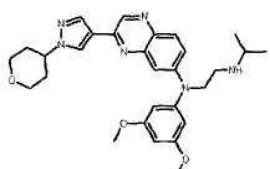
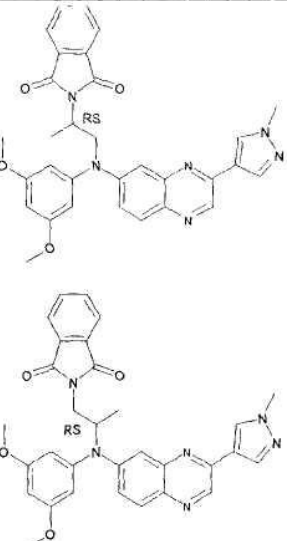
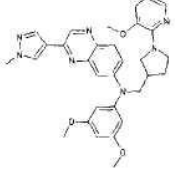
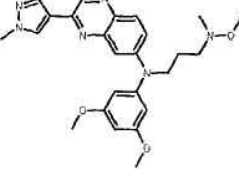
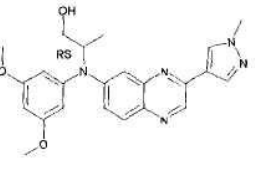
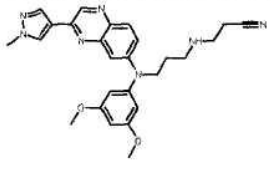
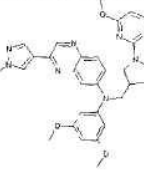
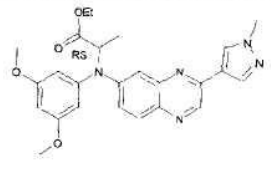
 <p>у вигляді HCl солі</p>		
644;=B51	773;~B44	778;~Co50
 <p>у вигляді HCl солі</p>		
656;=Co61	774;~B4	779;~Co50
		
628;=Co50	785;~Co27	793;~Co27
		 <p>у вигляді HCl солі</p>
629;=Co50	786;~Co27	631;=Co51
		
780;~Co31	787; ~Co27	794;~Co49a
		

781;~Co31  у вигляді HCl солі	788;~Co27 	795;~Co27 
782;~B51 	789;~Co27 	796;~Co27 
634;~Co27 	790;~B45 	797;~A4 
783;~B29 	791;~Co27 	798;~Co49a 
784;~Co27 	792;~Co27  у вигляді HCl солі	659;~B58 
662;~Co53 	803;~B6 	801;~B5b 

		у вигляді HCl солі
799;~Co54	636;=Co54	802;~B6
661;=B59	637;=Co54	807;~Co54
660;=B59	804;~Co27	808;~Co54
633;=Co52	805;~Co27	809;~Co27
800;~Co27	806;~Co27	810;~Co53
635;=Co53	811;~Co53	813;~B1
638;=B47	812;~B5	814;~Co27



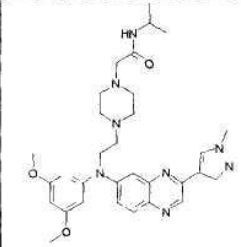
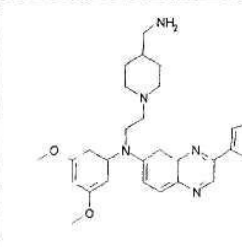
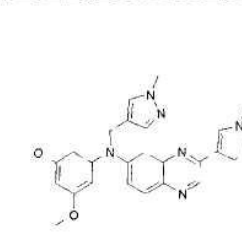

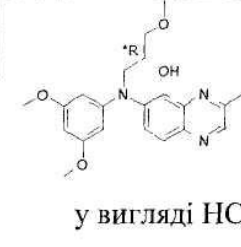
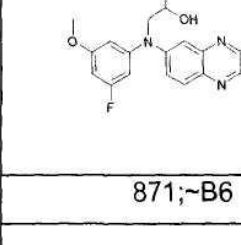
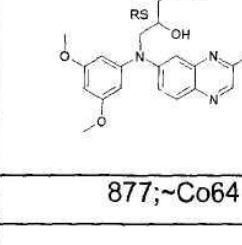
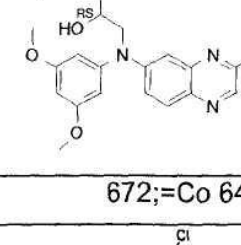
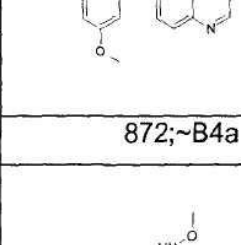
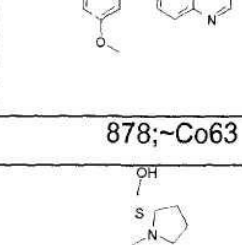
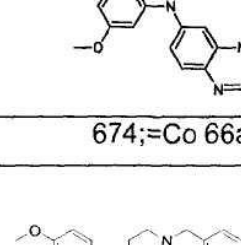
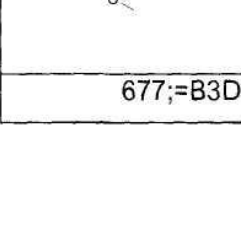
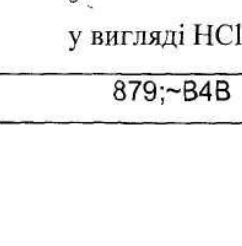
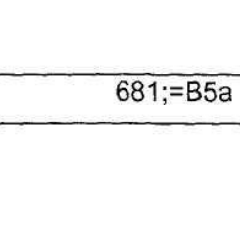
		
815;~B5	632;~B46	828;~B5b
		
816;~Co27	821;~B4a	829;~Co27
		
817~Co27	822;~B29	830;~Co14
		
640;~Co55	823;~Co14	663;~Co62
		
818;~B2	824;~Co14	664;~B60
		
819;~Co54	825;~Co55	831;~Co27

		
687;~B3	826;~Co27	832;~Co27
		
820;~Co27	827;~Co27	833;~B5a
		
834;~Co14	840;~Co57	607;=B35
		
835;~B5a	841;~B48	606;=Co45
		
837;~B48	842~B5a	605;=B34

641;=B48	665;=B3C	612;=Co47a
642;=Co56	643;=Co57 у вигляді HCl солі	630;=B45
838;~B48	836;~B48	666;=B3C
839;~B5a		844;~B3C
845;~Co27	851;~Co26	696;=Co 72 у вигляді HCl солі
Литий (+1) 846;=B64	669;=B62	856;~B41

847;~B2	852;~Co58	857;~A15 у вигляді HCl солі
667;~B61	853;~Co58	671;~Co 64
848;~Co58	670;~Co 63	858;~B3
849;~B3	854;~B5	673;~Co 65
850;~B61	855;~B5	676;~Co 66c)

859;~B61	682;=Co 69	867;~Co61
860;~B61	863;~B59	868;~Co61
678;=Co 67	864;~B59	у вигляді HCl солі
680;=Co 68	865;=Co35	694=B4C
у вигляді HCl солі	866;~Co35	.оксалат
861;~Co3	679;=B4B	869;~B3
у вигляді HCl солі	675;=Co 66b)	692;=Co2B
691;=B14A		

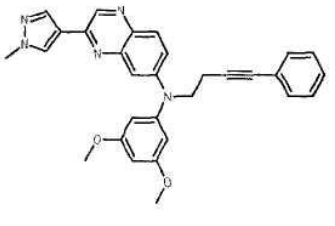
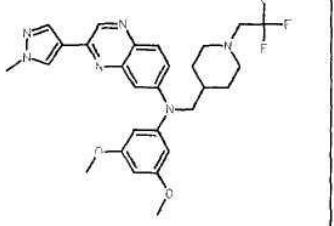
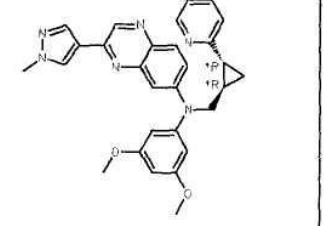
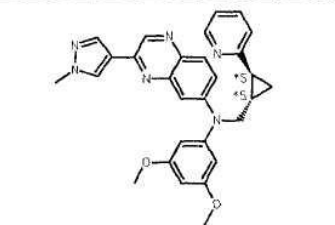
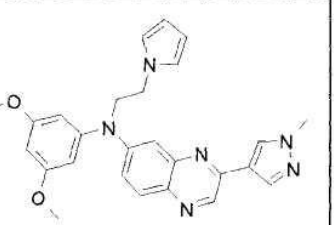
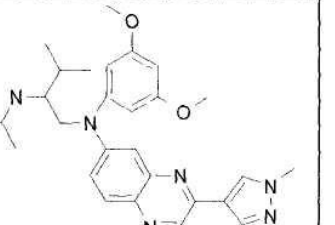
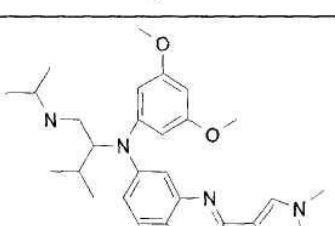
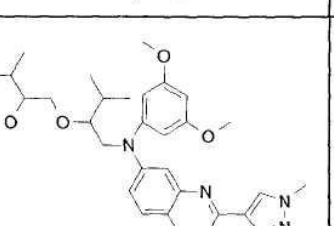
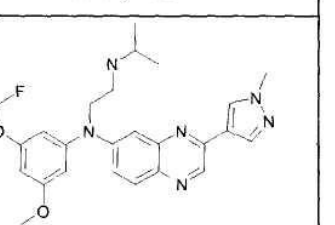
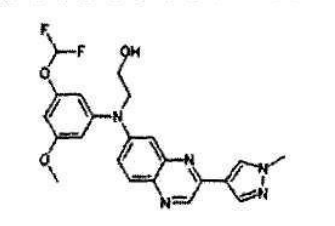
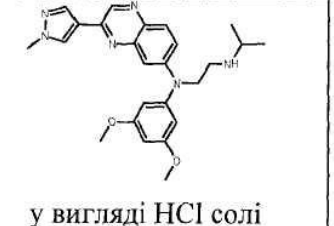
 <p>у вигляді HCl солі</p>	 <p>у вигляді HCl солі</p>	
862;~B3	693;=B63	870;~B5
 <p>у вигляді HCl солі</p>		 <p>у вигляді HCl солі</p>
685;=Co 71		875;~Co61
		
871;~B6	877;~Co64	672;=Co 64
		
872;~B4a	878;~Co63	674;=Co 66a)
	 <p>у вигляді HCl солі</p>	
677;=B3D	879;~B4B	681;=B5a

873;~B3	880;~A2	683;=Co 70
у вигляді HCl солі		
874;~Co61	668;=B61	686;=B5a
695;~B6	882;~B5	884;~B5
у вигляді HCl солі	у вигляді HCl солі	
881;~B5	883;~B5	885;~B5a
у вигляді HCl солі		
886;~B3E	887;~B3	888;~B3C

889;~Co15	890;~B5b1	891;~B3F у вигляді HCl солі
892;~B59A у вигляді HCl солі	893;~B5b1	894;~B3F у вигляді HCl солі
895;~B3	896;~Co46	897;~Co46
898;~B5b1	899;~Co47	900;~Co11
901;~Co11	902;~Co73 .HBr	903;~B4A



904;~B4A	905;~B5b1	906;~Co74
907;~Co47	908;~Co47	909;~Co47
910;~Co47	911;~Co47	912;~B1
	у вигляді оксалатної солі	
913;~Co47	914;~Co49a	915;~B1
916;~B57	917;~Co47	918;~Co75

		
919;~B47A	920;~B27A	921;~B5a
		
922;~B5a	923;~B3E	924;~B3F
		
925;~B3F	926;~B59A	927;~B3 у вигляді HCl солі
		
928;~B1	4a;~B3 у вигляді HCl солі	

Аналітична частина

РХ/ГХ/ЯМР

## 5 Загальна процедура А

ВЕРХ вимірювання здійснювали з використанням Alliance HT 2790 (Waters) системи, що включає чотирикомпонентний насос з дегазатором, автоматичний пробовідбирач, колонковий нагрівник (встановлений на 40°C, якщо не вказане інше), діодно-матричний детектор (DAD) і колонку, вказану у відповідних способах нижче. Потік з колонки розділяли для відведення до MS спектрометру. MS детектор був сконфігурований з джерелом іонізації електророзпиленням. Мас-спектри отримували шляхом сканування від 100 до 1000 за 1 секунду з використанням часу витримки 0,1 секунди. Напруга на голці капіляра була 3 кВ і температуру джерела підтримували при 140°C. Азот використовували як газ для розпилення. Збір даних здійснювали з використанням системи даних Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

## 15 Спосіб 1

У доповнення до загальної процедури А: Обернено-фазову ВЕРХ здійснювали на колонці Xterra MS C18 (3,5 мкм, 4,6×100 мм) зі швидкістю потоку 1,6 мл/хв. Використовували три рухомі фази (рухома фаза А: 95% 25 мМ ацетату амонію + 5% ацетонітрилу; рухома фаза В: ацетонітрил; рухома фаза С: метанол) для здійснення градієнтних умов від 100% до 1% А, 49% В і 50% С протягом 6,5 хвилин, до 1% А і 99% В протягом 1 хвилини і витримування цих умов

протягом 1 хвилини і знов урівноваження з 100% А протягом 1,5 хвилин. Використовували об'єм проби, що вводиться, 10 мкл. Напруга на конусі 10 В для режиму позитивної іонізації і 20 В для режиму негативної іонізації.

#### Спосіб 2

- 5 У доповнення до загальної процедури А: Колонковий нагрівник встановлювали на 45°C. Обернено-фазову ВЕРХ здійснювали на колонці Atlantis C18 (3,5 мкм, 4,6×100 мм) зі швидкістю потоку 1,6 мл/хв. Використовували дві рухомі фази (рухома фаза А: 70% метанолу + 30% H<sub>2</sub>O; рухома фаза В: 0,1% мурашиної кислоти в H<sub>2</sub>O/метанолі 95/5) для здійснення градієнтних умов від 100% В до 5% В + 95% А протягом 9 хвилин і витримування цих умов протягом 3 хвилин.
- 10 Використовували об'єм проби, що вводиться, 10 мкл. Напруга на конусі 10 В для режиму позитивної іонізації і 20 В для режиму негативної іонізації.

#### Спосіб 3

- У доповнення до загальної процедури А: Обернено-фазову ВЕРХ здійснювали на колонці Xterra MS C18 (3,5 мкм, 4,6×100 мм) зі швидкістю потоку 1,6 мл/хв. Використовували три рухомі фази (рухома фаза А: 95% 25 мМ ацетату амонію + 5% ацетонітрилу; рухома фаза В: ацетонітрил; рухома фаза С: метанол) для здійснення градієнтних умов від 100% А до 50% В і 50% С протягом 6,5 хвилин, до 100% В протягом 1 хвилини, 100% В протягом 1 хвилини і знов урівноваження з 100% А протягом 1,5 хвилин. Використовували об'єм проби, що вводиться, 10 мкл.

- 20 Напруга на конусі 10 В для режиму позитивної іонізації і 20 В для режиму негативної іонізації.

#### Спосіб 9

- У доповнення до загальної процедури А: Обернено-фазову ВЕРХ здійснювали на колонці Waters Xterra-RP C18 (3,5 мкм, 4,6×100 мм) зі швидкістю потоку 0,8 мл/хв. Використовували дві рухомі фази (рухома фаза А: 100% 7 мМ ацетату амонію; рухома фаза В: 100% ацетонітрил) для здійснення градієнтних умов від 80% А і 20% В (утримування протягом 0,5 хвилин) до 90% В протягом 4,5 хвилин, 90% В протягом 4 хвилин і знов урівноваження з початковими умовами протягом 3 хвилин. Використовували об'єм проби, що вводиться, 5 мл. Напруга на конусі 20 В для режиму позитивної і негативної іонізації. Мас-спектри отримували шляхом сканування від 100 до 1000 протягом 0,4 секунд з використанням міжсканової затримки 0,3 секунди.

#### Спосіб 10

- У доповнення до загальної процедури А: Обернено-фазову ВЕРХ здійснювали на колонці Xterra-MS C18 (3,5 мкм, 4,6×100 мм) зі швидкістю потоку 0,8 мл/хв. Використовували дві рухомі фази (рухома фаза А: 100% 7 мМ ацетату амонію; рухома фаза В: 100% ацетонітрил; для здійснення градієнтних умов від 80% А, 20% В (витримування протягом 0,5 хвилин) до 10% А, 90% В протягом 4,5 хвилин, витримування при 10% А і 90% В протягом 4 хвилин і знов урівноваження з початковими умовами протягом 3 хвилин. Використовували об'єм проби, що вводиться, 10 мл. Напруга на конусі 20 В для режиму позитивної і негативної іонізації. Мас-спектри отримували шляхом сканування від 100 до 1000 протягом 0,4 секунд з використанням міжсканової затримки 0,3 секунди.

#### Загальна процедура В

- РХ вимірювання здійснювали з використанням системи Acquity UPLC (Waters), що включає двокомпонентний насос, пробовідбирач, колонковий нагрівник (встановлений на 55°C), діодно-матричний детектор (DAD) і колонку, вказану у відповідних способах нижче. Потік з колонки розділяли для відведення до MS спектрометру. MS детектор був сконфігурований з джерелом іонізації електророзпиленням. Мас-спектри отримували шляхом сканування від 100 до 1000 протягом 0,18 секунд з використанням часу витримки 0,02 секунди. Напруга на голці капіляра була 3,5 кВ, і температуру джерела підтримували при 140°C. Азот використовували як газ для розпилення. Збір даних здійснювали з використанням системи даних Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

#### Спосіб 4

- У доповнення до загальної процедури В: Обернено-фазову UPLC (надефективна рідинна хроматографія) здійснювали на колонці C18 (1,7 мкм, 2,1×50 мм; Waters Acquity) зі зв'язаним містчковим зв'язком гібридом етилсилоксан/діоксид кремнію (ВЕН) зі швидкістю потоку 0,8 мл/хв. Використовували дві рухомі фази (рухома фаза А: 0,1% мурашиної кислоти в H<sub>2</sub>O/метанолі 95/5; рухома фаза В: метанол) для здійснення градієнтних умов від 95% А і 5% В до 5% А і 95% В протягом 1,3 хвилин і витримування протягом 0,2 хвилини. Використовували об'єм проби, що вводиться, 0,5 мкл. Напруга на конусі 10 В для режиму позитивної іонізації і 20 В для режиму негативної іонізації.

#### Спосіб 5

У доповнення до загальної процедури В: Обернено-фазову UPLC (надефективна рідинна хроматографія) здійснювали на колонці C18 (1,7 мкм, 2,1×50 мм; Waters Acquity) зі зв'язаним місточковим зв'язком гібридом етилсилоксан/діоксид кремнію (BEH) зі швидкістю потоку 0,8 мл/хв. Використовували дві рухомі фази (25 мМ ацетату амонію в H<sub>2</sub>O/ацетонітрилі 95/5; рухома фаза В: ацетонітрил) для здійснення градієнтних умов від 95% А і 5% В до 5% А і 95% В протягом 1,3 хвилин і витримування протягом 0,3 хвилини. Використовували об'єм проби, що вводиться, 0,5 мкл. Напруга на конусі 30 В для режиму позитивної іонізації і 30 В для режиму негативної іонізації.

#### Загальна процедура С

РХ вимірювання здійснювали з використанням UPLC (надефективна рідинна хроматографія) системи Acquity (Waters), що включає двокомпонентний насос з дегазатором, автоматичний пробовідбирач, діодно-матричний детектор (DAD) і колонку, вказану у відповідних способах нижче, колонку підтримували при температурі 40°C. Потік з колонки відводили на MS детектор. MS детектор був сконфігурований з джерелом іонізації електророзпиленням. Напруга на голці капіляра була 3 кВ, і температуру джерела підтримували при 130°C на Quattro (потрійний квадрупольний мас-спектрометр від Waters). Азот використовували як газ для розпилення. Збір даних здійснювали з використанням системи даних Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

#### Спосіб 6

У доповнення до загальної процедури С: Обернено-фазову UPLC здійснювали на колонці C18 (1,7 мкм, 2,1×100 мм) Waters Acquity з BEH (зв'язаний місточковим зв'язком гібрид етилсилоксан/діоксид кремнію) зі швидкістю потоку 0,35 мл/хв. Використовували дві рухомі фази (рухома фаза А: 95% 7 мМ ацетату амонію/5% ацетонітрилу; рухома фаза В: 100% ацетонітрил) для здійснення градієнтних умов від 90% А і 10% В (витримування протягом 0,5 хвилин) до 8% А і 92% В протягом 3,5 хвилин, витримування протягом 2 хв. і знов до початкових умов протягом 0,5 хв., витримування протягом 1,5 хвилин. Використовували об'єм проби, що вводиться, 2 мкл. Напруга на конусі 20 В для режиму позитивної і негативної іонізації. Мас-спектри отримували шляхом сканування від 100 до 1000 протягом 0,2 секунд з використанням міжсканової затримки 0,1 секунди.

#### Спосіб 7

У доповнення до загальної процедури С: Обернено-фазову UPLC здійснювали на колонці C18 (1,7 мкм, 2,1×100 мм) Waters Acquity з BEH (зв'язаний місточковим зв'язком гібрид етилсилоксан/діоксид кремнію) зі швидкістю потоку 0,343 мл/хв. Використовували дві рухомі фази (рухома фаза А: 95% 7 мМ ацетату амонію/5% ацетонітрилу; рухома фаза В: 100% ацетонітрил) для здійснення градієнтних умов від 84,2% А і 15,8% В (витримування протягом 0,49 хвилин) до 10,5% А і 89,5% В протягом 2,18 хвилин, витримування протягом 1,94 хв. і повернення до початкових умов протягом 0,73 хв., витримування протягом 0,73 хвилин. Використовували об'єм проби, що вводиться, 2 мкл. Напруга на конусі 20 В для режиму позитивної і негативної іонізації. Мас-спектри отримували шляхом сканування від 100 до 1000 протягом 0,2 секунд з використанням міжсканової затримки 0,1 секунди.

#### Загальна процедура D

ВЕРХ вимірювання здійснювали з використанням системи Alliance HT 2795 (Waters), що включає чотирикомпонентний насос з дегазатором, автоматичний пробовідбирач, діодно-матричний детектор (DAD) і колонку, вказану у відповідних способах нижче, колонку підтримували при температурі 30°C. Потік з колонки розділяли для відведення до MS спектрометру. MS детектор був сконфігурований з джерелом іонізації електророзпиленням. Напруга на голці капіляра була 3 кВ, і температуру джерела підтримували при 100°C на LCT (часопролітний мас-спектрометр з електроспреем від Waters). Азот використовували як газ для розпилення. Збір даних здійснювали з використанням системи даних Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

#### Спосіб 8

У доповнення до загальної процедури D: Обернено-фазову ВЕРХ здійснювали на Supelco Ascentis Express C18 колонці (2,7 мкм, 3,0×50 мм) зі швидкістю потоку 0,7 мл/хв. Використовували дві рухомі фази (рухома фаза А: 100% 7 мМ ацетату амонію; рухома фаза В: 100% ацетонітрил) для здійснення градієнтних умов від 80% А і 20% В (витримування протягом 0,5 хвилин) до 5% А і 95% В протягом 2,5 хвилин, витримування протягом 4,5 хвилин і повернення до початкових умов протягом 1,5 хвилин, і витримування протягом 1 хв.. Використовували об'єм проби, що вводиться, 5 мкл. Напруга на конусі 20 В для режиму позитивної і негативної іонізації. Мас-спектри отримували шляхом сканування від 100 до 1000 протягом 0,4 секунд з використанням міжсканової затримки 0,3 секунди.

Таблиця А1: Фізикохімічні дані  
Якщо фізикохімічні дані для сполуки були отримані декілька разів, в цьому випадку представлені всі дані

5

Таблиця А1

Спол. №	Т.пл. (°C)	Kofler (K) або DSC	ВЕРХ Rt (хв.)	MS M+ (H <sup>+</sup> )	Спосіб PX/ ГХ/ MS
202			1.39 1.25	416 416	4 5
17	159	K	3.83	402	6
203	110	K	4.66	458	6
206	101.91	DSC	4.15	460	6
207	126	K	3.41	459	6

Спол. №	Т.пл. (°C)	Kofler (K) або DSC	ВЕРХ Rt (хв.)	MS M+ (H <sup>+</sup> )	Спосіб PX/ ГХ/ MS
538			4.04	390	6
144	225.35 222	DSC K	2.96	488	6
539			0.64	473	5
603			1.01		5
540	130.63	DSC	3.19	505	6

	126 126	K K			
56	147.56 141.67 144	DSC DSC K	3.73 3.73	446 446	6 6
208	158	K	4.57	444	6
209	166.2	DSC	4.14	422	6
210	176.79 176	DSC K	3.89	434	6
211	187.05	DSC	3.79	446	6
1	152.97 152.4 154	DSC DSC K	3.12 3.12	406 406	6 6
212	145.81	DSC	3.8	487	6
213	170.82	DSC	3.7	473	6
214	207.88 209	DSC K	4.29	480	6
215	190	K	3.8	416	6
216	162.91	DSC	3.54	556	6
22	108.61	DSC	4.52	414	6
60	90	K	3.55	485	6
122	202.94	DSC	3.42	415	6
58	165 163.09	K DSC	4.53	509	6
3	168 145	K K	3.22 3.23	420 420	6 6
218	204.29	DSC	3.59	448	6
219	215.88	DSC	3.77	535	6
220	94.96	DSC	3.67	390	6
221	123.95	DSC	4.02	416	6
222	142	K	4.23	404	6
223			3.69	501	6

541	162.74	DSC	2.99	530	6
542	147.16 155	DSC K	3.85	487	6
543	149.47	DSC	3.04	517	6
544			3.43	542	6
41	168 169.24	K DSC	2.86	437	6
33	83	K	3.02	501	6
43	107	K	3.08	501	6
546	135	K	3.13	501	6
547	217	K	3.22	473	6
548	135	K	3.13	501	6
551			1.02	515	5
552			0.87 0.63	500 500	4 5
553			3.22	489	6
554			3.48	491	6
556			2.72	396	6
557	189	K	3.42	470	6
558	94	K	3	449	6
103	140	K	3.94	512	6
559	98.59	DSC	2.79	477	6
145	94.44	DSC	2.8	477	6
129			1.1 1.13	495 495	4 5
111			1.27 1.33	593 593	5 4

224	128.96	DSC	3.6	427	6
62	220.78	DSC	3.64	513	6
23	134	K	3.33	487	6
226	164.73	DSC	4.04	501	6
8	181	K	2.7	419	6
	185	K	2.75	419	6
	179.61	DSC			
84	от 133.17 до 139.07	DSC	от 2.65 до 2.67	405	6
227	165.51	DSC	3.87	508	6
65			3.7	448	6
228	132	K	4.31	400	6
229	123.16	DSC	4.01	529	6
73			3.5	499	6
231	106.81	DSC	3.72	565	6
59	200	K	4.08	563	6
52	159.08	DSC	3.99	474	6
232			3.84	381	6
64			2.31	420	6
233	183.6	DSC	2.87	436	6
234	130	K	3.44	445	6
130	218	K	3.54	586	6
		DSC	2.76	586	7
235	154.8	DSC	3.37	515	6
	154	K			
69	260.14	DSC	2.8	419	6
	>260	K	2.84	419	6
	263.87	DSC			

			1.27	593	5
			1.27	593	5
			1.28	593	5
560			0.74	547	5
561	219	K	3.19	475	6
562			3.8	487	6
563	193 200.75	K DSC	3.2	498	6
564			2.99	567	6
565	152	K	3.34	408	6
566	183	K	3.09	484	6
567			3.1	484	6
568	164.5 167	DSC K	3.4	453	6
569	139 139.45	K DSC	3.38	453	6
146	163 158.48	K DSC	3.36	454	6
110			0.78	503	5
570			0.88	489	5
575			0.71	475	5
576			1.36	579	5
577			3.57	487	6
578			3.5	485	6
581			3.17	501	6
582	127	K	4.03	489	6
583	136.49	DSC	3	599	6
584	140	K	4.07	531	6

236			1.28	438	5
			1.28	438	5
237	80	K	4.44	420	6
238	133.66	DSC	2.68	449	6
66			3.95	411	6
2	169.26	DSC	2.94	392	6
	169.13	DSC	2.94	392	6
113	177	K	3.27	420	6
68	165	K	2.86	415	6
239	160	K	3.48	514	6
240	132	K	3.55	529	6
	132.96	DSC			
241	167.79	DSC	2.97	473	6
	149.64	DSC	2.96	473	6
55			3.9	543	6
242	196.25	DSC	3.53	429	6
243	146.13	DSC	3.52	558	6
244	155	K	4	499	6
245	70	K	3.37	487	6
246	149.27	DSC	3.78	531	6
24	80	K	3.44	446	6
249			2.63	477	6
250	104.64	DSC	4.13	545	6
251	127.97	DSC	3.7	556	6
21	204.45	DSC	2.86	463	6
	205.05	DSC	2.86	463	6
72	120	K	3.67	513	6
253	167.45	DSC	3.5	503	6
254	173.43	DSC	3.77	517	6
74	253	K	2.97	433	6
70a	163.31	DSC	2.86	459	6
256	171	K	3.69	457	6
	173.42	DSC			
26	202.6	DSC	3.04	406	6
257	140.28	DSC	4.37	492	6
75	186.76	DSC	2.87	436	6

585			2.87	488	6
586			3.82	471	6
105	135	K	3.94	512	6
147			4.25	529	6
592	194	K	2.89	421	6
593	168	K	4.01	502	6
148	149.13	DSC	3.67	474	6
149	146.61	DSC	3.67	474	6
100	73	K	3.63	549	6
			3.63	549	6
101	186	K	3.16	456	6
14 + 14a	110	K	3.62	478	6
594	214.83	DSC			
595	105	K	3.13	470	8
15	114.76	DSC	3.62	487	6
604	157	DSC	3.16	489	
608	159	DSC	2.66	419	8
609	155	DSC	2.65	419	8
610	150	DSC	2.66	419	8
611	148	DSC	2.68	419	8
697	171	DSC	2.97	461	6
698	111	DSC	3.03	461	6
699	150	DSC	2.99	461	6
700	133	DSC	2.85	477	7
613			1.26	402	4
701	68	DSC	3.18	503	6
702	129	DSC	3.89	501	6
703	80	K	3.92	501	6
645	188	DSC	2.44	433	6
704	151	DSC	3.74	487	6
615	134	DSC	2.62	519	6

	186.1	DSC	2.87	436	6
			2.87	436	6
7			3.31	463	6
259	163.47	DSC	3.14	445	6
	156	K			
260	188.74	DSC	3.03	498	6
27	176.76	DSC	3.94	385	6
78	162.1	DSC	3.38	434	6
	161.7	DSC	3.38	434	6
	165.99	DSC	3.17	434	8
261	180.29	DSC	2.79	445	6
	183	K			
262	130.64	DSC	3.21	483	6
25	245.28	DSC	2.96	445	6
	259.39	DSC	2.96	445	6
263	168.45	DSC	3.74	473	6
264			3.14	459	6
265	190	K	2.51	476	6
	186.88	DSC			
	186.88	DSC			
266	157.15	DSC	2.52	476	6
76	158.57	DSC	3.5	418	6
267	160.27	DSC	4.02	552	6
268	158.2	DSC	3.45	512	6
	177.91	DSC	3.46	512	6
269	155.79	DSC	4.46	444	6
271	181.91	DSC	3.82	523	6
272	178.46	DSC	2.77	433	6
	176.95	DSC	2.78	433	6
	180	K			
273			2.73	540	6
274	176.3	DSC	4.45	456	6
4	от		от	447	6
	134	DSC	2.95		
	до	или	до		
	142	K	2.99		
276	188.62	DSC	3.12	512	6

646	125	K	2.51	392	6
648	196	DSC	3.42	515	6
705	135	DSC	3.3	487	6
706	182	K	2.58	392	6
707	186	K	2.23	391	6
647	133	K	2.3	419	6
708	152	K	3.1	473	6
709	175	K	3.25	544	6
710	206	DSC	3.24	461	6
711	166	DSC	3.15	426	6
712	124	DSC	3.02	376	6
616	170	K	2.42	246	6
713	127	K	3.83	507	6
619	210	K	3.07	505	6
714	128	K	3.62	477	6
690	138	K	3.63	477	6
716	247	DSC	2.81	417	6
717	125	DSC	3.59	483	6
718	103	DSC	3.66	501	6
719	119	DSC	4.59	509	6
720	175	DSC			
721			0.67	528	4



28	142.35	DSC	2.98	450	6
37	154.05	DSC	3.55	476	6
278			2.66	511	6
279	193.59 199	DSC K	2.58	405	6
281			2.55	503	6
283	128.64	DSC	2.87	487	6
79a + 79			2.81	489	6
602	158.84	DSC	4.07	509	6
80	144	K	3.33	433	6
81	199	K	3.32	433	6
285	183.33	DSC	2.8 2.83	459 459	6 6
286	114.64 114	DSC K	3.24	473	6
287	156 156.77	K DSC	3.49	445	6
29	80	K	3.03	459	6
288	142	K	2.37	449	6
291			2.85	489	6
293			3.96	390	6
294	184	K	2.52 2.54	391 391	6 6
16	80	K	3.21	432	6
20	203.41	DSC	3.53	529	6
295	155.31	DSC	2.91	565	6
296	126.47	DSC	3.03	503	6
54	138	K	3.93	342	6
297	140	K	2.45	434	6
298			2.41	489	6
299	201	DSC	3.41	475	6
49	168.25	DSC	2.85	490	7
93	175.51 176.71	DSC DSC	2.72 2.62	419 419	6 6
302	222.79	DSC	2.77	503	6
303	194.82	DSC	2.8	474	6

722	138	K	3.57	455	6
724	176	DSC	3.07	433	6
620	114	K	3.89	587	6
725	227	DSC	3.11	474	6
727	109	DSC	3.01	461	6
728	109	DSC	3.77	497	6
621	>260	K	2.7	486	6
729	183	DSC	2.99	515	6
730	139	K	3.4	501	6
731	237	DSC	3.39	478	6
732	160	K	3.46	458	6
733	70	K			
734	178	K	3.97	507	6
624	147	K	2.65	475	6
735	143	DSC	3.56	408	6
736	68	K	2.39	450	7
625	104	K	3.06	575	7
737	156	DSC	2.28	489	7
652	142	DSC	2.84	507	7
650	66	K	2.98	616	7
738	197	DSC	2.99	502	7
739	179	DSC	2.99	502	7
740	167	DSC	2.97	483	7
651	122	K	2.05	516	7
617	149	DSC	2.44	416	7
741	85	K	3.34	506	7
742	115	K	3.2	507	7
618	139	DSC	2.3	457	7
743	135	DSC	2.83	481	7
744	200	K	2.23	530	7

304	131.93 130	DSC K	2.54	449	6
305	117.44	DSC	4.26	500	6
61	103.14	DSC	3.57	459	6
306	185 182.27	K DSC	3.07	477	6
307	132 168.8	K DSC	3.33	473	6
308	192	K	2.5	435	6
311	262.42	DSC	3.07	429	6
312	184.29	DSC	2.42	477	6
313	176.49 176.31	DSC DSC	2.95 2.96	477 477	6 6
314	201.43 201	DSC K	2.78	463	6
30	80	K	2.72	450	6
38	168	K	3.63	400	6
315	139	K	2.98	424	6
48	189.27	DSC	3.27	497	6
316	158.73	DSC	3.51	526	6
320	193.76	DSC			
321	265.41	DSC	2.8	474	6
57			3.29	538	6
323	166.37	DSC	4.19	478	6
85		DSC	4.16	448	6
324	144.1	DSC	3.6 3.6	473 473	6 6
325			2.76	516	6
86	195.95	DSC	2.52	458	6
326			3.07	438	6
83	141.79	DSC	2.89	530	6
327			3.86	434	6
329			2.87	488	6
330	139.15	DSC	2.96	502	6
332	141.98	DSC	2.92	475	6
333	150	K	2.56	503	6
334	125	K	2.75	513	6

745	110	K	3.36	476	7
746	62	K	2.44	464	7
747	68	K	2.67	507	7
689	203	DSC	2.77	492	7
749	86	K	2.64	448	7
622	190	K	2.57	434	7
688	175	DSC	6.04	508	7
750	148	DSC	2.61	493	7
655			8.11	506	10
751			2.99	585	7
752	169	K	3.01	502	7
753	155	DSC	3.01	491	7
754	167	K	2.19	499	7
755	152	K	2.72	434	7
756	118	K	2.23	461	7
757	126	K	2.64	461	7
758			2.22	485	7
653	146	DSC	3.11	511	7
759	180	K	2.85	502	7
760	221	K	2.51	507	7
623	133	K	2.43	475	7
761	119	K	3.2	515	7
762	137	K	3.18	507	7
763	176	K	2.27	463	7
764	126	K	2.56	475	7
765	199	DSC	2.65	492	7
766	125	DSC	2.93	507	7
767	220	K	2.9	527	7
768	158	DSC	2.79	515	7
770	130	K	2.27	477	7
644	96	K	2.06	603	7

335	122.79	DSC	3.34	497	6
336	60	K	3.9	442	6
			3.9	442	6
338	198.91	DSC	2.6	405	6
339	187.62	DSC	2.3	530	6
	80	K			
32			2.98	445	6
131	183.2	DSC	3.14	476	6
340	184.2	DSC	3.99	522	6
342	228.85	DSC	3.7	487	6
343	80	K	3.96	545	6
	(199)				(6)
344	161.91	DSC	3.06	477	6
					(6)
31	244	K	2.93	459	6
	250.38	DSC	2.93	459	6
	254	K			
345	115.62	DSC	3.65	501	6
346	131.39	DSC	4.99	608	6
347	135	K	3.1	487	6
348	169.44	DSC	3.8	503	6
350			0.83	562	5
351	110	K	2.89	516	6
89	126.66	DSC	3.33	446	6
352			2.75	530	6
87	125	K	3.63	491	6
353	168	K	3.46	456	6
354	70	K	4.05	458	6
355	184	K	4.44	486	6
	184.23	DSC			
356	154.94	DSC	3.71	460	6
53			4.19	356	6
91			3.44	529	6
18	132	K	3.8	386	6
357	129.47	DSC	3.53	503	6
358	114.12	DSC	4.37	486	6
	110	K			

656	95	K	2.83	478	7
657	110	K	2.83	478	7
658	152	DSC	3.19	552	7
771	93	K	2.56	492	7
772	154	DSC	2.84	493	7
773			2.3	504	7
774	80	K	3	513	7
627			2.2	471	7
775	133	K	2.51	432	7
776			6.62	428	9
777	119	DSC	3.11	535	7
778	148	K	3.13	516	7
779	148	K	3.13	516	7
628	122	K	2.84	492	7
629	124	K	2.84	492	7
780	188	K	3.12	502	7
781	186	K	3.12	502	7
782	170	K	4.31	617	7
634	80	K	621	491	7
783	220	K	6.05	468	7
784	163	DSC	2.61	493	7
785	190	K	2.83	575	7
786	125	DSC	2.79	492	7
787	181	DSC	2.95	503	7
788	146	K	2.57	507	7
789	204	K	2.49	520	7
790	67	K	3.47	583	7
791	130	K	2.94	576	7
792	153	DSC	2.82	478	7

359	114.97 126	DSC K	4.34	486	6
360	133.89 130	DSC K	4.15	452	6
361	188	K	2.87	473	6
362	80	K	3.77	501	6
363	172.65	DSC	2.69	511	6
	175.38	DSC	2.68	511	6
364			2.94	488	6
			2.91	488	6
365	164.92	DSC	2.83	433	6
366			3.21	501	6
367			3.17	487	6
300	193.25	DSC	3.4	480	6
	191.77	DSC	3.4	480	6
	191.77	DSC	3.4	480	6
368			2.63	497	6
369			3.4	480	6
370	94	K	3.51	459	6
372	176.98	DSC	3.3	556	6
92	148.61	DSC	3.67	515	6
	138.58	DSC	3.6	515	6
	148.29	DSC	3.6	515	6
373	165	K	2.34	435	6
374	206.48	DSC	3.65	525	6
375	188.66	DSC	3.61	501	6
	229.66	DSC	3.61	501	6
376	214.67	DSC	3.5	586	6
377	112.31	DSC	3.89	495	6
378			3.25	531	6
			3.26	531	6
379	80	K	2.8	488	6
	146.1	DSC	2.83	488	6
380	70	K	2.54	449	6
381	132.63	DSC	3.98	512	6
382	118	K	2.91	461	6
	113	K	2.94	461	6

793	161	DSC	3	508	7
631	194	DSC	2.39	483	7
794			2.6	500	7
795	182	K	2.95	507	7
796	189	DSC	3.04	508	7
797			3.18	443	8
798			2.62	486	7
659	106	DSC	3.05	484	7
662	122	K	3.07	512	7
799	114	DSC	3.05	510	7
661	154	DSC	2.47	518	7
660	151	DSC	2.47	518	7
633	130	DSC	2.69	477	7
800	134	DSC	3.05	512	7
801	127	DSC	3.21	514	7
802	80	K	2.19	493	7
803	80	K	2.19	493	7
636	80	K	3.35	493	7
637	>260	K	3.07	493	7
804	195	DSC	3.1	522	7
805	156	DSC	2.91	535	7
806	182	K	3.19	536	7
807	96	K	3.01	509	7
808	162	DSC	3.25	509	7
809	150	DSC	2.93	506	7

	109.12 112.07 104.44	DSC DSC DSC	2.95	461	6
132	132.47 130.95 138	DSC DSC K	3.31 3.31	487 487	6 6
383	120	DSC	2.92 2.91	503 503	6 6
384	80	K	2.99	489	6
385	119.77	DSC	4.93	488	6
39			4.33	501	6
40			4.66	501	6
133	126.47 125.21	DSC DSC	3.55 3.55	484 484	6 6
386	80	K	2.98	544	6
387	162.58	DSC	2.45	466	6
389	156.45 160	DSC K	3.75	448	6
390			3.7	498	6
391	190	K	2.63	475	6
393	193.78	DSC	3.22	410	6
395	118.99	DSC	2.83	475	6
94	115.24	DSC	3.1 3.11	443 443	6 6
396	156	K	3.14	487	6
397	132.82	DSC	3.24	450	6
398			2.96	473	6
399			3.12	409	6
400			3.12	409	6
401	138	K	3.47	408	6
405	191.73	DSC	3.01	406	6
407	146	K	4.37	412	6
408	130	K	4.1	444	6
410			2.83	477	6
411			8.92 5.93	458 458	2 1
412	180	K	2.85	489	6

810	131	DSC	2.76	482	7
635	111	DSC	3.11	495	7
811	127	DSC	3.08	511	7
812	170	DSC	2.65	454	7
813	166	K	2.4	442	7
814	160	DSC	2.98	495	7
815	123	DSC	3.24	483	7
816	176	DSC	3.12	555	7
817	155	DSC	3.01	491	7
640	241	DSC	2.71	506	7
819	80	K	2.96	480	7
687	162	DSC	2.23	483	7
820	161	DSC	3.11	545	7
632	157	DSC	2.59	430	7
821	127	K	2.96	537	7
822	135	K	2.78	436	7
823	218	DSC	2.53	526	7
824	212	DSC	2.82	510	7
825	237	DSC	2.55	492	7
826	202	DSC	2.74	543	7
827	187	DSC	2.82	544	7
828	209	DSC	2.56	468	7
829	154	DSC	3.24	536	7
830	241	DSC	2.65	527	7
663	200	DSC	2.38	498	7
664	80	K	2.77	469	7
831	178	DSC	2.84	536	7

413	146	K	3.03	507	6
414			3.1	451	6
422	234.9	DSC	3.28	420	6
424			3.16	440	6
426			2.82	447	6
428			0.56	432	5
34	173.67	DSC	2.46	462	6
430			3.78	498	6
125	99.31	DSC	2.58	435	6
431	147.77	DSC	3.99	509	6
432	251.77	DSC	2.79	436	6
433			2.39	423	6
434			2.96	487	6
435			2.89	447	6
5	от 123.12 до 128	DSC или K	3.63 до 3.91	501	8 or 6
436			2.86	489	6
95а + 95			3.49	559	6
437			2.66	433	6
438	140.67	DSC	2.44	391	6
440			2.9	437	6
441			3.04	481	6
442	120.06	DSC	3.39	461	6
443	138.47	DSC	2.94	450	6
444	137.16	DSC	2.95	450	6
445	182.81 227.95 227.75	DSC DSC DSC	3.31	473	6
447			3.05	447	6
448	80	K	3.6	470	6
449	118.96	DSC	3.05	447	6
450	224.87	DSC	3.6	470	6
452			3.13	461	6
453			3.04	396	6

832	111	DSC	3.67	482	7
833	153	DSC	2.79	493	7
834	198	DSC	2.63	475	7
835	144	DSC	3.24	552	7
837			2.63	472	7
641	155	K	2.27	476	7
642	127	DSC	2.36	486	7
838	171	DSC	2.28	462	7
839	126	DSC	3.49	567	7
840	158	DSC	2.44	517	7
841			3.08	463	7
842	154	DSC	3.24	553	7
665	206	K	3.3	516	7
643	160	K	2.4	503	7
836			2.57	496	7
606	142	K	3.25	420	6
666	163	K	2.68	516	7
844	125	K	2.68	530	7
845	167	DSC	3.18	512	7
846	170	K	2.49	477	6
847			0.79	435	5
667	181	DSC	3.07	471	7
848	223	K	3.13	496	7
849	80	K	3.11	453	7
850	142	DSC	3.67	513	7
851	137	DSC	4	543	7
669	122	DSC	3.55	526	7
852	233	K	3.43	496	7
853	254	K	3.12	496	7
670	157	K	3.03	461	6
855			1.01 0.86	501 501	4 5

134	184	DSC	2.71	504	6
	194	K	2.72	504	6
454	244.06	DSC	3.25	545	8
455	155	K	3.13	586	8
456	143.58	DSC	2.9	502	8
96	168.08	DSC	2.94	501	8
457			3.2	571	6
458	171.31	DSC	3.34	470	6
44a + 44	215.29	DSC	3.84	495	6
459	99.32	DSC	4.23	593	6
460			3.14	438	6
463			3.72	568	6
464			4.39	555	6
465	141.31	DSC	2.91	473	6
467	135	K	2.89	503	6
468	130	K	2.84	503	6
469	135	K	3.05	487	6
471	140	K	3.14	489	6
473	140	K	3.14	489	6
474			3.56	590	6
135	194	DSC K	3.13	461	6
475	152.98	DSC	3.18	420	6
476	170.9	DSC	3.6	448	6
477	80	K	3.05	380	6
478	70	K	2.93	407	6
136	166	DSC	3.14	531	6
480		DSC	3.13	515	6
97	187.39	DSC	2.87	436	6
	187.8	DSC	2.87	436	6
98	186.98	DSC	2.87	436	6
	186.27	DSC	2.87	436	6
481	172.5	DSC	3.67	474	6

696	188	K	3.07	456	6
856	97	K	2.96	482	6
857	180	K	3.43	487	6
671	144	DSC	2.97	501	6
858	154	K	3.58	470	6
673	181	DSC	3.76	482	6
	180	K			
676	88	K	3.71	503	6
859	80	K	3.22	485	6
860	151	DSC	3.21	485	6
678	148	DSC	2.27	539	7
			2.87	539	6
680	167	DSC	2.58	460	6
861	156	K	3.22	447	6
691	99	DSC	2.17	477	7
			2.73	477	6
862	178	K	3.44	573	6
682	149	K	2.86	461	6
863	170	K	3.77	462	6
864	154	K	3.77	462	6
865	146	DSC	3.81	498	6
866	144	DSC	3.81	498	6
679			2.99	491	6
693	151	DSC	2.79	502	6
867	178	K	2.98	424	6
868	178	K	2.98	424	6
694	197	DSC	3.49	501	6
869	138	K	3.46	489	6
692	157	K	3.19	498	6
675	187	K	3.44	517	6
870	173	K	3.34	456	6
685	203	K	3.17	442	6

482	106	K	2.82	419	6
483	134	K	3.01	433	6
484			3.03	461	6
485			0.62	474	5
487	143.13	DSC	4.82	488	1
488	96.65	DSC	2.73	393	6
			2.73	393	6
489	128.03	DSC	3.4	551	6
490	223.8	DSC	2.63	449	6
493	87.6	DSC	3.05	435	6
494	135.12	DSC	3.02	447	6
495			3.83	486	6
137			2.8	433	6
499	130	K	3.34	501	6
500			0.69	421	5
501	154.26	DSC	2.63	449	6
502	153.17	DSC	2.65	449	6
503			3.48	511	6
139			3.53	517	6
504	101.17	DSC	2.53	476	6
	104.18	DSC	2.53	476	6
140	123.19	DSC	3.25	458	6
	128.99	DSC	3.26	458	6
506			3.42	463	6
507			3.36	463	6
508	165.94	DSC	3.49	446	6
509			3.42	634	6
510	70	K	2.77	407	6
141	150	K	3.29	448	8
	171.28	DSC	3.54	448	6
	156.7	DSC			
511			0.74	502	5
512	180	K	3.41	473	6
513	160.65	DSC	3.55	469	6
514	139	K	3.3	489	6
	135.37	DSC			
515			4.78	516	3

871	154	DSC	3.05	450	6
872	89	DSC	4.08	515	6
677	177	DSC	3.44	435	6
873	183	DSC	3.07	457	6
874	107	K	3.24	450	6
875	98	K	3.24	450	6
877	213	DSC	2.94	500	6
878	143	DSC	3.52	503	6
879			0.89	531	5
880	135	DSC	3.45	501	6
668	137	DSC			
672	194	DSC			
683	123	DSC			
881	156.5	DSC	4.53	440	6
882	164	K	4.46	454	6
883	194	DSC	4.35	399	6
884	80	K	3.58	483	6
885	148	DSC	5.13	640	6
886	130	K	3.97	455	6
887	245	DSC	2.81	457	6
888			2.96	500	6
889			0.6		5
890			6.18	444	1
891	186	K	3.89	489	6
892	157	K	4.32	534	6
893			1.05	443	4
894			3.58	489	6
895	182	DSC	3.56	470	6
896	166	DSC	2.74	419	6
897	153	DSC	2.75	419	6



516			0.98	471	5
			1.08	471	4
35			0.92	416	5
517	187.18	DSC			
518	187.66	DSC	3.01	479	6
519	163.93	DSC	3.08	516	6
102			0.89	487	4
521			0.91	475	5
522	134.16	DSC	2.99	503	6
523	125.77	DSC	3.53	517	6
142	126.8	DSC	3.53	517	6
524	122.12	DSC	3	433	6
525	223.34	DSC	3.32	514	6
526	234.8	DSC	3.32	514	6
527	144	K	3.19	484	6
	145.21	DSC			
143	184.72	DSC	3.15	516	6
528	110.16	DSC	2.86	518	6
529	141.1	DSC	3.06	459	6
530	132.62	DSC	2.96	488	6
	132.62	DSC			
10			4.28	551	6
531			3.53	489	6
36	160.14	DSC	3.38	418	6
532	164	K	3.06	470	6
	165	DSC			
533	180.45	DSC	2.71	449	6
	181.17	DSC			
534	205.99	DSC	3.6	475	6
535	180	K	3.4	473	6
	179.19	DSC			
536	209.5	DSC	3.72	461	6
537	201.67	DSC	3.7	461	6

898			6.24	430	1
899			3.6	480	6
900	214	DSC	3.47	475	6
901	208	DSC	3.02	433	6
902	>260	K	2.34	470	6
903	153	DSC	3.65	513	6
904	181	DSC	3.07	471	6
905			0.98	457	5
906			2.83	517	6
907			2.97	491	7
908			3.19	501	7
909			2.99	491	7
910			3.18	501	7
911			3.13	501	7
912	102	K	2.89	474	7
913	170	K	3.1	538	7
914	166	K	3.01	599	7
915			3.22	542	7
916	70	K	3.53	552	7
917	222	DSC	2.73	517	7
918			3.36	496	7
919	130	DSC	3.5	490	7
920	123.5	DSC	3.39	541	7
921	123	DSC	3.07	493	7
922	123	DSC	3.07	493	7
927	152	K	2.52	483	7
928	130	K	5.42	442	9

## Дані ЯМР

Описані нижче ЯМР експерименти здійснювали з використанням Bruker Avance 500 і Bruker Avance DRX 400 спектрометрів при температурі навколишнього середовища, з використанням внутрішнього дейтерієвого замка, і оснащених вимірювальною головкою зворотного потрійного резонансу ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$  TXI) для 500 МГц і вимірювальною головкою зворотного подвійного резонансу ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , SEI) для 400 МГц. Хімічні зсуви ( $\delta$ ) вказані в мільйонних частках (м. ч.).

## Сполука 131

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,01 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,79 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,27 (дд, J=2,5, 9,1 Гц, 1H), 7,16 (д, J=2,5 Гц, 1H), 6,38-6,49 (м, 3H), 4,82 (шир.с, 2H), 4,23 (т, J=5,7 Гц, 2H), 3,96 (т, J=4,9 Гц, 2H), 3,80 (т, J=5,7 Гц, 2H), 3,71-3,75 (м, 5H), 3,69 (т, J=4,9 Гц, 2H), 1,05-1,26 (м, 1H), 0,42-0,51 (м, 2H), 0,16-0,25 (м, 2H).

## Сполука 149

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,00 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,80 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,31 (дд, J=2,5, 9,1 Гц, 1H), 7,25 (д, J=2,5 Гц, 1H), 6,80 (шир.с, 1H), 6,49 (д, J=1,9 Гц, 2H), 6,42 (шир.с, 1H), 4,15-4,31 (м, 2H), 3,89-4,00 (м, 4H), 3,74 (с, 6H).

## Сполука 148

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,00 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,80 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,31 (дд, J=2,5, 9,1 Гц, 1H), 7,25 (д, J=2,5 Гц, 1H), 6,80 (шир.с, 1H), 6,49 (д, J=1,9 Гц, 2H), 6,42 (шир.с, 1H), 4,15-4,31 (м, 2H), 3,89-4,00 (м, 4H), 3,74 (с, 6H).

## Сполука 147

- <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,76 (шир.с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,79 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,26 (дд, J=2,8, 9,3 Гц, 1H), 7,18 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,36-6,51 (м, 3H), 4,58 (септ., J=6,6 Гц, 1H), 4,03-4,19 (м, 2H), 3,93 (т, J=7,3 Гц, 2H), 3,75 (с, 6H), 3,09-3,20 (м, 2H), 2,08 (тд, J=7,3, 14,5 Гц, 2H), 1,49 (д, J=6,6 Гц, 6H).
- 5 Сполука 146  
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,99 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,65 (т, J=1,5 Гц, 1H), 8,51-8,56 (м, 2H), 8,19 (с, 1H), 7,79 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,39 (дд, J=2,8, 9,1 Гц, 1H), 7,22 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,55 (д, J=2,1 Гц, 2H), 6,37 (т, J=2,1 Гц, 1H), 5,31 (с, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,72 (с, 6H).
- 10 Сполука 145  
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,98 (шир.с, 2H), 8,55 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,79 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,34 (дд, J=2,6, 9,1 Гц, 1H), 7,26 (д, J=2,6 Гц, 1H), 6,55 (д, J=1,9 Гц, 2H), 6,43 (с, 1H), 4,17 (шир.с, 1H), 3,88-3,99 (м, 6H), 3,75 (с, 6H), 3,30 (тд, J=6,3, 11,9 Гц, 1H), 3,02-3,16 (м, 1H), 2,96 (кв., J=9,6 Гц, 1H), 1,22 (д, J=6,3 Гц, 6H).
- 15 Сполука 144  
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,96 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,77 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,73 (шир.с, 1H), 7,27 (дд, J=2,7, 9,5 Гц, 1H), 7,14 (д, J=2,7 Гц, 1H), 6,45 (д, J=2,2 Гц, 2H), 6,38-6,41 (м, 1H), 3,99 (т, J=6,6 Гц, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,73 (с, 6H), 3,14 (шир.с, 2H), 3,01 (с, 2H), 2,68 (т, J=6,6 Гц, 2H), 2,63 (т, J=5,2 Гц, 2H).
- 20 Сполука 143  
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,96 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,77 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=2,5, 9,1 Гц, 1H), 7,14 (д, J=2,5 Гц, 1H), 6,44 (д, J=2,2 Гц, 2H), 6,32-6,42 (м, 1H), 3,98 (т, J=6,9 Гц, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,73 (с, 6H), 3,35-3,43 (м, 4H), 2,63 (т, J=6,9 Гц, 2H), 2,44 (т, J=4,9 Гц, 2H), 2,38 (т, J=4,9 Гц, 2H), 1,97 (с, 3H).
- 25 Сполука 142  
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,95 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,75 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,34 (дд, J=2,7, 9,5 Гц, 1H), 7,22 (д, J=2,7 Гц, 1H), 6,49 (д, J=1,9 Гц, 2H), 6,38 (т, J=1,9 Гц, 1H), 5,16 (д, J=5,1 Гц, 1H), 3,83-4,00 (м, 5H), 3,69-3,78 (м, 7H), 3,19-3,31 (м, 2H), 2,68-2,78 (м, 1H), 2,66 (тд, J=6,1, 12,1 Гц, 1H), 2,30-2,40 (м, 1H).
- 30 Сполука 141  
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,95 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,76 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,26 (дд, J=2,5, 9,1 Гц, 1H), 7,14 (д, J=2,5 Гц, 1H), 6,34-6,44 (м, 3H), 4,49 (с, 1H), 3,84-3,99 (м, 5H), 3,74 (с, 6H), 1,66-1,86 (м, 2H), 1,16 (с, 6H).
- 35 Сполука 140  
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,95 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,76 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=2,5, 9,1 Гц, 1H), 7,14 (д, J=2,5 Гц, 1H), 6,46 (д, J=1,9 Гц, 2H), 6,41 (т, J=1,9 Гц, 1H), 3,83-3,96 (м, 5H), 3,74 (с, 6H), 2,82 (т, J=6,7 Гц, 2H), 2,78 (т, J=6,7 Гц, 2H), 2,57 (т, J=6,7 Гц, 2H), 2,22 (шир.с, 1H).
- 40 Сполука 139  
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,95 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,75 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,34 (дд, J=2,7, 9,5 Гц, 1H), 7,22 (д, J=2,7 Гц, 1H), 6,49 (д, J=1,9 Гц, 2H), 6,38 (т, J=1,9 Гц, 1H), 5,16 (д, J=5,1 Гц, 1H), 3,83-4,00 (м, 5H), 3,69-3,78 (м, 7H), 3,19-3,31 (м, 2H), 2,68-2,78 (м, 1H), 2,66 (тд, J=6,1, 12,1 Гц, 1H), 2,30-2,40 (м, 1H).
- 45 Сполука 137  
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,10 (шир.с, 3H), 8,49 (с, 2H), 7,84 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,39 (дд, J=2,7, 9,6 Гц, 1H), 7,29 (д, J=2,7 Гц, 1H), 6,52 (д, J=2,1 Гц, 2H), 6,46 (т, J=2,1 Гц, 1H), 4,21 (т, J=7,3 Гц, 2H), 3,76 (с, 6H), 3,35 (м, 1H), 3,15 (шир.с, 2H), 1,25 (д, J=6,1 Гц, 6H).
- 50 Сполука номер 98  
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,95 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,75 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,34 (дд, J=2,5, 9,1 Гц, 1H), 7,25 (д, J=2,5 Гц, 1H), 6,50 (д, J=2,2 Гц, 2H), 6,37 (т, J=2,2 Гц, 1H), 5,01 (д, J=2,8 Гц, 1H), 4,70-4,79 (м, 1H), 4,03 (дд, J=3,6, 14,9 Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,81 (шир.с, 1H), 3,73 (с, 6H), 3,68 (дд, J=8,1, 14,9 Гц, 1H), 3,36-3,48 (м, 2H).
- 55 Сполука 136  
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,03 (шир.с, 2H), 8,58 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,83 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,36 (дд, J=2,5, 9,5 Гц, 1H), 7,23 (д, J=2,5 Гц, 1H), 6,52 (д, J=1,9 Гц, 2H), 6,46 (т, J=1,9 Гц, 1H), 4,19-4,21 (м, 2H), 4,10 (д, J=6,9 Гц, 2H), 3,84 (дд, J=2,8, 11,7 Гц, 2H), 3,76 (с, 6H), 3,31-3,38 (тд, J=6,1, 11,7, 1H), 3,27 (т, J=11,7 Гц, 2H), 3,14-3,18 (м, 2H), 2,16-2,08 (м, 1H), 1,43 (д, J=11,7 Гц, 2H), 1,18-1,37 (м, 8H).
- 60 Сполука 135  
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,03 (шир.с, 2H), 8,62 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,83 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,36 (дд, J=2,5, 9,5 Гц, 1H), 7,25 (д, J=2,5 Гц, 1H), 6,51 (д, J=2,2 Гц, 2H), 6,46 (т, J=2,2 Гц,

1H), 3,76 (с, 6H), 4,12-4,27 (м, 4H), 3,30-3,43 (м, 1H), 3,07-3,19 (м, 2H), 1,44 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,25 (д, J=6,3 Гц, 6H).

Сполука 134

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,05 (с, 1H), 8,93 (м, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,18 (кв., J=4,6 Гц, 1H), 7,83 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,33 (дд, J=2,5, 9,1 Гц, 1H), 7,28 (д, J=2,5 Гц, 1H), 6,52 (д, J=2,2 Гц, 2H), 6,46 (т, J=2,2 Гц, 1H), 4,88 (с, 2H), 4,19 (т, J=7,6 Гц, 2H), 3,75 (с, 6H), 3,29-3,42 (м, 1H), 3,16 (шир.с, 2H), 2,64 (д, J=4,6 Гц, 3H), 1,25 (д, J=6,6 Гц, 6H).

Сполука номер 5

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,95 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,75 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=2,5, 9,1 Гц, 1H), 7,12 (д, J=2,5 Гц, 1H), 6,40 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 3,88 (т, J=7,1 Гц, 2H), 3,74 (с, 6H), 3,11-3,28 (м, 2H), 2,68-2,72 (м, 2H), 2,39-2,48 (м, 1H), 1,78 (квин., J=7,1 Гц, 2H).

Сполука 133

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,97 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,77 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,27 (дд, J=2,5, 9,5 Гц, 1H), 7,12 (д, J=2,5 Гц, 1H), 6,29-6,49 (м, 3H), 3,96 (т, J=6,8 Гц, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,74 (с, 6H), 3,19-3,29 (м, 1H), 2,70-2,85 (м, 5H), 2,42-2,46 (м, 1H), 2,10-2,24 (м, 1H), 1,88-1,98 (м, 1H).

Сполука 132

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,96 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,76 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=2,8, 9,3 Гц, 1H), 7,07 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,41 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 3,81 (т, J=7,4 Гц, 2H), 3,74 (с, 6H), 3,23-3,32 (м, 4H), 2,23 (т, J=8,1 Гц, 2H), 1,93 (м, 2H), 1,84 (м, 2H).

Сполука номер 300

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,05 (с, 1H), 8,54-8,63 (м, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,84 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,41 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,34 (дд, J=2,5, 9,1 Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,50 (с, 2H), 6,42-6,47 (м, 1H), 4,99 (с, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,74 (с, 6H), 3,53 (с, 3H).

Сполука номер 4

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,95 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,76 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,27 (дд, J=2,8, 9,1 Гц, 1H), 7,13 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,46 (д, J=2,2 Гц, 2H), 6,40 (т, J=2,2 Гц, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,88 (т, J=6,9 Гц, 2H), 3,74 (с, 6H), 2,79 (т, J=6,9 Гц, 2H), 2,70 (м, 1H), 1,69 (шир.с, 1H), 0,95 (д, J=6,3 Гц, 6H).

Сполука номер 84

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,94 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,75 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=2,5, 9,30 Гц, 1H), 7,15 (д, J=2,5 Гц, 1H), 6,45 (д, J=2,2 Гц, 2H), 6,38-6,42 (м, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,82 (т, J=7,1 Гц, 2H), 3,74 (с, 6H), 2,80 (т, J=7,1 Гц, 2H), 1,55 (шир.с, 2H).

Сполука 130

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,00 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,79 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=2,7, 9,5 Гц, 1H), 7,14 (д, J=2,7 Гц, 1H), 6,38-6,47 (м, 3H), 5,55 (шир.с, 1H), 4,34 (т, J=6,6 Гц, 2H), 3,62-3,91 (м, 12H), 3,36-3,55 (м, 6H), 3,09-3,31 (м, 4H), 2,28-2,38 (м, 2H), 1,75-1,97 (м, 2H), 1,10-1,23 (м, 1H), 0,43-0,52 (м, 2H), 0,15-0,24 (м, 2H).

Описані нижче ЯМР експерименти здійснювали з використанням Bruker Avance AV400 спектрометра, з використанням внутрішнього дейтерієвого замка і забезпеченого 4-ядерно-(<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>19</sup>F, <sup>31</sup>P)-вимірювальною головою. Хімічні зсуви (δ) вказані в мільйонних частках (м. ч.) при 27°C.

Сполука 138

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 9,07 (1H, с), 8,59 (1H, с), 8,56-8,47 (1H, м), 8,27-8,21 (1H, м), 7,87 (1H, д), 7,54-7,47 (1H, м), 7,43-7,32 (3H, м), 7,27-7,18 (1H, м), 3,98-3,89 (3H, м), 3,83 (2H, д), 2,76 (3H, д), 1,23-1,13 (1H, м), 0,50-0,41 (2H, м), 0,22-0,14 (2H, м).

Сполука номер 99

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Me-d<sub>3</sub>-OD): 8,89 (1H, с), 8,40 (1H, с), 8,23 (1H, с), 7,79 (1H, д), 7,41 (1H, дд), 7,30 (1H, д), 7,01 (2H, с), 6,53 (2H, с), 6,47-6,40 (1H, м), 4,57 (2H, с), 4,01 (3H, с), 3,77 (7H, с).

Сполука 200

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,96 (1H, с), 8,56 (1H, с), 8,21 (1H, с), 7,76 (1H, д), 7,25 (1H, дд), 7,11 (1H, д), 6,46-6,36 (3H, м), 3,99-3,82 (5H, м), 3,75 (6H, с), 1,23 (3H, т).

Сполука 201

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,92 (1H, с), 8,54 (1H, с), 8,20 (1H, с), 7,76 (1H, д), 6,99 (1H, дд), 6,81 (2H, дд), 6,64 (1H, д), 3,92 (6H, д), 3,88-3,73 (5H, м), 1,24 (3H, т).

Сполука 11

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,98 (1H, с), 8,56 (1H, с), 8,22 (1H, с), 7,78 (1H, д), 7,30 (1H, дд), 7,16 (1H, д), 6,43 (2H, д), 6,40 (1H, т), 3,94 (3H, с), 3,74 (6H, с), 3,41 (3H, с).

Сполука 202

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,96 (1H, c), 8,56 (1H, c), 8,21 (1H, c), 7,77 (1H, д), 7,26 (1H, дд), 7,13 (1H, д), 6,42 (3H, c), 3,93 (3H, c), 3,82-3,70 (8H, м), 1,24-1,12 (1H, м), 0,53-0,43 (2H, м), 0,26-0,16 (2H, м).

Сполука 12

5 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,96 (1H, c), 8,56 (1H, c), 8,21 (1H, c), 7,76 (1H, д), 7,26 (1H, дд), 7,08 (1H, д), 6,41 (3H, дд), 3,93 (3H, c), 3,79 (2H, т), 3,75 (6H, c), 1,73-1,63 (2H, м), 0,96 (3H, т).

Сполука 204

10 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 9,00-8,94 (1H, м), 8,59-8,53 (1H, м), 8,25-8,18 (1H, м), 7,77 (1H, д), 7,30 (1H, дд), 7,17 (1H, д), 6,44 (2H, д), 6,40 (1H, т), 4,03 (2H, т), 3,94 (3H, c), 3,74 (6H, c), 3,60 (2H, т), 3,29 (3H, c).

Сполука 13

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,97 (1H, c), 8,56 (1H, c), 8,21 (1H, c), 7,77 (1H, д), 7,30 (1H, дд), 7,10 (1H, д), 6,41 (3H, c), 3,93 (3H, c), 3,74 (6H, c), 3,69 (2H, д), 2,09-1,97 (1H, м), 0,98 (6H, д).

Сполука 205

15 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 9,02 (1H, c), 8,60-8,54 (1H, м), 8,22 (1H, c), 7,82 (1H, д), 7,36 (1H, дд), 7,24 (1H, д), 6,48 (2H, д), 6,40 (1H, т), 6,32 (1H, c), 5,25 (2H, c), 3,97-3,89 (3H, м), 3,78-3,69 (7H, м), 3,29 (3H, c), 2,18 (3H, c).

Фармакологічна частина

Біологічні аналізи А

20 FGFR1 (ферментний аналіз)

У кінцевому об'ємі реакції 30 мкл, FGFR1 (h) (25 нг/мл) інкубували з 50 мМ HEPES pH 7,5, 6 мМ MnCl<sub>2</sub>, 1 мМ DTT, 0,1 мМ Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>, 0,01% Triton-X-100, 500 нМ Bln-Flt3 і 5 мкМ АТФ в присутності сполуки (кінцева концентрація DMSO 1%). Після інкубації протягом 60 хвилин при кімнатній температурі реакцію зупиняли за допомогою 2,27 нМ EU-анти P-Тур, 7 мМ EDTA, 31,25 нМ SA-XL-665 і 0,02% BSA, який був присутнім протягом 60 хвилин при кімнатній температурі. Потім вимірювали сигнал (збудження 340 нм, Емісія 620 нм, емісія 655 нм) перенесення резонансної енергії флуоресценції з розділенням за часом (TR-FRET) і результати виражали в RFU (одиниці відносної флуоресценції). У цьому аналізі визначали інгібіторний ефект різних концентрацій сполуки (в межах від 10 мкМ до 0,1 нМ) і використовували для розрахунку значень IK<sub>50</sub> (М) і pIK<sub>50</sub> (-logIK<sub>50</sub>).

FGFR2 (ферментний аналіз)

35 У кінцевому об'ємі реакції 30 мкл, FGFR2 (h) (150 нг/мл) інкубували з 50 мМ HEPES pH 7,5, 6 мМ MnCl<sub>2</sub>, 1 мМ DTT, 0,1 мМ Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>, 0,01% Triton-X-100, 500 нМ Bln-Flt3 і 0,4 мкМ АТФ в присутності сполуки (кінцева концентрація DMSO 1%). Після інкубації протягом 60 хвилин при кімнатній температурі реакцію зупиняли за допомогою 2,27 нМ EU-анти P-Тур, 7 мМ EDTA, 31,25 нМ SA-XL-665 і 0,02% BSA, який був присутнім протягом 60 хвилин при кімнатній температурі. Потім вимірювали сигнал (збудження 340 нм, Емісія 620 нм, емісія 655 нм) перенесення резонансної енергії флуоресценції з розділенням за часом (TR-FRET) і результати виражали в RFU (одиниці відносної флуоресценції). У цьому аналізі визначали інгібіторний ефект різних концентрацій сполуки (в межах від 10 мкМ до 0,1 нМ) і використовували для розрахунку значень IK<sub>50</sub> (М) і pIK<sub>50</sub> (-logIK<sub>50</sub>).

FGFR3 (ферментний аналіз)

45 У кінцевому об'ємі реакції 30 мкл, FGFR3 (h) (40 нг/мл) інкубували з 50 мМ HEPES pH 7,5, 6 мМ MnCl<sub>2</sub>, 1 мМ DTT, 0,1 мМ Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>, 0,01% Triton-X-100, 500 нМ Bln-Flt3 і 25 мкМ АТФ в присутності сполуки (кінцева концентрація DMSO 1%). Після інкубації протягом 60 хвилин при кімнатній температурі реакцію зупиняли за допомогою 2,27 нМ EU-анти P-Тур, 7 мМ EDTA, 1,25 нМ SA-XL-665 і 0,02% BSA, який був присутнім протягом 60 хвилин при кімнатній температурі. Потім вимірювали сигнал (збудження 340 нм, Емісія 620 нм, емісія 655 нм) перенесення резонансної енергії флуоресценції з розділенням за часом (TR-FRET) і результати виражали в RFU (одиниці відносної флуоресценції). У цьому аналізі визначали інгібіторний ефект різних концентрацій сполуки (в межах від 10 мкМ до 0,1 нМ) і використовували для розрахунку значень IK<sub>50</sub> (М) і pIK<sub>50</sub> (-logIK<sub>50</sub>).

FGFR4 (ферментний аналіз)

55 У кінцевому об'ємі реакції 30 мкл, FGFR4 (h) (60 нг/мл) інкубували з 50 мМ HEPES pH 7,5, 6 мМ MnCl<sub>2</sub>, 1 мМ DTT, 0,1 мМ Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>, 0,01% Triton-X-100, 500 нМ Bln-Flt3 і 5 мкМ АТФ в присутності сполуки (кінцева концентрація DMSO 1%). Після інкубації протягом 60 хвилин при кімнатній температурі реакцію зупиняли за допомогою 2,27 нМ EU-анти P-Тур, 7 мМ EDTA, 31,25 нМ SA-XL-665 і 0,02% BSA, який був присутнім протягом 60 хвилин при кімнатній температурі. Потім вимірювали сигнал (збудження 340 нм, Емісія 620 нм, емісія 655 нм) перенесення резонансної енергії флуоресценції з розділенням за часом (TR-FRET) і результати

виражали в RFU (одиниці відносної флуоресценції). У цьому аналізі визначали інгібіторний ефект різних концентрацій сполуки (в межах від 10 мкМ до 0,1 нМ) і використовували для розрахунку значень  $IK_{50}$  (М) і  $pIK_{50}$  ( $-\log IK_{50}$ ).

KDR (VEGFR2) (ферментний аналіз)

5 У кінцевому об'ємі реакції 30 мкл, KDR (h) (150 нг/мл) інкубували з 50 мМ HEPES pH 7,5, 6 мМ  $MnCl_2$ , 1 мМ DTT, 0,1 мМ  $Na_3VO_4$ , 0,01% Triton-X-100, 500 нМ Bdn-Flt3 і 3 мкМ АТФ в присутності сполуки (кінцева концентрація DMSO 1%). Після інкубації протягом 120 хвилин при кімнатній температурі реакцію зупиняли за допомогою 2,27 нМ EU-анти P-Тур, 7 мМ EDTA, 31,25 нМ SA-XL-665 і 0,02% BSA, який був присутнім протягом 60 хвилин при кімнатній температурі. Потім вимірювали сигнал (збудження 340 нм, Емісія 620 нм, емісія 655 нм) перенесення резонансної енергії флуоресценції з розділенням за часом (TR-FRET) і результати виражали в RFU (одиниці відносної флуоресценції). У цьому аналізі визначали інгібіторний ефект різних концентрацій сполуки (в межах від 10 мкМ до 0,1 нМ) і використовували для розрахунку значень  $IK_{50}$  (М) і  $pIK_{50}$  ( $-\log IK_{50}$ ).

15 Ba/F3-FGFR1 (мінус IL3 або плюс IL3) (аналіз клітинної проліферації)

У 384-ямковому планшеті, 100 нл розведення сполуки в DMSO розбрикували перед додаванням 50 мкл клітинного культурального середовища (яке не містить феноловий червоний RPMI-1640, 10% FBS, 2 мМ L-Глутаміну і 50 мкг/мл Гентаміцину), що містить 20000 клітин на ямку Ba/F3-FGFR1-трансфікованих клітин. Клітини вміщували в інкубатор при 37°C і 5%  $CO_2$ . Через 24 години в ямки додавали 10 мкл розчини Alamar Blue (0,5 мМ  $K_3Fe(CN)_6$ , 0,5 мМ  $K_4Fe(CN)_6$ , 0,15 мМ Ресазурину і 100 мМ Фосфатного Буфера), інкубували протягом 4 годин при 37°C і 5%  $CO_2$ , потім вимірювали RFU (одиниці відносної флуоресценції) (збудження 540 нм, емісія 590 нм) в планшет-рідері для вимірювання флуоресценції.

У цьому аналізі, визначали інгібіторний ефект різних концентрацій сполуки (в межах від 10 мкМ до 0,1 нМ) і використовували для розрахунку значень  $IK_{50}$  (М) і  $pIK_{50}$  ( $-\log IK_{50}$ ). Як зіставлення, такий же експеримент здійснювали в присутності 10 нг/мл мишачого IL3.

Ba/F3-FGFR3 (мінус IL3 або плюс IL3) (аналіз клітинної проліферації)

У 384-ямковому планшеті, 100 нл розведення сполуки в DMSO розбрикували перед додаванням 50 мкл клітинного культурального середовища (яке не містить феноловий червоний RPMI-1640, 10% FBS, 2 мМ L-Глутаміну і 50 мкг/мл Гентаміцину), що містить 20000 клітин на ямку Ba/F3-FGFR3-трансфікованих клітин. Клітини вміщували в інкубатор при 37°C і 5%  $CO_2$ . Через 24 години в ямку додавали 10 мкл розчини Alamar Blue (0,5 мМ  $K_3Fe(CN)_6$ , 0,5 мМ  $K_4Fe(CN)_6$ , 0,15 мМ Ресазурину і 100 мМ Фосфатного Буфера), інкубували протягом 4 годин при 37°C і 5%  $CO_2$ , потім вимірювали RFU (одиниці відносної флуоресценції) (збудження 540 нм, емісія 590 нм) в планшет-рідері для вимірювання флуоресценції.

У цьому аналізі визначали інгібіторний ефект різних концентрацій сполуки (в межах від 10 мкМ до 0,1 нМ) і використовували для розрахунку значень  $IK_{50}$  (М) і  $pIK_{50}$  ( $-\log IK_{50}$ ). Як зіставлення, такий же експеримент здійснювали в присутності 10 нг/мл мишачого IL3.

Ba/F3-KDR (мінус IL3 або плюс IL3) (аналіз клітинної проліферації)

40 У 384-ямковому планшеті, 100 нл розведення сполуки в DMSO розбрикували перед додаванням 50 мкл клітинного культурального середовища (яке не містить феноловий червоний RPMI-1640, 10% FBS, 2 мМ L-Глутаміну і 50 мкг/мл Гентаміцину), що містить 20000 клітин на ямку Ba/F3-KDR-трансфікованих клітин. Клітини вміщували в інкубатор при 37°C і 5%  $CO_2$ . Через 24 години в ямку додавали 10 мкл розчини Alamar Blue (0,5 мМ  $K_3Fe(CN)_6$ , 0,5 мМ  $K_4Fe(CN)_6$ , 0,15 мМ Ресазурину і 100 мМ Фосфатного Буфера), інкубували протягом 4 годин при 37°C і 5%  $CO_2$ , потім вимірювали RFU (одиниці відносної флуоресценції) (збудження 540 нм, емісія 590 нм) в планшет-рідері для вимірювання флуоресценції.

У цьому аналізі визначали інгібіторний ефект різних концентрацій сполуки (в межах від 10 мкМ до 0,1 нМ) і використовували для розрахунку значень  $IK_{50}$  (М) і  $pIK_{50}$  ( $-\log IK_{50}$ ). Як зіставлення, такий же експеримент здійснювали в присутності 10 нг/мл мишачого IL3.

50 Ba/F3-Flt3 (мінус IL3 або плюс IL3) (аналіз клітинної проліферації)

У 384-ямковому планшеті, 100 нл розведення сполуки в DMSO розбрикували перед доданням 50 мкл клітинного культурального середовища (яке не містить феноловий червоний RPMI-1640, 10% FBS, 2 мМ L-Глутаміну і 50 мкг/мл Гентаміцину), що містить 20000 клітин на ямку Ba/F3-Flt3-трансфікованих клітин. Клітини вміщували в інкубатор при 37°C і 5%  $CO_2$ . Через 24 години в ямку додавали 10 мкл розчини Alamar Blue (0,5 мМ  $K_3Fe(CN)_6$ , 0,5 мМ  $K_4Fe(CN)_6$ , 0,15 мМ Ресазурину і 100 мМ Фосфатного Буфера), інкубували протягом 4 годин при 37°C і 5%  $CO_2$ , потім вимірювали RFU (одиниці відносної флуоресценції) (збудження 540 нм, емісія 590 нм) в планшет-рідері для вимірювання флуоресценції.

У цьому аналізі визначали інгібіторний ефект різних концентрацій сполуки (в межах від 10 мкМ до 0,1 нМ) і використовували для розрахунку значень  $IK_{50}$  (М) і  $pIK_{50}$  ( $-\log IK_{50}$ ). Як зіставлення, такий же експеримент здійснювали в присутності 10 нг/мл мишачого IL3.

Дані для сполук за даним винаходом в описаних вище аналізах представлені в Таблиці А2.

Таблица А2

Спол. №	FGFR 1	FGFR 2	FGFR 3	FGFR 4	VEGFR 2 (KDR)	BAF3- FGFR1 (MIN IL3)	BAF3- FGFR1 (PLUS IL3)	BAF3- FGFR3 (MIN IL3)	BAF3- FGFR3 (PLUS IL3)	BAF3- KDR (MIN IL3)	BAF3- KDR (PLUS IL3)	BAF3- FLT3 (MIN IL3)	BAF3- FLT3 (PLUS IL3)
	pIC <sub>50</sub>	pIC <sub>50</sub>	pIC <sub>50</sub>	pIC <sub>50</sub>	pIC <sub>50</sub>	pIC <sub>50</sub>	pIC <sub>50</sub>	pIC <sub>50</sub>	pIC <sub>50</sub>	pIC <sub>50</sub>	pIC <sub>50</sub>	pIC <sub>50</sub>	pIC <sub>50</sub>
200	8.53	8.11	8.73	7.92	7.05	6.41	<5	6.61	<5	5.79	<5	5.2	<5
11	8.36	7.91	8.66	7.76	7.43	6.3	<5	6.43	<5	6.06	<5	5.71	<5
202	8.11 8.18	7.71 7.9	~8.33 8.45	7.61 7.6	6.58 6.72	5.95 6.15	<5 <5	6.1 5.93	<5 <5	5.14 5.18	<5 <5	<5 <5	<5 <5
17	7.93	7.48	8.15	7.13	6.39	5.95	<5	5.67	<5	<5	<5	<5	<5
203	7.26	7.19	7.75	6.73	6.17	5.49	<5	5.54	<5	<5	<5	<5	<5
204	8.27	7.93	8.47	7.55	6.79	6.53	<5	6.64	<5	5.35	<5	<5	<5
205	8.85	8.46	9	8.55	7.07	6.42	<5	7.09	<5	5.52	<5	5.24	<5
206	8.15	7.91	8.52	7.46	6.67	5.79	<5	6.15	<5	<5	<5	<5	<5
207	8.86	8.32	8.64	7.45	7.18	5.59	<5	~5.56	~5.24	<5	<5	<5	<5
56	8.35 8.37	8.19 8.09	8.68 8.55	7.55 7.57	6.92 6.97	6.12 6.28	<5 <5	5.72 5.9	<5 <5	<5 5.06	<5 <5	<5 <5	<5 <5
208	7.35	7.21	7.26	6.8	5.82	5.73	<5	5.66	<5	<5	<5	<5	<5

209	5.92	~6.07	6.22	5.29	6.18	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
210	8.37	8.03	8.45	7.75	6.75	6.7	<5	<5	6.53	<5	5.26	<5	<5	<5	<5
211	8.29	7.88	8.13	7.39	6.7	6.44	<5	<5	6.01	<5	5.26	<5	<5	<5	<5
1	8.59	8.5	9.05	8.25	7.07	7.04	<5	<5	6.89	<5	6.03	<5	<5	<5	<5
	8.64	8.41	8.95	8.27	7.1	6.56	<5	<5	6.86	<5	5.6	<5	<5	5.09	<5
212	8.43	8.15	8.86	7.83	6.92	6.36	<5	<5	5.98	<5	~5.02	<5	<5	<5	<5
213	8.33	8.09	8.55	7.74	6.65	6.45	<5	<5	6.06	<5	<5	<5	<5	<5	<5
214	7.16	7	7.39	6.33	5.74	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
216	8.86	8.28	8.58	7.66	6.79	5.69	<5	<5	6.05	~5.02	~5.06	~5.09	<5	~5.26	~5.2
22	5.99	6.07	6.12	<5	5.92	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
60	8.99	8.42	9.01	7.84	7.37	5.8	~5.19	<5	6.15	~5.27	~5.27	<5	<5	~5.27	~5.08
122	8.77	8.49	9.1	8.21	7.12	6.36	<5	<5	6.87	<5	5.47	<5	<5	<5	<5
58	6.17	6.39	6.78	<6	<6	<5	<5	<5	~5.09	<5	<5	<5	<5	<5	<5
3	8.71	8.63	9.03	8.29	7.75	7.24	<5	<5	7.1	<5	5.91	<5	<5	5.22	<5
	8.77	8.49	8.97	8.25	7.39										
218	8.42	~8.05	8.29	7.63	6.62	6.71	<5	<5	6.61	<5	<5	<5	<5	<5	<5
219	6.95	6.92	7.23	6.12	<6	5.05	<5	<5	5.23	<5	<5	<5	<5	<5	<5
220	7.27	7.01	7.53	6.59	6.48	5.44	<5	<5	5.34	<5	<5	<5	<5	<5	<5
221	6.63	6.62	7.08	<6	6.97	<5	<5	<5	~5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
223	8.74	8.44	9.04	8.37	6.95	6.73	<5	<5	7	<5	5.3	<5	<5	<5	<5
224	7.84	7.83	8.2	7.51	7.19	5.64	<5	<5	5.6	<5	5.37	<5	<5	5.23	<5



62	8.9	8.45	9.06	7.92	7.55	5.88	~5.25	6.06	~5.25	~5.27	~5.27	~5.27	~5.26
23	8.73	8.54	9.15	8.35	6.91	7.02	<5	6.74	<5	5.28	<5	<5	<5
226	8.16	8.07	8.69	7.52	6.46	6	<5	6.11	<5	<5	<5	<5	<5
8	8.84	8.48	8.61	7.98	7.15	5.96	<5	7.12	<5	<5	<5	<5	<5
	8.84	8.82	8.49	7.95	7.55	6.07	<5	7.07	<5	<5	<5	<5	<5
84	8.76	8.55	8.75	8.1	7.43	6.57	<5	6.92	<5	5.63	<5	<5	<5
	8.67	8.8	8.73	8.03	7.56	7.29	<5	7.16	<5	5.96	<5	<5	<5
	8.76	8.61	8.71	8.12	7.44	6.75	<5	6.82	<5	5.73	<5	<5	<5
	8.66	8.71	8.73	7.95	7.43	6.47	<5	7.06	<5	5.75	<5	<5	<5
	8.74	8.48	8.62	7.8	7.3	6.58	<5	7.15	<5	5.57	<5	<5	<5
	8.92	8.47	8.69	7.88	7.08	6.1	<5	7.03	<5	5	<5	<5	<5
	8.96	8.56	8.74	8.06	7.46	6.08	<5	7.07	<5	<5	<5	<5	<5
	8.78	8.4	8.66	7.97	7.52	5.94	<5	7.11	<5	<5	<5	<5	<5
227	8.81	8.64	8.64	7.98	7.27	6.87	<5	7.29	<5	5.73	<5	<5	<5
227	8.27	8.03	8.6	7.8	6.78	5.76	<5	6.57	<5	<5	<5	<5	<5
65	8.51	8.19	8.35	7.49	6.46	6	<5	6.56	<5	<5	<5	<5	<5
229	8.53	8.14	8.95	7.64	6.68	5.75	<5	6.39	<5	<5	<5	<5	<5
73	8.73	8.53	8.64	7.46	7.31	6.09	~5.07	6	~5.25	~5.23	~5.24	~5.25	<5
231	8.16	8.29	8.45	7.38	7	5.71	<5	6.23	<5	~5.08	<5	<5	<5
59	7.76	7.95	8.07	6.99	6.59	6.34	<5	6.55	<5	<5	<5	<5	<5
52	8.04	7.82	8.21	7.28	6.91	5.7	<5	6.17	<5	<5	<5	<5	<5
232	<6	<6	6.17	<6	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5

64	7.67	7.39	7.29	7.09	<6	6.17	<5	5.75	<5	<5	<5	<5	<6	<5
233	8.76	8.57	8.93	8.13	7.27	6.66	<5	6.97	<5	5.59	<5	<5	<5	<5
19	8.09	8.01	8.17	6.93	6.86	5.2	<5	~5.68	~5.23	<5	<5	<5	~5.18	<5
130	8.32	8.19	8.54	7.37	7.69	6.16	~5.25	6.06	~5.33	~5.62	~5.3	~5.28	~5.26	~5.26
235	8.78	8.53	8.68	7.42	7.26	5.72	<5	6.15	<5	<5	<5	<5	<5	<5
69	7.72	7.33	7.93	6.95	6.16	5.99	<5	6.29	<5	<5	<5	<5	<5	<5
	7.72	7.43	7.77	7.02	6.05	5.55	<5	6.1	<5	<5	<5	<5	<5	<5
237	6.84	6.99	7.35	6.5	6.14	~5.16	<5	~5.17	<5	<5	<5	<5	<5	<5
238	9.01	8.57	8.88	7.76	7.54	6.2	<5	6.89	<5	5.32	<5	<5	<5	<5
66	6.54	6.96	7.22	6.18	<6	<5	<5	~5.04	<5	<5	<5	<5	<5	<5
2	~8.64	8.48	9.02	8.03	6.86	6.51	<5	7.04	<5	5.41	<5	<5	<5	<5
	8.56	8.33	8.79	7.97	7.34	7.1	<5	7.05	<5	5.49	<5	<5	<5	<5
113	8.35	8.18	8.71	7.8	6.69	6.71	<5	6.95	<5	5.45	<5	<5	<5	<5
68	5.86	5.99	~6.06	<5	5.91	<5	<5	~5.11	~5.15	<5	<5	5.21	<5	<5
239	~8.66	8.5	8.76	7.33	7.14	5.94	<5	5.91	~5.28	5.25	~5.21	~5.26	~5.25	~5.25
240	8.7	8.26	8.75	7.17	7.01	6.08	<5	5.71	~5.26	~5.14	~5.26	~5.26	<5	<5
241	9.12	8.86	9.05	8.51	7.74	8.02	<5	8.03	~5.06	6.69	<5	~5.09	<5	<5
	9.43	8.78	8.73	8.59	7.61	7.97	<5	8.01	~5.08	6.65	<5	~5.14	<5	<5
55	8.72	8.52	8.75	7.24	7.12	6.1	~5.16	5.95	~5.27	~5.24	~5.25	~5.26	~5.2	~5.2
242	8.62	8.61	8.9	8.01	7.44	6.96	<5	7	<5	5.77	<5	<5	<5	<5
243	8.66	8.36	8.89	7.61	7.04	6.01	<5	6.01	~5.25	~5.02	~5.2	~5.21	~5.19	~5.19

244	8.27	8.29	8.49	7	6.76	5.84	<5	5.77	~5.25	~5.05	~5.08	~5.24	<5
245	8.2	8.02	8.37	6.71	6.87	6.91	<5	6.82	<5	5.94	<5	<5	<5
246	8.22	8.09	8.65	7.28	6.47	5.69	<5	6.11	<5	<5	<5	<5	<5
24	7.88	7.94	8.52	7.32	6.82	5.97	<5	5.86	<5	~5.01	<5	<5	<5
249	8.45	8.31	8.65	7.09	7.36	6.55	<5	6.56	<5	5.64	<5	<5	<5
250	8.35	8.08	8.59	7.37	6.49	5.73	<5	6.09	<5	<5	<5	<5	<5
251	7.73	7.73	7.93	6.12	6.34	5.31	<5	~5.29	~5.26	~5.12	~5.23	~5.26	~5.37
21	8.75	8.48	9.07	8.07	6.79	6.75	<5	6.8	<5	5.56	<5	<5	<5
72	8.8	~8.5	8.91	7.33	7.22	6.1	~5.05	6.03	~5.29	~5.28	~5.26	~5.27	~5.19
253	8.54	8.33	8.74	7.6	6.78	5.92	<5	6.07	<5	<5	<5	<5	<5
254	8.41	8.19	8.52	7.52	6.35	6.13	<5	6.11	<5	<5	<5	<5	<5
74	7.78	7.9	8	7.07	<6	6.14	<5	6.42	<5	<5	<5	<5	<5
70a	8.57	8.52	8.23	7.58	7.23	6.91	<5	7.13	<5	5.77	<5	<5	<5
256	9.21	8.54	8.88	8.31	7.28	7	<5	6.89	<5	<5	<5	<5	<5
26	8.76	8.47	8.9	8.11	7.14	6.85	<5	6.76	<5	5.64	<5	5.22	<5
257	7.96	7.58	7.9	7.59	6.49	6.46	<5	6.57	<5	<5	<5	<5	<5
75	8.73	8.42	8.87	8.12	7.15	7.05	<5	6.9	<5	5.7	<5	<5	<5
	8.5	8.42	8.79	8.1	6.77	6.69	<5	7.11	<5	5.5	<5	<5	<5
7	8.3	8.17	8.57	7.92	6.66	6.36	<5	6.58	<5	5.26	<5	<5	<5
259	8.81	8.63	9.1	8.4	7.28	7.24	<5	7.17	<5	5.45	<5	<5	<5
260	8.79	8.51	8.9	8.18	7.47	7.2	<5	6.88	<5	5.58	<5	<5	<5

27	6.13	6.56	6.3	<6	6.4	5.67	<5	<5	<5	6.17	<5	5.32	<5
78	8.13	7.93	8.4	7.42	6.77	6.19	<5	6.12	<5	5.24	<5	<5	<5
	8.22	8.11	8.36	7.45	6.96	6.63	<5	6.46	<5	~5.68	<5	<5	<5
	8.1	8.03	8.43	7.52	6.68	6.26	<5	6.26	<5	5.38	<5	<5	<5
261	8.71	8.5	8.39	8.14	7.38	5.96	<5	7.07	<5	<5	<5	<5	<5
262	9.29		9.35	8.91	7.86	7.74	<5	7.87	<5	6.75	<5	<5	<5
25	9.11	8.64	8.43	7.92	7.04	7.36	<5	7.22	<5	5.73	<5	<5	<5
	8.78	8.61	8.52	7.78	7.11	7.35	<5	7.36	<5	5.86	<5	<5	<5
263	8.75	8.52	8.75	8.14	7.39	6.72	<5	6.75	<5	5.54	<5	<5	<5
264	8.97	8.75	8.45	8.09	7.78	7.47	<5	7.58	<5	6.12	<5	<5	<5
265	8.79	8.59	8.44	8.04	7.05	6.51	<5	6.65	<5	5.24	<5	<5	<5
266	8.76	8.62	8.33	7.97	7.37	5.79	<5	6.9	<5	<5	<5	<5	<5
76	8.46	8.19	8.43	7.65	7.05	7.18	5	6.92	<5	6.08	5.02	5.09	<5
267	7.83	7.7	8	7.43	6.2	5.69	<5	5.76	<5	<5	<5	<5	<5
268	9.43	8.74	9.14	9.05	7.96	7.74	<5	8.09	<5	6.69	<5	<5	<5
	9.25	8.75	9.41	8.78	7.96	7.86	<5	7.89	<5	6.69	<5	<5	<5
269	6.28	6.44	6.51	<6	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
271	8.14	7.87	8.58	7.61	6.75	6.14	<5	6.19	<5	~5.06	<5	<5	<5
272	9.02	8.75	8.82	8.37	7.6	7.36	<5	7.77	<5	6.24	<5	~5.18	<5
273	7.11	7.09	6.71	<6	6.29	5.73	<5	5.68	<5	5.29	<5	<5	<5
274	6.1	6.27	6.65	<6	~6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5

121	8.12	7.86	8.2	7.02	6.63	6.14	<5	~6.06	<5	5.55	<5	5.35	<5
4	9.01	8.35	8.42	8.21	7.32	7.23	<5	7.31	<5	5.48	<5	~5.05	<5
	8.77	8.81	8.49	8.18	7.43	7.08	<5	7.82	<5	6.05	<5	<5	<5
	8.73	8.76	8.5	8.23	7.46	7.72	<5	7.86	<5	6.11	<5	5	<5
	8.96	8.73	8.57	8.31	7.46	7.6	<5	8.05	<5	5.96	<5	<5	<5
	8.92	8.67	8.44	8.25	7.33	8.07	<5	8.07	<5	6.48	<5	<5	<5
	9.09	8.58	8.6	8.29	7.45	7.61	<5	8.13	<5	6.04	<5	<5	<5
	9.01	8.64	8.56	8.33	7.5	7.61	<5	7.98	~5.12	6	<5	<5	<5
	8.99	8.56	8.6	8.18	7.58	7.89	<5	7.8	<5	6.24	<5	<5	<5
276	8.6	8.46	8.93	8.17	7.23	6.99	<5	~7.17	<5	5.65	<5	<5	<5
28	8.62	8.47	8.83	8.09	7.35	7.15	<5	7.14	<5	5.58	<5	<5	<5
37	8.04	7.99	8.62	7.59	7.14	5.88	~5.07	5.82	<5	~5.1	<5	<5	<5
278	8.46	8.34	8.44	7.66	7.18	5.92	<5	7.09	<5	<5	<5	<5	<5
279	8.43	8.3	8.4	7.5	7.16	5.76	<5	7.04	<5	<5	<5	<5	<5
280	8.66	8.39	8.44	7.87	7.31	6.94	<5	7.49	<5	5.34	<5	<5	<5
281	8.41	8.36	8.18	7.59	7.14	7.33	<5	7.1	<5	5.94	<5	~5.15	<5
283	6.39	6.65	6.68	<6	6.31	5.23	<5	~5.21	<5	~5.18	<5	<5	<5
79/79 a	8.62	8.55	8.58	7.82	6.91	7.29	<5	7.58	<5	5.8	<5	<5	<5
602	8.06	8.14	8.13	7.51	7	6.57	<5	6.6	<5	5.28	<5	<5	<5
81	8.21	8.16	8.84	7.48	7.02	6.61	<5	6.43	<5	5.24	<5	<5	<5
80	8.33	8.13	8.72	7.59	6.86	6.69	<5	6.59	<5	5.31	<5	<5	<5

284	9.07	8.8	8.68	8.4	7.39	7.69	<5	7.82	~5.08	5.72	<5	<5	<5
	9.26	8.8	8.8	8.33	7.73	7.56	<5	7.77	~5.01	6.17	<5	~5.1	<5
286	8.75	8.49	8.56	8.14	7.68	7.24	<5	7.32	5.03	5.86	<5	<5	<5
287	8.33	8.3	8.63	7.8	7.69	6.38	<5	6.75	<5	<5	<5	<5	<5
29	~6.1	6.1	6.32	<6	~5.96	<5	<5	5.24	5.28	<5	<5	5.22	<5
288	7.65	~7.77	7.73	7.04	6.76	5.15	<5	6.58	<5	<5	<5	<5	<5
291	8.87	8.71	8.77	8.39	7.97	7.72	<5	7.79	<5	6.65	<5	<5	<5
293	7.01	6.99	7.49	6.49	6.23	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
294	8.67	8.4	8.64	7.69	7.28	5.78	<5	6.9	<5	<5	<5	<5	<5
	8.62	8.6	8.52	7.75	7.07	6.24	<5	6.94	<5	5.4	<5	<5	<5
16	7.81	7.78	8.34	7.39	6.53	6.17	<5	5.78	<5	<5	<5	<5	<5
20	8.25	8.31	8.84	7.85	7.16	6.07	<5	6.06	<5	~5	<5	<5	<5
295	8.86	8.61	8.75	8.14	7.6	7.97	<5	7.79	<5	6.32	<5	<5	<5
296	8.61	8.53	8.46	8	6.87	7.47	<5	7.65	<5	5.96	<5	<5	<5
54	6.16	6.07	6.11	<6	~6.04	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
297	8.19	8.35	8.5	7.66	7.24	5.35	<5	5.56	<5	<5	<5	<5	<5
298	8.42	8.45	8.18	7.65	6.72	6.71	<5	6.37	<5	5.21	<5	<5	<5
299	8.06	8.23	8.48	7.72	7.31	6.81	<5	6.88	<5	5.74	<5	<5	<5
49	8.93	8.34	9.19	8.33	7.53	7.13	<5	7.06	<5	5.58	<5	5.43	<5
93	8.95	8.66	8.86	8.23	7.65	6.98	<5	6.97	<5	5.81	<5	<5	<5
	8.85	8.46	8.64	8.04	7.58	6.8	<5	6.42	<5	5.47	<5	~5.01	<5

302	8.97	8.72	8.68	8.28	7.59	7.93	<5	7.91	<5	6.64	<5	<5	<5
303	8.43	8.48	8.33	7.66	7.92	6.73	<5	6.7	~5.01	6.43	<5	<5	<5
304	8.15	7.82	8.13	7.33	7.13	5.74	<5	7.08	<5	<5	<5	<5	<5
305						6.38	<5	6.67	<5	5.07	<5	<5	<5
61						5.83	~5.19	~5.67	~5.28	~5.15	~5.25	5.12	~5.12
306						5.74	<5	5.64	<5	<5	<5	<5	<5
307						5.74	<5	5.63	<5	<5	<5	<5	<5
308						6.1	<5	6.87	<5	<5	<5	6.84	<5
311						6.38	<5	6.45	<5	5.38	<5	<5	<5
312						5.76	<5	5.86	<5	<5	<5	<5	<5
313	8.67	8.53	9.01	8.27	7.08	6.98	<5	7.1	<5	5.65	<5	<5	<5
314						6.56	<5	7.09	<5	5.56	<5	5.09	<5
314						5.92	<5	6.05	<5	<5	<5	<5	<5
30						6.71	<5	6.32	<5	5.42	<5	5.21	<5
38	8.69	8.21	8.55	7.78	7.06	5.93	<5	6.5	<5	5.14	<5	<5	<5
315						6.6	<5	6.07	<5	5.34	<5	<5	<5
48						7.43	<5	7.53	<5	6.45	<5	<5	<5
316						7.44	<5	7.48	<5	6.35	<5	<5	<5
321	8.85	8.7	8.68	7.99	7.72	6.6	<5	6.92	<5	5.81	<5	<5	<5
57	7.97	7.84	8.42	7.35	6.54	5.92	<5	6.31	<5	<5	<5	<5	<5
323	6.58	6.78	6.84	<6	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5

85	7.78	7.84	8.18	7.04	6.59	5.56	<5	6.14	<5	<5	<5	<5
324	8.81	8.65	8.5	7.9	7	7.12	<5	7.46	<5	<5	5.63	<5
325	7.57	7.7	7.3	6.51	6.12	5.79	<5	6.26	<5	<5	<5	<5
86	8.39	8.13	8.58	7.85	7.1	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
326	8.04	8.05	8.48	7.46	6.79	6.18	<5	6.39	<5	<5	5.12	<5
83	8.47	8.45	7.97	7.35	6.98	6.68	<5	6.86	<5	<5	5.63	<5
327	6.88	7.11	7.52	6.51	6.16	<5	<5	5	<5	<5	<5	<5
328	9.14	8.71	8.78	8.29	7.7	6.94	<5	7.13	5.11	<5	5.76	<5
330	8.85	8.65	8.51	7.75	7.47	6.49	<5	6.7	~5.08	~5.08	~5.56	<5
332	8.82	8.67	8.52	7.85	7.33	7.27	<5	7.57	<5	<5	6.04	<5
333	8.47	8.39	8.42	7.86	7.15	5.68	<5	6.13	<5	<5	<5	<5
334	7.37	7.2	7.29	6.61	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
335	9.06	8.84	9.23	8.68	7.67	7.13	<5	7.6	<5	<5	6.09	<5
336	8.51	8.5	8.7	7.88	6.86	6.36	<5	6.85	<5	<5	5.37	<5
338	9.21	~8.93	8.89	8.16	7.43	6.52	<5	7.12	<5	<5	5.53	<5
339	8.24	8.19	8.04	7.16	7.17	5.92	<5	6.11	<5	<5	<5	<5
32	6.56	6.4	6.61	<6	<6	<5	<5	5.37	<5	<5	<5	<5
131	7.94	8.01	8.47	7.35	6.71	6.1	<5	6.31	<5	<5	5.07	<5
340	8.05	8.05	8.39	7.3	6.6	6.54	<5	7.26	<5	<5	5.22	<5
342	8.91	8.6	8.43	7.93	7.26	7.31	<5	7.59	<5	<5	5.83	<5
343	8.55	8.47	8.42	7.6	7.02	6.52	<5	6.56	<5	<5	5.28	<5



344	8.68	8.47	8.18	7.35	7.24	6.9	<5	7.22	<5	5.95	<5	6.12	<5
31	9.01	8.51	9.21	8.42	7.24	6.85	<5	7.41	<5	5.71	<5	5.32	<5
	8.86	8.61	9.06	8.51	7.34	6.96	<5	7.29	<5	5.87	<5	5.53	<5
345	8.38	8.41	8.73	7.63	7.06	5.82	<5	6.32	~5.02	~5.01	<5	~5.01	<5
346	~6.64	6.55	6.45	6.59	<6	5.17	<5	5.68	<5	<5	<5	<5	<5
347	8.85	8.67	8.64	8.24	7.2	7.46	<5	7.99	<5	6.09	<5	~5.12	<5
348	8.07	7.91	8.04	7.37	6.61	6.21	<5	6.61	<5	5.21	<5	<5	<5
351	8.34	8.29	7.8	6.98	7.04	5.93	<5	6.59	<5	~5.38	<5	<5	<5
89	8.43	8.35	8.52	7.6	7.01	6.33	<5	6.82	<5	5.31	<5	<5	<5
352	8.98	8.54	8.64	8.29	7.37	7.5	<5	7.89	<5	5.89	<5	<5	<5
87	9.01	8.73	8.88	8.46	7.62	7.51	<5	7.89	<5	6.39	<5	5.07	<5
353	7.68	7.73	8.07	7.06	6.33	5.64	<5	6.2	<5	<5	<5	<5	<5
354	8.51	8.08	8.43	7.7	6.57	6.2	<5.52	6.68	<5.52	<5.52	<5.52	<5.52	<5.52
355	7.49	7.21	7.19	6.21	6.23	5.19	<5	5.55	<5	<5	<5	<5	<5
356	~8.07	8.06	8.23	7.49	6.83	6.2	<5	6.56	<5	5.22	<5	<5	<5
53	6.45	6.47	6.38	~6.15	6.34	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
91	7.91	7.71	8.25	7.47	6.59	<5	<5	~5.27	<5	<5	<5	<5	<5
18	7.3	6.9	6.98	6.58	6.64	5.44	<5	6.07	<5	<5	<5	<5	<5
357	8.74	8.37	8.38	7.7	7.11	6.91	<5	7.38	<5	5.69	<5	<5	<5
358	6.83	7.01	6.97	6.64	<6	<5	<5	5.12	<5	<5	<5	<5	<5
359	7.65	7.57	7.66	7.12	6.14	5.69	<5	6.15	<5	<5	<5	<5	<5

360	7.87	7.67	7.89	6.9	6.16	5.5	<5	5.98	<5	<5	<5	<5
361	7.47	7.42	7.27	6.15	6.1	5.67	<5	6.05	<5	5.17	<5	<5
362	8.62	8.26	8.32	7.78	7.09	6.6	<5	7.17	<5	5.54	<5	<5
363	8.92	8.71	8.95	8.36	7.51	6.52	<5	6.7	<5	5.28	<5	<5
	9	8.75	8.84	8.35	7.33	5.8	<5	6.57	<5	5.07	<5	<5
364	8.41	8.19	8.23	7.59	7.69	5.94	<5	6.45	<5	5.8	<5	<5
365	8.64	8.41	8.57	7.97	7.52	6.29	<5	6.94	<5	5.74	<5	<5
366	8.94	8.6	8.62	8.18	7.31	7.23	<5	7.92	<5	5.95	<5	<5
367	9.26	8.86	8.94	8.54	7.47	7.17	<5	7.63	<5	6.02	<5	<5
300	8.15	7.99	8.38	7.9	7.01	>8	<5	>8	<5	5.29	<5	<5
	8.14	8.46	8.41	7.87	7.2	7.9	5.28	8.18	~5.12	5.56	5.1	5.33
	8.35	8.41	8.59	7.84	7.02	6.92	<5	7.81	<5	5.21	<5	5.11
368	~8.96	8.7	8.81	8.09	7.23	5.93	<5	6.41	<5	5.14	<5	<5
369	7.76	7.93	7.5	6.73	7.63	5.2	<5	5.57	<5	<5	<5	<5
370	8.68	8.57	8.61	8	6.86	5.95	<5	6.51	<5	<5	<5	<5
371	8.8	8.68	8.42	8.17	7.24	6.04	~5.03	6.64	~5.17	5.58	5.13	~5.22
92	9.09	8.57	8.99	8.74	7.64	6.65	<5	7.72	<5	5.79	<5	<5
	8.96	8.6	8.97	8.73	7.81	7.39	<5	7.55	<5	6.16	<5	<5
	9.04	8.45	8.99	8.58	7.65	7.74	<5	7.83	<5	6.23	<5	<5
373	7.96	7.97	7.97	7.26	6.62	5.63	<5	6.1	<5	<5	<5	<5
374						6.55	<5	6.96	<5	5.15	<5	<5

375	8.63	8.59	9.06	8.19	6.99	6.88	<5	7.36	<5	5.3	<5	<5	<5
376						6.92	<5	7.32	<5	5.91	<5	5.04	<5
377						6.26	<5	6.75	<5	5.41	<5	<5	<5
378	8.46	8.41	8.19	7.66	6.86	7.18 7.43	<5 <5	7.37 7.57	<5 <5	5.43 5.83	<5 <5	<5 <5	<5 <5
379	8.23	8.52	8.25	7.51	7.22	6.13 6.48	<5 <5	6.49 6.59	~5.19 5.1	5.14 ~5.49	<5 ~5.08	<5 ~5.16	<5 <5
380						6.69	<5	6.85	<5	5.32	<5	<5	<5
381						6.81	<5	7.14	<5	5.59	<5	<5	<5
382	8.96	8.69	8.67	8.05	6.93	7.29 7.5	<5 <5	7.63 7.69	~5.05 <5	5.56 5.79	<5 <5	<5 <5	<5 <5
132	8.12	8.54	8.43	7.73	7.46	6.26 6.84	<5 <5	6.75 6.65	<5 <5	5.4 5.68	<5 <5	<5 <5	<5 <5
108	9	8.86	8.74	8.19	7.5	7.67 7.45	<5 <5	7.68 7.59	<5 <5	6.15 5.98	<5 <5	5.12 <5	<5 <5
384						7.21	<5	7.51	<5	5.51	<5	<5	<5
385						5.49	<5	5.81	<5	<5	<5	<5	<5
39						6.56	<5	6.8	<5	5.23	<5	<5	<5
40						6.25	<5	6.47	<5	5.19	<5	<5	<5
133	8.52	8.28	8.73	7.94	7.08	6.82 6.74	<5 <5	7.06 7.12	<5 <5	5.62 5.64	<5 <5	<5 <5	<5 <5

386									<5	~5.56	<5	5.79	~5.11	<5	5.05	<5	<5
387									<5	5.25	<5	5.57	<5	<5	<5	<5	<5
389									<5	6.67	<5	6.98	<5	5.23	<5	<5	<5
390									<5	7.17	<5	7.25	<5	5.62	<5	<5	<5
391									<5	5.8	<5	6.13	<5	<5	<5	<5	<5
392	7.91	7.77	8.19	7.14	6.9				<5	5.95	<5	6.05	<5	5.34	<5	5.37	<5
395	9.35	8.81	8.87	8.72	8.08				<5	7.78	<5	7.88	<5	6.75	<5	<5	<5
94	8.76	8.29	9.05	8.2	7.1				<5	6.41	<5	6.74	<5	5.31	<5	<5	<5
	8.47	8.47	8.85	8.19	7.07				<5	6.9	<5	7.1	<5	5.62	<5	<5	<5
396	8.66	8.45	8.23	8.05	7.59				<5	7.78	<5	8.02	~5.16	6.62	<5	5.08	<5
397	8.43	8.36	8.96	7.98	6.87				<5	6.75	<5	~7.07	<5	5.26	<5	<5	<5
398	8.85	8.59	8.67	8	7.75				<5	6.44	<5	6.54	~5.25	5.95	<5	~5.16	<5
399	8.58	8.37	9.05	8.24	7.08				<5.52	6.59	<5.52	6.87	<5	5.65	<5	5.1	<5
400	8.55	8.46	9.01	8.15	7.14				<5	6.55	<5	6.5	<5	5.67	<5	5.1	<5
401	7.75	7.78	8.31	7.14	6.76				<5	5.75	<5	5.93	<5	5.33	<5	<5	<5
405	7.2	6.89	7.08	6.59	<6				<5	5.62	<5	5.79	<5	<5	<5	<5	<5
407	7.21	6.84	7.25	6.35	6.11				<5	<5	<5	~5.08	<5	<5	<5	<5	<5
408	6.41	6.74	6.49	<6	~6				<5	<6	<5	6.38	<5	<5	<5	<5	<5
409	8.84	8.55	8.58	8.11	6.57				<5	6.82	<5	6.78	<5	5.47	<5	<5	<5
411	6.62	6.75	6.75	6	6.13				<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
412	8.14	8.36	8.1	7.42	6.93				<5	6.35	<5	6.03	<5	5.31	<5	<5	<5

413	8.74	8.5	8.37	8.17	7.76	7.79	<5	7.94	5.09	6.4	<5	5.11	<5
414	8.54	8.43	8.27	7.64	7.17	6.65	<5	6.57	~5.15	5.89	<5	~5.98	<5
422	8.72	8.42	8.74	8.12	7.49	6.67	<5	7.29	<5	5.84	<5	<5	<5
423	8.73	8.46	8.81	8.18	7.42	7.4	<5	7.65	<5	6.07	<5	~5.07	<5
426	6.94	6.8	6.69	<6	<6	5.43	<5	5.59	<5	<5	<5	~5.05	<5
428	8.52	8.46	8.38	7.17	7.73	5.99	<5	5.8	<5	5.25	<5	<5	<5
34	8.7	8.4	8.54	7.93	7.04	5.88	<5	5.81	<5	<5	<5	<5	<5
430	8.15	8	8.32	7.7	7.26	6.13	<5	6.26	<5	5.25	<5	<5	<5
125	8.49	8.31	8.5	7.84	6.87	6.38	<5	6.38	<5	5.49	<5	<5	<5
431	7.9	7.83	8.01	7.49	6.78	5.8	<5	6.17	<5	~5.13	<5	<5	<5
432	8.91	8.55	8.52	8.22	7.26	7.04	<5	7.32	<5	5.81	<5	<5	<5
433	7.94	7.78	7.99	7.51	7.18	5.67	<5	5.63	<5	5.24	<5	5.1	<5
434	8.66	8.4	8.94	8.33	7.07	6.49	<5	7.03	<5	5.49	<5	5.09	<5
435	8.9	8.73	8.71	8.15	6.9	6.66	<5	6.63	~5.19	5.51	<5	5.28	<5
5	8.14	7.89	8.12	7.6	6.87	~6.13	<5	5.49	<5	<5	<5	<5	<5
	8.12	7.96	8.2	7.82	7.01	6.32	<5	~6.61	<5	5.06	<5	<5	<5
	8.14	7.89	8.31	7.74	7.1	6.33	<5	6.51	<5	5.11	<5	<5	<5
	8.04	8.3	8.54	7.81	6.92	6.45	<5	6.58	<5	5.43	<5	<5	<5
	8.02	8.2	8.66	7.67	6.96	6.08	<5	6.4	<5	5.32	<5	<5	<5
	8.1	8.26	8.59	7.6	7	6.22	<5	6.45	<5	5.37	<5	<5	<5
	7.91	7.94	8.08	7.58	6.66	5.87	<5	6.62	<5	5.23	<5	<5	<5
	8.22	8.26	8.45	7.81	6.86	6.24	<5	6.62	<5	5.29	<5	<5	<5

436	8.93	8.68	8.88	8.19	7.56	6.7	<5	6.72	<5	5.9	<5	<5	<5
95/95 a	8.77	8.55	8.77	8.52	7.68	6.83	<5	6.75	<5	5.97	<5	<5	<5
437	6.81	6.87	6.8	<6	<6	5.31	<5	5.35	<5	<5	~5.66	<5	<5
438	6.91	6.71	6.4	<6	<6	5.26	<5	5.41	<5	<5	<5	<5	<5
440	8.56	8.32	8.07	7.36	7.09	6.62	<5	6.57	~5.02	5.67	<5	5.93	<5
441	8.65	8.46	8.31	8.27	7.75	8.19	<5	8.39	~5.11	6.96	<5	5.1	<5
442	8.79	8.52	8.41	7.98	7.06	7.37	<5	7.37	<5	5.76	~5.61	<5	<5
443	9.06	8.64	8.54	8.32	7.33	7.53	<5	7.86	~5.13	5.89	<5	<5	<5
444	9.04	8.5	8.56	8.36	7.33	7.62	<5	7.85	~5.1	5.96	<5	<5	<5
445	8.58	8.32	8.8	8.22	6.76	6.53	<5	6.85	<5	5.46	<5	<5	<5
447	8.74	8.33	8.92	8.49	6.88	7.08	<5	7.57	<5	5.65	<5	<5	<5
448	8.8	8.41	8.64	7.96	7.31	6.38	<5	6.37	<5	5.57	<5	~5.11	<5
449	8.61	8.45	8.37	7.84	7.2	6.77	<5	6.86	<5	5.63	<5	<5	<5
450	8.69	8.54	8.53	7.97	7.26	7.07	<5	7.21	<5	5.6	<5	<5	<5
452	8.54	8.19	7.9	7.81	7.44	7.81	<5	7.94	~5.16	6.4	<5	5.06	<5
453	7.98	7.74	8	6.88	6.64	5.68	<5	5.76	<5	<5	<5	<5	<5
134	8.72	8.47	8.31	8.08	6.98	7.66	<5	7.69	<5	5.39	<5	<5	<5
	8.63	8.55	8.45	8.21	6.98	7.79	<5	7.95	<5	5.76	<5	<5	<5
454	8.77	8.43	8.67	8.17	7.35	6.74	<5	7.19	<5	5.83	<5	<5	<5
455	8.54	8.34	8.28	8.1	7.21	7.1	<5	7.22	<5	5.74	<5	<5	<5

456	8.74	8.47	8.5	8.05	7.13	6.44	<5	6.6	~5.22	5.69	<5	<5	<5
96	7.6	7.7	7.51	6.74	6.32	5.77	<5	5.9	~5.21	~5.06	<5	~5	<5
457	9.08	8.58	8.85	8.07	7.3	6.19	<5	6.31	~5.25	5.46	<5	~5.11	~5.05
458	8.44	8.31	8.55	7.89	6.97	6.79	<5	6.81	<5	5.28	<5	<5	<5
44/44 a	8.1	7.98	7.84	7.51	6.51	6.06	<5	6.09	<5	5.04	<5	<5	<5
459	8.24	8.06	8.18	7.54	6.76	6.27	<5	6.84	<5	5.15	<5	<5	<5
460	7.76	8.04	8.17	6.94	7.05	6.7	<5	~6.69	<5	5.53	<5	<5	<5
463			8.54	7.65		7.42	<5			6.04	<5	<5	<5
464	8.58	8.65	8.57	8.4	7.88	6.86	<5	7.34	<5	5.71	<5	<5	<5
465	8.31	8.36	8.38	7.4	7.06	6.34	<5	6.73	~5.15	5.35	<5	<5	<5
467	9.05	8.69	8.77	8.33	7.43	7.76	<5	7.95	<5	5.77	<5	<5	<5
468	8.02	7.71	7.72	7.16	6.61	5.52	<5	5.61	<5	~5.04	<5	<5	<5
469	9.23	8.76	8.77	8.52	7.4	8.12	<5	8.08	<5	5.8	<5	<5	<5
470	8.75	8.56	8.55	7.83	7.1	6.6	<5	7.03	<5	5.38	<5	<5	<5
472	8.69	8.61	8.63	8.08	7.58	7.32	<5	7.62	<5	5.57	<5	<5	<5
474	8.39	8.48	8.37	7.75	7.9	5.8	~5.56	6.04	~5.5	~5.62	~5.29	~5.37	~5.38
135	9.11	8.75	8.86	8.47	7.74	7.79	<5	7.83	~5.11	5.82	<5	<5	<5
475	~7.88	7.83	8.35	7.24	6.85	6.08	<5	6.06	<5	5.09	<5	<5	<5
476	8.32	8.6	9.15	8.37	7.57	6.85	<5	7.02	<5	5.46	<5	5.53	<5
477	8.06	7.96	8.39	7.46	6.74	5.92	<5	5.98	<5	<5	<5	<5	<5

478	7.91	7.97	8.06	7.01	7.02	5.44	<5	5.7	<5	5.04	<5	<5	<5
136	8.82	8.66	8.64	8.36	7.63	8.02	<5	8.06	~5.11	5.88	<5	~5.06	<5
480	8.9	8.64	8.68	8	7.57	6.7	~5.24	6.78	~5.36	5.89	~5.1	~5.3	~5.25
97	8.38	8.51	8.94	7.86	6.95	6.96	<5	7	<5	5.62	<5	5.06	<5
	8.13	8.19	8.75	7.9	6.94	6.38	<5	6.8	<5	5.12	<5	<5	<5
98	8.88	8.56	9.03	8.32	7.21	7.01	<5	7.25	<5	5.28	<5	<5	<5
	8.64	8.62	8.96	8.24	6.79	7.13	<5	7.59	<5	5.82	<5	<5	<5
481	8.64	8.49	9.07	8.42	6.92	6.89	<5	7.3	<5	5.27	<5	<5	<5
482	8.95	8.6	8.79	8	7.59	6.49	<5	6.45	<5	5.59	<5	<5	<5
483	8.82	8.74	8.88	8.32	7.69	6.41	<5	6.82	<5	5.68	<5	<5	<5
485	8.25	8.16	7.97	7.3	7.75	7.33	<5	7.39	<5	5.91	<5	5.13	<5
486	8.57	8.45	8.38	7.7	7.01	6.34	<5	6.71	<5	5.17	<5	<5	<5
487	8.35	8.36	8.29	7.62	7.48	6.35	<5	6.4	~5.25	~5.56	<5	~5.14	~5
488	7.99	8.12	8.02	7.26	6.73	6.11	<5	6.5	<5	5.32	<5	<5	<5
	7.92	7.88	8.01	7.41	6.65	5.7	<5	6.58	<5	5.13	<5	<5	<5
489	8.9	8.55	8.79	8.11	7.54	7.42	<5	7.9	<5	6.34	<5	~5.1	<5
490	8.62	8.65	8.5	7.88	6.9	7.02	<5	7.26	<5	5.78	<5	<5	<5
493	8.67	8.53	8.57	7.95	6.99	7.27	<5	7.35	<5	5.79	<5	5.25	<5
494	9.21	8.64	8.99	8.26	7.69	7.11	<5	7.22	<5	6	<5	~5.11	<5
495	8.17	8.35	8.24	7.58	6.93	6.7	<5	6.9	<5	5.47	<5	<5	<5
137	8.79	8.47	8.37	8.12	6.98	7.57	<5	7.74	<5	5.88	<5	<5	<5



119	7.8	7.89	7.64	6.92	6.13	5.71	<5	5.94	<5	<5	<5	<5	<5
498	8.33	8.3	8.42	6.85	7.05	6.73	<5	7.06	<5	5.65	<5	5.01	<5
99	9.07	8.72	9.09	8.95	7.02	7.54	<5	8.12	<5	5.63	<5	<5	<5
	8.99	8.79	9.19	8.79	7.29	7.73	<5	8.11	<5	5.59	<5	<5	<5
138	8.5	8.32	8.56	7.06	7.34	6.92	<5	6.98	<5	6.16	<5	5.39	<5
	8.34	8.3	8.52	7.07	7.16	6.64	<5	7.11	<5	5.81	<5	5.11	<5
	8.53	8.5	8.6	7.13	7.49	6.95	~5.18	6.83	5.25	6.21	5.29	5.61	5.17
499	8.74	8.4	8.56	8.13	7.5	7.39	<5	7.7	<5	6.09	<5	~5.16	<5
500	8.73	8.55	8.58	7.36	7.66	7.06	<5	7.24	<5	6.29	<5	<5	<5
	8.71	8.15	8.62	7.53	7.71		<5						
501	8.7	8.75	8.56	7.95	7.12	7.19	<5	7.08	<5	5.88	<5	<5	<5
502	8.76	8.75	8.62	8.06	7.2	7.44	<5	7.49	<5	5.96	<5	<5	<5
503	8.91	8.74	8.96	8.65	7.83	7.83	<5	7.9	<5	6.32	<5	<5	<5
139	8.18	8.28	8.39	7.87	6.86	7.02	<5	6.97	<5	5.29	<5	<5	<5
504	9.06	8.9	8.93	8.27	7.39	7.01	<5	6.62	<5	5.15	<5	<5	<5
	8.99	8.82	8.83	8.1	7.39	6.95	<5	6.71	<5	5.16	<5	<5	<5
140	8.22	8.33	8.5	8.07	7.12	6.42	<5	7.04	<5	5.5	<5	<5	<5
	8.59	8.68	8.71	8.16	7.48	6.82	<5	7.16	<5	5.53	<5	<5	<5
506	7.55	7.91	7.87	6.92	6.7	6.13	<5	6.27	<5	5.37	<5	<5	<5
507	8.1	8.22	8.22	7.32	6.66	6.51	<5	6.41	<5	5.22	<5	<5	<5
508	7.56	7.89	7.96	6.97	7.07	6.44	<5	6.19	<5	5.31	<5	<5	<5

509			8.57	8.43			>8	<5			7.05	<5	5.31	<5
510	8.25	8.34	8.1	7.34	6.89	6.95	<5	<5	6.76	<5	5.53	<5	<5	<5
141	9.01	8.82	9.22	8.42	7.63	7.49	6.86	<5	7.58	<5	6.16	<5	<5	<5
	8.9	8.45	8.92	8.37	7.49			<5	6.99	<5	5.68	<5	<5	<5
511	8.08	8.13	8	7.55	7.46	7.71	<5	<5	8.1	<5	6.94	<5	5.68	<5
512	8.6	8.62	8.52	7.88	7.13	7.72	<5	<5	7.75	<5	5.73	<5	<5	<5
513	8.86	8.7	9.08	8.17	7.27	7.12	<5	<5	7.15	<5	5.68	<5	<5	<5
514	8.31	8.56	8.45	7.81	7.51	6.91	<5	<5	7	<5	5.94	<5	<5	<5
515	7.77	7.94	7.47	6.73	6.63	6.13	~5.24	~5.24	6.34	5.29	~5.45	5.19	~5.33	~5.09
35	7.3	7.45	7.32	6.39	6.21	5.72	<5	<5	5.64	<5	5.08	<5	5.41	<5
517	7.95	8.22	8.32	7.54	7.34	6.77	<5	<5	7.01	<5	5.89	<5	<5	<5
518	8.37	8.55	8.2	7.43	7.2	7.02	<5	<5	7.58	5.2	6.08	<5	5.25	<5
519	8.74	8.62	8.62	8.1	7.07	7.5	<5	<5	7.3	<5	5.74	<5	<5	<5
102	8.53	8.47	8.52	7.78	7.24	7.07	<5	<5	7.37	<5	5.93	<5	<5	<5
521	8.76	8.77	8.56	8.42	7.74	8.17	<5	<5	8.19	<5	6.3	<5	5.01	<5
522	8.71	8.51	8.51	7.93	6.98	7.52	<5	<5	7.58	<5	~6.02	<5	<5	<5
523	8.14	8.42	8.44	8.08	6.68	6.6	<5	<5	6.84	<5	5.22	<5	<5	<5
142	8.36	8.39	8.53	7.97	6.75	6.7	<5	<5	6.94	<5	5.48	<5	<5	<5
524	8.75	8.55	8.71	8.11	7.61	6.85	<5	<5	7.2	<5	5.75	<5	<5	<5
525	8.03	8.43	8.49	7.72	6.64	6.73	<5	<5	7.05	<5	5.54	<5	<5	<5
526	8.29	8.47	8.32	7.76	7.07	7.42	<5	<5	7.48	<5	5.86	<5	<5	<5

527	8.18	8.26	8.42	7.77	7.69	6.32	<5	6.67	~5.01	5.94	~5.02	5.11	<5
143	8.01	8.21	7.95	7.3	7.03	6.66	<5	7.02	<5	5.75	<5	<5	<5
528	8.44	8.58	8.24	7.54	7.44	6.89	<5	7.18	<5	6.19	<5	<5	<5
529	8.64	8.52	8.47	8.06	7.35	7.27	<5	7.51	5.13	6.07	~5	5.12	<5
530	8.44	8.59	8.43	7.62	7.46	6.92	<5	7.34	5.21	6.34	<5	5.1	<5
10	8.21	8.12	8.21	7.96	6.43	6.97	<5	7.13	<5	<5	<5	<5	<5
531	8.57	8.67	8.65	7.97	7.34	7.36	<5	7.68	<5	6.24	<5	<5	<5
36	7.97	8.29	8.66	7.6	6.84	6.35	<5	6.59	<5	5.52	<5	5.13	<5
532	7.28	7.36	7.22	6.47	6.24	5.82	<5	6.09	<5	<5	<5	<5	<5
533	8.76	8.65	8.49	8.01	7.34	7.37	<5	7.63	<5	6.31	<5	<5	<5
534	8.63	8.66	8.46	7.92	7.1	7.41	<5	7.74	<5	6.16	<5	<5	<5
535	8.81	8.7	8.4	8.18	7.43	7.48	<5	7.99	5.15	6.35	<5	<5	<5
536	7.03	7.33	7.7	6.76	<6	5.66	<5	5.85	<5	<5	<5	<5	<5
537	8.16	8.14	7.93	7.23	6.95	6.2	<5	6.18	<5	5.33	<5	5.12	<5
538	7.25	7.52	7.8	6.99	6.38	5.39	<5	5.44	<5	5.18	<5	<5	<5
	7.25	7.52	7.8	6.99	6.38	5.39	<5	5.44	<5	5.18	<5	<5	<5
144	7.92	8.31	8.41	7.52	7	6.45	<5	6.58	<5	5.34	<5	<5	<5
539	7.76	8.1	7.79	7.15	6.35	6.5	<5	6.65	<5	5.35	<5	<5	<5
603	8.53	8.56	8.22	7.6	7.14	7.52	<5	7.51	<5	5.74	<5	<5	<5
540	8.32	8.28	8.35	7.57	6.68	7.24	<5	7.37	<5	5.5	<5	<5	<5
541	8.62	8.81	8.66	8.13	7.56	7.67	<5	7.83	<5	6.38	<5	<5	<5

542	8.52	8.5	8.59	8.24	7.14	6.67	<5	6.77	<5	5.11	<5	<5	<5
543	8.7	8.54	8.39	7.73	7.18	7.52	<5	7.62	<5	5.68	<5	<5	<5
544	8.14	8.11	7.71	7.08	6.71	6.66	<5	6.79	<5	5.37	<5	<5	<5
41	8.73	8.78	8.83	8.3	7.57	7.35	<5	7.36	<5	5.93	<5	<5	<5
33	8.73	8.75	8.51	8.17	7.47	7.88	<5	7.87	<5	6.02	<5	5.07	<5
43	8.55	8.62	8.24	7.6	7.16	6.94	~5.26	7.04	~5.34	5.65	~5.3	~5.42	~5.27
546	8.69	8.6	8.45	8.15	6.9	8.31	<5	8.09	<5	5.56	<5	<5	<5
547	7.48	7.62	7.86	6.89	6.58	6.13	<5	6.3	<5	<5	<5	<5	<5
548	8.53	8.71	8.39	8.13	7.18	7.86	<5	7.96	~5.14	5.89	~5.02	5.14	<5
551	8.33	8.51	8.6	7.72	7.63	6.88	<5	7.1	<5	5.95	<5	<5	<5
552	8.14	8.4	8.01	7.11	7.43	7.35	<5	7.07	<5	6.08	<5	5.09	<5
553	8.31	8.36	8.27	7.85	7.17	7.26	<5	7.2	<5	5.88	<5	<5	<5
554	8.14	8.32	8.22	7.89	7.2	7.14	<5	7.07	<5	6	~5.04	5.15	<5
556	7.88	8.15	8.01	7.38	6.93	6.23	<5	6.21	<5	5.16	<5	<5	<5
557	7.82	8.12	8.01	6.97	6.61	6.09	<5	6.22	<5	<5	<5	<5	<5
558	8.39	8.56	8.32	7.66	6.78	7.01	<5	6.99	~5.17	5.55	5.09	5.44	<5
103	8.7	8.73	8.75	8.06	7.47	7.37	<5	7.3	<5	5.95	<5	5.07	<5
559	8.6	8.61	8.39	7.71	6.44	7.3	<5	7.19	<5	5.58	<5	<5	<5
145	8.72	8.72	8.48	7.92	6.7	7.68	<5	7.67	<5	5.52	<5	<5	<5
561	7.5	7.9	8.05	7.03	6.52	6.2	<5	6.31	<5	5.18	<5	<5	<5
562	8.57	8.49	8.3	7.86	7.39	7.49	<5	~7.7	<5	5.9	<5	<5	<5

563	8	8.35	8.11	7.32	7.97	6.23	<5	6.28	<5	5.72	<5	5.09	<5
564	8.37	8.51	8.26	7.71	7.23	7.11	<5	6.91	<5	5.77	<5	<5	<5
565	8.1	8.28	8.47	7.58	6.95	6.44	<5	6.64	<5	5.24	<5	<5	<5
566	7	7.22	7.27	6.51	<6	5.83	<5	5.88	<5	<5	<5	<5	<5
567	7.18	7.23	7.32	6.82	6.17	6.1	<5	6.24	<5	<5	<5	<5	<5
568	8.57	8.65	8.9	7.91	7.11	6.85	<5	7.06	<5	5.52	<5	<5	<5
569	7.77	7.81	7.78	6.93	6.7	5.85	<5	6.05	<5	~5.09	<5	<5	<5
146	8.62	8.67	8.78	7.79	6.96	6.98	<5	7.01	<5	5.23	<5	<5	<5
110	8.25	8.19	8.2	7.66	7.39	7.46	<5	7.81	<5	6.09	<5	<5	<5
570	8.88	8.95	8.71	8.26	7.47	7.46	<5	7.81	~5.03	5.89	<5	5.18	<5
577	8.43	8.42	8.18	7.75	7.28	7.74	<5	7.74	<5	6.26	<5	<5	<5
578	8.76	8.9	8.6	8.22	7.53	8.03	<5	8.11	~5.04	6.51	<5	5.2	<5
581	~8.76	8.72	8.28	7.94	6.95	7.82	<5	7.94	<5	5.82	<5	~5.04	<5
582	7.49	7.68	7.72	7.08	6.57	5.5	<5	5.97	<5	<5	<5	<5	<5
583			7.97	7.22		7.2	<5			5.82	<5	<5	<5
584	7.85	8.08	8.05	7.4	6.57	6.68	<5	6.72	<5	<5	<5	<5	<5
585	8.32	8.36	8.15	7.21	7.4	6.74	<5	6.6	~5.1	6.05	<5	5.25	<5
586	8.54	8.67	8.65	7.94	7.2	7.75	<5	7.62	<5	5.69	<5	<5	<5
105	8.69	8.51	8.74	8.03	7.52	7.99	<5	7.78	<5	5.97	<5	<5	<5
147	7.99	8.2	8.28	7.45	6.9	6.68	<5	6.78	<5	~5.07	<5	<5	<5
588	8.01	7.95	8.04	6.63	7.02								

120	8.71	8.34	8.42	8.13	7.37	6.77	<5	6.93	<5	5.6	<5	<5
589	7.76	7.91	7.99	6.61	6.72							
590	8.64	8.5	8.4	7.95	7.96							
592	8.78	8.68	8.49	8.01	6.87	7.1	<5	7.17	<5	5.71	<5	5.21
593	8.56	8.55	9	8.49	6.87	6.99	<5	7.35	<5	5.49	<5	<5
148	8.93	8.74	9.21	8.6	6.86	7.3	<5	>8	<5	5.49	<5	<5
149	8.36	8.4	8.63	7.93	6.56	6.88	<5	7.26	<5	5.12	<5	<5
100	8.74	8.21	8.43	7.67	6.6	6.28	<5	6.43	<5	<5	<5	<5
101	8.12	7.69	8.05	7.34	6.44	6.59	<5	6.44	<5	~5.01	<5	<5
14/14 a	8.76	8.3	8.75	8.25	7.16	6.93	<5	7.28	<5	5.37	<5	<5
594	8.71	8.29	8.8	7.23	7.48	6.75	<5	~7.11	<5	5.53	<5	5.15
595	8.15	7.55	7.66	7.03	6.52	5.28	<5	5.27	<5	<5	<5	<5
604	9.12	8.47	8.51	8.34	7.65	~7.59	<5	~7.54	<5	6.06	<5	5.07
608	8.33	8.12	8	7.35	6.99	6.7	<5	6.88	<5	5.07	<5	<5
609	8.42	8.13	8.09	7.42	6.91	6.63	<5	6.6	<5	5.22	<5	5.06
610	8.68	8.21	8.29	7.68	7.25	6.92	<5	~7.13	<5	5.14	<5	<5
611	8.47	8.12	8.29	7.83	6.57	6.63	<5	6.93	<5	<5	<5	<5
697	8.66	8.37	8.4	7.89	7.26	7.26	<5	6.7	<5	5.82	<5	<5
698	8.85	8.31	8.28	7.94	7.1	7.3	<5	~8.18	<5	5.95	<5	<5
699	8.82	8.36	8.42	7.78	7.19	~7.43	<5	~7.54	<5	5.57	<5	~5

700	9.01	8.47	8.52	8.15	~6	7.98	5.26	8.27	<5	<5	<5	5.25	<5
	8.57	8.09	8.32	7.99	6.5	7.79	5.25	~8.49	<5	<5	<5	5.4	<5
613	8.39	7.91	8.42	7.5	7.08	6.35	<5	~6.61	<5	5.13	<5	<5	<5
701	8.26	8	7.84	6.94	~6.23	6.81	<5	6.89	<5	<5	<5	<5	<5
702	8.1	7.94	8.28	7.49	6.96	6.01	<5	6.57	<5	<5	<5	<5	<5
703	8.32	8.03	8.61	8.25	7.07	6.98	<5	7.22	<5	5.12	<5	<5	<5
645	8.6	8.28	8.66	7.66	7.41	7.27	<5	~6.95	<5	5.83	<5	5.85	<5
704	8.38	8.07	8.59	7.88	7.24	6.26	<5	6.94	<5	5.28	<5	5.07	<5
15	8.15	7.92	8.28	7.41	6.87	6.36	<5	6.53	<5	<5	<5	<5	<5
615	8.83	8.56	8.66	7.98	7	7.56	<5	6.89	<5	5.25	<5	<5	<5
646	8.53	8.37	8.91	7.86	7.31	6.07	<5	~6.18	<5	5.18	<5	4.99	<5
648	9.01	8.69	9.31	8.43	7.27	7.34	<5	7.52	<5	5.64	<5	<5	<5
705	8.1	7.99	8.34	7.42	7.21	6	<5	6.58	<5	5.42	<5	5.24	<5
	8.24	7.92	8.05	7.71	6.86	6.4	<5	6.81	<5	5.27	<5	5.17	<5
	8.28	8.06	8.19	7.6	7.15	6.24	<5	6.76	<5	5.35	<5	5.25	<5
706	8.6	8.41	9.08	7.77	7.32	6.49	<5	6.79	<5	5.59	<5	5.11	<5
707	8.17	7.63	8.23	6.8	7.11	6.09	<5	6.13	<5	<5	<5	<5	<5
647	9.04	8.61	8.92	7.74	7.34	6.88	<5	7.04	<5	<5	<5	5.19	<5
708	8.11	7.85	7.94	7.47	6.65	5.92	<5	6.2	<5	4.99	<5	~5	<5
709	8.45	8.24	8.42	7.7	7.42	6.22	5.04	6.31	~5.02	5.28	<5	5.32	5.14
710	7.55	7.48	7.65	6.81	6.39	5.75	<5	6.08	<5	<5	<5	<5	<5

7011	8.79	8.43	9.02	8.27	7.41	7.24	<5	~7.38	<5	5.79	<5	5.13	<5
712	7.42	7.41	7.69	6.82	6.96	5.65	<5	5.95	<5	5.24	<5	<5	<5
616	9.11	8.24	8.14	7.68	7.39	7.22	<5	~6.99	<5	5.59	<5	5.04	<5
713	7.88	8.01	8.12	7.59	7.01	7.07	<5	6.69	<5	5.33	<5	<5	<5
619	8.49	8.3	7.91	7.5	7.03	7.23	~5.18	6.81	~5.28	5.41	~5.2	~5.35	~5.33
714	7.24	7.38	7.18	7.04	6.06	5.58	<5	~5.6	<5	<5	<5	<5	<5
690	7.98	8.01	7.97	7.53	6.34	7.9	5.02	~7.97	~5.02	<5	<5	5.15	<5
	8.37	7.89	8.24	7.73	6.2	7.49	5.26	~7.62	<5	5.13	5	5.24	5.01
716	8.22	8.14	7.82	7.27	7.01	6.97	<5	~6.57	<5	5.59	<5	5.36	<5
717	8.8	8.36	8.76	8.06	7.32	7.19	<5	~6.69	<5	5.56	<5	<5	<5
718	8.38	8.09	8.19	7.9	6.98	5.61	<5	5.46	<5	<5	<5	5.04	<5
719	6.36	6.36	6.6	6.27	6.08	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
721	6.88	6.99	6.65	<6	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
722	7.96	7.92	7.54	7.35	6.72	5.62	~5.24	5.53	~5.24	5.19	5.21	5.31	~5.23
724	8.81	8.2	8.49	7.77	7.05	7.3	<5	~6.99	<5	5.92	<5	<5	<5
620	7.73	7.5	7.7	6.91	7.02	6.17	<5	6.46	<5	5.11	<5	<5	<5
725	8.72	8.18	8.73	7.75	7.13	7.29	<5	6.96	<5	5.73	<5	5.07	<5
727	8.8	8.33	8.29	8.12	7.04	7.44	5.21	6.91	~5.14	5.8	<5	~5.16	<5
728	8.58	8.42	8.49	7.81	7.22	6.87	<5	6.81	<5	5.53	<5	<5	<5
621	8.57	8.22	8.25	7.66	7.49	6.87	<5	7.02	<5	5.64	<5	<5	<5
729	8.8	8.04	8.01	7.8	7.5	7.68	5.17	7.13	~5.21	6.33	<5	5.33	5.14



730	9.12	8.53	9.11	8.79	7.47	7.52	5.03	6.99	<5	6.13	<5	<5	<5
731	8.08	7.8	8.03	7.64	6.85	7.28	5.15	7.26	5.14	5.21	5.04	5.24	5.12
732	8.84	8.38	8.92	8.16	6.77	6.9	<5	7.09	<5	5.14	<5	<5	<5
733	8.93	8.47	8.7	8.25	7.18	7.8	5.12	6.98	~5.15	5.92	<5	~5.11	<5
734	6.59	6.36	6.46	6.15	6.21	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
624	8.73	8.2	8.78	7.64	7.4								
735	8.56	8.18	8.92	7.77	7.23	6.6	5.52	6.59	<5	<5	<5	5.81	5.2
736	8.19	7.75	8.48	7.72	6.78	6.65	<5	6.4	<5	5.4	<5	5.31	<5
625	8.51	8.12	8.85	8.11	7.33	6.54	<5	6.45	<5	<5	<5	5.22	<5
737	8.7	~8.19	8.85	7.89	7.42	7.21	~5.01	6.72	~5.05	5.71	~5.02	5.45	<5
652	7.31	7.31	7.65	6.96	<6	7.1	<5	7.37	<5	<5	<5	<5	<5
	7.65	7.44	7.46	7.23	6.43	7	<5	~7.4	<5	<5	<5	<5	<5
	7.71	7.41	7.62	7.18	6.45	7.05	<5	7.39	<5	<5	<5	5.15	<5
650	9.17	8.43	8.5	8.19	7.95	7.05	5.35	7	~5.23	6.01	5.42	5.37	5.32
738	8.19	7.91	7.96	7.94	5.78	8.17	5.11	8.59	<5	<5	<5	5.08	<5
	8.67	8.1	8.38	8.29	6.31	8.59	5.53	8.04	<5	5.06	5.03	5.16	<5
739	7.77	7.47	7.6	7.36	6.52	6.51	<5	6.29	<5	<5	<5	<5	<5
740	8.18	8.19	8.1	7.54	6.43	7.68	5.47	7.71	<5	5.46	5.13	5.32	<5
	8.38	7.99	8.21	7.84	6.63	7.77	5.25	7.67	<5	5.34	5.23	5.35	<5
651	9.44	8.54	8.47	8.07	7.7	8.15	<5	7.65	~5.12	5.61	5.75	5.24	<5
617	8.62	8.25	8.82	7.91	7.11	7.21	5.21	7.06	<5	5.86	<5	5.47	<5

741	6.87	6.39	6.77	6.23	<6	5.55	5.08	5.35	<5	5.04	<5	5.08	<5
742	6.92	6.51	6.7	<6	<6	5.98	<5	6.14	<5	<5	<5	<5	<5
618	9.34	8.76	8.55	8.21	7.63	7.81	<5	~7.19	<5	6.04	<5	5.1	<5
743	8.57	8.28	8.64	7.85	7.58	6.58	<5	5.88	<5	5.51	<5	5.01	<5
	8.42	8.14	8.56	7.71	7.57	6.41	~5.02	6.41	<5	5.55	~5	5.11	<5
744	8.85	8.53	8.34	7.71	7.19	7.28	5.37	7.32	~5.25	6.1	5.4	5.41	5.21
745	6.58	6.4	6.54	6.42	<6	5.23	<5	5.15	<5	<5	<5	<5	<5
746	8.26	7.98	8.35	7.84	6.74	6.72	<5	6.95	<5	5.22	<5	5.65	<5
747	7.55	7.33	7.32	7.16	6.4	6.56	~5.06	6.28	<5	5.04	<5	5.06	<5
689	7.48	7.37	7.24	7.04	6.22	6.62	5.12	6.34	<5	5.01	<5	5.21	<5
749	7.31	7.35	7.46	7.11	6.17	5.57	<5	5.92	<5	<5	<5	<5	<5
622	7.26	7.11	7.42	6.92	6.2	5.64	<5	5.91	<5	5.1	<5	<5	<5
688	8.58	8.13	7.9	7.98	6.33	8.7	5.27	8.69	<5	5.1	5.06	5.13	5.04
	8.77	8.37	8.64	8.13	~6.33	8.56	5.32	8.5	~5.03	5.11	5.09	5.2	5.08
	8.96	8.28	8.46	8.18	6.22	8.54	5.2	~7.02	<5	<5	5.04	5.27	5.05
750	8.72	8.26	8.3	7.95	6.51	7.72	5.87	7.51	~5.59	5.65	5.61	5.66	~5.53
752	7.12	6.64	6.79	6.43	6.08	5.85	5.17	5.99	~5.14	5.29	5.21	5.33	5.17
753	6.65	6.49	6.6	6.16	<6	5.38	<5	5.59	<5	<5	<5	5.09	<5
754	8.23	8.15	7.99	6.68	7.01	5.73	<5	5.58	<5	<5	<5	<5	<5
755	8.04	7.77	8.07	7.49	6.75	6.2	5.01	6.29	<5	5.37	<5	5.6	5.02
756	8.87	8.54	8.37	7.89	7.47	7.67	<5	~7.75	<5	6.08	<5	<5	<5

757	8.85	8.41	8.3	7.71	7.37	7.5	<5	~7.44	<5	6.04	<5	<5	<5
758	8.06	8.14	7.75	6.83	6.68	6.11	<5	6.05	<5	5.13	<5	<5	<5
653	8.21	8.02	7.96	7.55	6.46	7.8	5.22	~8.21	~5.08	5.23	5.14	5.31	~5.09
759	8.11	8.07	7.86	7.2	7.52	6.32	5.96	6.45	5.69	5.84	5.81	6.12	5.91
760	8.22	8.35	8.25	7.75	~6.55	7.61	5.85	7.94	5.61	5.76	5.69	5.98	5.74
623	8.09	7.97	7.5	7.42	6.61	6.76	<5	7.03	<5	5.54	<5	<5	<5
761	8	7.75	7.9	7.19	6.99	5.72	<5	5.75	<5	5.09	<5	<5	<5
762	7.04	6.54	6.66	6.18	<6	5.15	<5	5.09	<5	<5	<5	<5	<5
763	7.39	7.14	7.62	6.41	<6	5.75	<5	5.77	<5	<5	<5	<5	<5
764	8.75	8.47	8.15	7.69	<6	7.16	5.17	6.99	~5.08	5.75	~5	5.19	5.02
765	7.98	8.01	8.19	7.54	7.41	7.18	<5	7.63	<5	5.08	<5	5.12	<5
766	6.87	6.64	6.71	6.27	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
767	8.19	7.79	7.89	7.45	6.7	7.07	5.69	7.28	~5.56	<5	5.6	5.67	5.53
768	8.6	8.16	8	7.16	<6	6.46	<5	6.38	<5	5.31	<5	<5	<5
770	8.74	8.48	7.98	7.69	7.78	7.5	<5	~7.62	<5	5.65	~5	<5	<5
644	8.81	8.29	8.62	7.69	<6	7.22	<5	7.1	<5	5.62	<5	<5	<5
656	8.59	8.46	8.96	8.14	6.81	7.16	<5	~7.63	<5	5.49	<5	5.11	<5
	8.73	8.5	9.29	8.38	7.28	7.21	<5	7.46	<5	5.64	<5	5.21	<5
657	8.32	8.27	8.6	7.61	<6	7	<5	7.14	<5	5.56	<5	<5	<5
	8.58	8.38	8.87	7.87	7.32	7.15	<5	7.28	<5	5.49	<5	<5	<5
658	8.41	8.23	7.95	7.48	6.85	7.33	<5	7.31	<5	5.56	<5	<5	<5

771	8.78	8.53	8.48	8.33	6.63	7.98	6.06	8.23	5.63	5.68	5.64	5.77	5.6
772	7.84	7.89	8.11	7.76	<6	6.34	5.73	6.41	<5	5.88	5.36	6.07	5.74
	7.91	7.99	8.33	7.58	6.99	6.32	6.09	6.36	<5	5.91	5.66	6.16	5.71
773	7.9	7.82	7.18	7.02	6.9	6.41	<5	6.51	<5	5.11	<5	<5	<5
774	8	8.12	8.04	7.65	7.08	6.71	<5	6.75	<5	5.37	<5	5.02	<5
627	8.4	8.43	8.21	7.65	6.86	6.75	<5	6.53	<5	5.17	<5	<5	<5
775	8.4	8.47	8.69	7.9	7.44	7.17	<5	7.21	<5	5.74	<5	5.16	<5
777	7.28	7.36	7.55	6.85	~6.54	6.98	<5	7.51	<5	<5	<5	<5	<5
778	7.52	7.44	7.26	6.5	6.17	7.58	<5	7.73	<5	5.25	<5	<5	<5
779	7.41	7.23	7.02	6.32	~6	6.6	<5	6.74	<5	<5	<5	<5	<5
628	7.43	7.32	7.46	6.75	6.69	6.57	<5	6.69	<5	5.16	<5	<5	<5
629	7.59	7.59	7.66	6.7	6.64	6.83	<5	7.04	<5	5.08	<5	<5	<5
780	8.66	8.23	8.46	8.32	7.05	7.7	<5	~7.96	<5	5.37	<5	<5	<5
781	8.23	8.11	8.34	7.78	6.86	7.08	<5	7.15	<5	5.14	<5	<5	<5
782	8.66	8.38	8.13	7.78	7.74	7.59	<5	7.44	<5	5.86	<5	<5	<5
634	8.05	7.82	7.75	7.56	<6	7.96	5.23	8.03	<5	<5	<5	5.05	<5
783	7.69	7.67	7.81	6.73	6.7	6.3	<5	6.24	<5	5.31	<5	<5	<5
784	7.08	7.15	7.21	6.82	6.42	5.4	<5	5.88	<5	<5	<5	<5	<5
785	8.18	7.91	7.84	7.45	7.11	8.58	<5	8.23	<5	5.06	<5	<5	<5
786	7.9	7.79	7.89	7.46	6.32	7.72	5.16	7.97	<5	5.07	5.05	5.13	5.02
787	7.56	7.36	7.48	7.17	6.26	7.31	5.13	7.72	<5	5.11	5.07	5.12	~5

788	8.62	8.34	8.28	7.83	6.27	8.35	5.11	8.47	<5	5.05	<5	5.13	<5
789	8.75	8.23	8.33	8.01	6.1	8.55	<5	8.61	<5	<5	<5	<5	<5
790	6.56	6.59	6.53	<6	<6	5.21	<5	5.23	<5	<5	<5	<5	<5
791	7.9	7.77	7.68	7.83	6.86	8.11	5.17	8.38	<5	5.66	5.04	5.2	<5
792	7.81	7.69	7.73	7.4	6.45	7.33	5.43	7.75	<5	5.51	~5	5.34	5.12
793	7.15	7.05	6.92	6.64	<6	6.94	5.72	7.32	5.38	5.41	5.38	5.5	5.4
631	8.15	8.24	7.53	6.89	6.47	6.51	5.2	6.49	~5.14	5.33	~5.1	5.29	~5.09
794	7.78	7.85	7.48	6.84	6.06	6.16	<5	6.11	<5	<5	<5	<5	<5
795	8.5	8.15	8.18	8.3	5.71	8.32	5.36	8.63	~5.18	5.3	5.27	5.43	~5.25
796	7.21	7.05	7.12	6.76	6.1	6.83	<5	7.23	<5	<5	<5	<5	<5
798	7.53	7.66	7.72	7.06	6.02	6.08	<5	6.33	<5	<5	<5	<5	<5
659	8.26	8.11	8.59	7.56	6.75	6.69	<5	7.12	<5	5.15	<5	5.01	<5
662	7.55	7.69	7.63	7.26	7.11	6	<5	6.21	<5	5.27	<5	<5	<5
799	7.42	7.6	7.57	7.13	6.95	6.76	<5	6.87	<5	5.52	<5	<5	<5
661	8.71	8.53	8.63	7.72	7.05	6.72	<5	6.66	<5	<5	<5	<5	<5
660	8.98	8.6	8.9	8.09	7.23	7.16	<5	7.14	<5	5.18	<5	<5	<5
633	8.29	8.37	8.53	7.81	6.81	6.76	<5	6.85	<5	5.38	<5	<5	<5
800	7.9	7.8	7.74	7.28	6.44	6.66	5.47	6.85	~5.33	5.48	5.5	5.42	5.41
801	7.58	7.55	7.65	7.19	6.49	5.74	<5	5.77	<5	<5	<5	<5	<5
802	8.68	8.44	8.85	7.77	7.25	6.71	<5	6.99	<5	5.17	<5	<5	<5
803	8.4	8.14	8.42	7.16	7.02	6.59	<5	6.67	<5	5.16	<5	<5	<5

636	7.35	7.4	7.12	6.5	6.01	5.66	<5	5.95	<5	5.11	<5	<5	<5
637	7.11	7.33	6.94	6.68	<6	5.65	<5	6.05	<5	<5	<5	<5	<5
804	8.16	8.02	7.72	7.5	<6	8.44	5.12	8.61	<5	5.15	5.09	5.1	5.06
805	7.71	7.63	7.59	7.33	<6	7.13	<5	7.63	<5	<5	<5	<5	<5
806	7.04	6.75	6.75	<6	<6	5.14	<5	5.06	<5	<5	<5	<5	<5
807	7.05	6.86	7	6.71	<6	5.58	<5	5.79	<5	<5	<5	<5	<5
808	7.32	7.03	7.14	6.6	6.19	5.96	<5	6	<5	5.22	<5	5.04	<5
809	7.89	7.49	7.73	7.32	6.02	7.47	5.23	~7.53	<5	5.09	5.11	5.13	5.01
810	7.73	7.67	7.88	7.2	6.91	6.26	5.59	6.24	<5	5.71	<5	5.28	<5
635	8.05	7.97	7.94	7.48	6.75	6.59	<5	~6.53	<5	5.25	<5	<5	<5
811	7.58	7.47	7.6	7.09	6.78	6.14	<5	~6.03	<5	5.15	<5	<5	<5
812	8.25	8.09	8.03	7.19	6.72	7.07	<5	6.8	<5	5.21	<5	<5	<5
813	8.86	8.59	8.8	8.67	7.93	8.63	<5	8.27	<5	6.87	<5	5.5	<5
814	7.35	7.47	7.56	7.18	<6	7.03	5.1	7.14	<5	5.03	<5	<5	<5
815	7.48	7.62	7.82	7.03	6.37	6.42	<5	6.3	<5	<5	<5	<5	<5
816	6.96	7.09	7.29	6.63	~6.03	6.81	<5	6.93	<5	<5	<5	<5	<5
817	7.65	7.59	7.77	7.27	6.25	7.35	5.12	~7.49	<5	<5	<5	<5	<5
640	7.25	7.64	7.72	7.41	6.61	5.82	<5	5.62	<5	<5	<5	<5	<5
819	7.74	7.78	7.93	6.95	7.12	6.28	<5	6.17	<5	5.47	<5	<5	<5
687	8.75	8.45	8.31	7.95	7.76	>8	5.22	>8	<5	7.61	<5	5.85	<5
820	6.79	7.08	7.04	6.27	<6	5.74	<5	5.81	<5	<5	<5	<5	<5

632	8.81	8.63	8.92	7.86	6.98	7.23	5.16	7.03	<5	5.69	<5	5.1	<5
821	8.86	8.53	8.68	8.56	7.85	>8	<5	>8	<5	6.61	<5	4.99	<5
822	9.03	8.79	9.1	8.45	7.65	7.82	<5	7.66	<5	6.2	<5	5.19	<5
823	7.13	6.92	7.08	6.31	<6	5.71	<5	5.7	<5	<5	<5	<5	<5
824	7.36	7.49	7.57	7.12	<6	6.04	<5	6.1	<5	<5	<5	<5	<5
825	8.08	8.24	8.47	7.86	7.04	6.64	<5	6.81	<5	5.3	<5	<5	<5
826	8.76	8.51	8.62	8.36	7.64	9.22	5.14	9.41	<5	5.97	5.09	5.32	<5
827	8.73	8.47	8.64	8.5	7.58	9.2	5.33	9.42	5.01	6.33	5.3	5.48	5.15
828	8.28	8.28	8.8	7.69	7.07	7.12	<5	7.22	<5	5.62	<5	<5	<5
829	7.82	7.52	7.54	7	<6	8.22	5.34	8.43	<5	5.11	~5	5.07	<5
830	7.54	7.6	7.62	6.87	6.15								
663	8.81	8.71	~8.95	8.32	7.39	7.55	<5	~7.61	<5	6.66	<5	<5	<5
664	7.79	~7.69	7.98	7	~6.61	5.64	<5	5.34	5.03	<5	<5	<5	<5
831	7.69	~8	7.75	7.21	6.42	6.13	5.38	6.76	5.44	5.19	5.23	5.5	5.3
832	6.45	6.61	6.43	<6	<6	5.02	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
833	7.29	7.43	7.4	~6.5	6.98	5.54	<5	5.78	<5	5.11	<5	<5	<5
834	7.98	8.25	8.48	7.79	6.71	7.07	<5	7.25	<5	5.11	<5	<5	<5
837	8.73	~8.85	8.6	7.88	7.68								
641	9	~9.05	8.92	8.25	7.43	7.5	<5			6.22	<5	<5	<5
642	8.86	8.98	8.77	8.42	7.74	>8	<5			6.42	<5	<5	<5
838			8.6	7.85		7.05	<5			5.98	<5	<5	<5

839			<6	<6		<5	<5				<5	<5	<5	<5	<5
840			8.51	8.13		>8	<5				6.57	<5	5.16	<5	<5
881	5.1	5.2	<5	<5	5.8	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
882	5.3	5.4	5.4	5.1	5.3	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
883	5.7	5.8	5.7	<5	6.2	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
884	6.0	6.3	6.1	5.5	6.2	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
885	7.17	6.92	7.33	6.5	<6	5.33	<5				<5	<5	<5	<5	<5
886	7.44	7.67	7.76	7.06	6.31	~5.49	<5	5.91	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
887	7.41	7.6	7.75	6.91	6.29	5.51	<5	5.71	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
888	6.8	7.07	6.74	<6	<6	5.4	<5	~5.14	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
889	8.38	8.38	8.39	7.14	7.26	5.27	<5	5.71	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
890	6.46	6.62	6.42	<6	6.21	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
891	7.44	7.43	7.36	6.87	<6	5.96	<5	6.15	<5	<5	<5	<5	5.02	<5	<5
892	6.69	6.89	6.65	<6	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
893	6.36	6.38	6.34	<6	6.09	5.04	<5	5.01	<5	<5	<5	<5	5.07	<5	<5
894	6.98	6.73	6.55	<6	<6										
895	7.26	7.16	7.49	6.64	<6	5.44	<5	5.55	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
896	8.47	7.96	7.98	7.4	6.7	6.87	<5	6.87	<5	<5	5.46	<5	<5	<5	<5
897	8.87	8	8.34	7.9	6.83	7.14	<5	7.23	<5	<5	5.59	<5	<5	<5	<5
898	6.77	6.63	6.45	<6	6.16	5.15	<5	~5.12	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
899	7.09	6.78	6.76	6.42	<6	5.39	<5	5.22	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5



900	7.62	7.53	7.54	6.66	<6	5.32	<5	5.33	<5	<5	<5	<5	<5	<5
901	7.78	7.7	8.27	7.32	<6	6.37	<5	6.56	<5	<5	<5	<5	<5	<5
902	8.48	8.33	8.81	8.33	7.32	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
903	6.87	6.84	7.19	6.07	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
904	7.1	7.26	7.59	6.89	6.09	5.73	<5	6.01	<5	<5	<5	<5	<5	<5
905	<6	<6	<6	<6	6.14	<5	<5	<5	<5	<5	<5	5.26	5.05	<5
906	7.7	7.21	7.35	6.63	6.25	5.21	<5	5.23	<5	<5	<5	<5	<5	<5
907	6.92	6.35	6.91	6.35	<6	5.12	<5	~5.09	<5	<5	<5	<5	<5	<5
908	7.21	6.55	6.83	6.49	<6	7.01	<5	5.41	<5	<5	<5	<5	<5	<5
909	6.83	6.83	6.84	6.52	<6	5.2	<5	~5.03	<5	<5	<5	<5	<5	<5
910	6.66	6.18	6.33	6.04	<6	5.12	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
911	6.76	6.57	6.56	6.47	<6	5.04	<5	5.06	<5	<5	<5	<5	<5	<5
912	7.19	7.11	7.29	6.64	6.26	5.59	<5	5.65	<5	<5	<5	<5	<5	<5
913	<6	~6	<6	<6	<6	5.1	<5	5.05	<5	<5	<5	<5	<5	<5
914	6.8	6.72	6.21	<6	<6	5.08	<5	5.09	<5	<5	<5	<5	<5	<5
915	<6	<6	<6	<6	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
916	8	7.69	7.86	7.23	6.63	6.91	<5	6.81	<5	5.26	<5	<5	<5	<5
917	<6	<6	<6	<6	<6	<6	<5	6.09	<5	<5	<5	<5	<5	<5
918	7.04	6.99	7.21	6.42	6.08	5.7	<5	~5.63	<5	<5	<5	<5	<5	<5
919	6.59	6.53	6.91	<6	<6	<5	<5	~5.05	<5	<5	<5	<5	<5	<5
920	7.39	7.15		6.87	~6.31	5.6	<5		<5	<5	<5	<5	<5	<5

[illegible]

## Біологічні аналізи В

In vitro аналізи інгібування кіназної активності FGFR3, VEGFR2 і PDGFR

Ферменти (від Upstate), отримані в 2× кінцевої концентрації, інкубували із випробовуваними сполуками, біотинільованими Flt3 субстратом (біотин-VASSDNEYFYVDF)(Cell Signalling Technology Inc.) і АТФ у відповідному буфері для аналізу (Таблиця 1). Реакції давали здійснитися протягом 3 годин (FGFR3), 1 години (VEGFR2, PDGFR-бета) при кімнатній температурі на струшуючому пристрої для планшетів при 700 об/хв, потім зупиняли за допомогою 35 мМ EDTA, рН 8 (FGFR3, VEGFR2) або 55 мМ EDTA, рН 8 (PDGFR-бета). Потім суміш для детекції (50 мМ HEPES рН 7,5, 0,1% BSA, 11,34 нМ Eu-анти-pY (PY20)(PerkinElmer), 74 нМ SA-XL665 (Cisbio) для FGFR3, 50 мМ HEPES рН 7,5, 0,1% BSA, 11,34 нМ Eu-анти-pY (PY20), 187,5 нМ SA-XL665 для VEGFR2, і 50 мМ HEPES рН 7,5, 0,1% BSA, 11,34 нМ Eu-анти-pY (PT66)(PerkinElmer), 375 нМ SA-XL665 (Cisbio) для PDGFR-бета) додавали в кожну ямку і планшет герметично закривали і інкубували при кімнатній температурі протягом однієї години на струшуючому пристрої для планшетів при 700 об/хв. Планшет потім зчитували на планшет-рідері Packard Fusion або BMG Pherastar, обидва в режимі TRF.

Таблиця 1

Кінцеві умови аналізу для FGFR3, VEGFR2 і PDGFR-бета аналізів

Фермент	1× Буфер для аналізу	Концентрація Flt3 субстрату	Концентрація АТФ
FGFR3	A	0,125 мкМ	8 мкМ
VEGFR2	B	0,5 мкМ	0,5 мкМ
PDGFR-бета	C	1 мкМ	70 мкМ

Буфери для аналізу кінази являли собою наступні:

A: 50 мМ HEPES рН 7,5, 6 мМ MnCl<sub>2</sub>, 1 мМ DTT, 0,01% TritonX-100

B: 50 мМ HEPES рН 7,5, 6 мМ MnCl<sub>2</sub>, 1 мМ DTT, 0,01% TritonX-100, 0,1 мМ ортованадата натрію

C: 20 мМ HEPES рН 7,5, 10 мМ MnCl<sub>2</sub>, 0,01% TritonX-100, 1 мМ DTT, 0,1 мМ ортованадату натрію

Дана активність сполук за даним винаходом відносно FGFR3 і VEGFR2 в описаних вище аналізах представлена в Таблиці А3.

Ba/F3-TEL-FGFR3 і Ba/F3 (WT) аналізи клітинної проліферації

Стабільно трансфіковані Ba/F3-TEL-FGFR3 клітини висівали в чорні з прозорим дном 96-ямкові культуральні планшети для тканинних культур в RPMI середовище, що містить 10% FBS і 0,25 мг/мл G418, при щільності  $5 \times 10^3$  клітин/ямку (200 мкл на ямку). Батьківські Ba/F3 клітини дикого типу (DSMZ по.: ACC 300) висівали в чорні з прозорим дном 96-ямкові культуральні планшети для тканинних культур в RPMI середовище, що містить 10% FBS і 2 нг/мл мишачого IL-3 (R&D Systems при щільності  $2,5 \times 10^3$  клітин/ямку (200 мкл на ямку). Планшети вміщували в інкубатор і витримували там протягом ночі перед додаванням сполук на наступний день. Розведення сполук здійснювали в DMSO, починаючи при 10 мМ, і розбавляли в ямку з отриманням кінцевої DMSO концентрації 0,1% в аналізі. Сполуки залишали на клітинах протягом 72 годин, після чого планшети видаляли з інкубатора і в кожну ямку додавали 20 мкл Alamar Blue™ (Biosource). Планшети вміщували в інкубатор на 4-6 годин, потім планшети зчитували при 535 нм (збудження)/590 нм (емісія) на планшет-рідері Fusion (Packard). Коли рівень інгібування високий, можна визначити  $IK_{50}$ .

Дані для сполук за даним винаходом в описаних аналізах представлені в Таблиці А3.

Таблиця А3

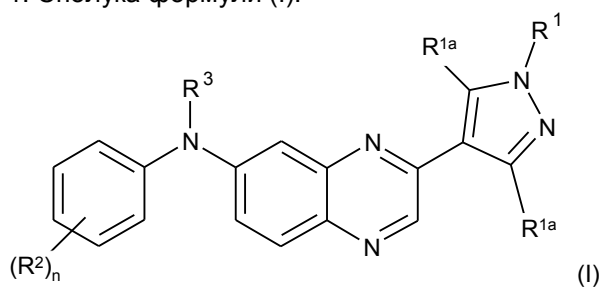
Сполука №	FGFR3	VEGFR2	BAF3_TEL_ FGFR3	BAF3_WT
	pIC <sub>50</sub> (мкМ)	pIC <sub>50</sub> (мкМ)	pIC <sub>50</sub> (мкМ)	pIC <sub>50</sub> (мкМ)
201	8.96	7.31	7.89	5.55
12	8.09	6.66	7.27	5.44
13	7.77	5.96	6.85	
215	6.21			
222	7.89	5.85	6.74	5.24
228	7.22	5.96		
19	8.30	6.72	6.74	5.77
24		6.77	7.43	
247		6.77	7.43	
70 & 70a	8.54	7.25	8.43	6.31
281		7.31	8.66	

282		7.31	8.66	
284	9.29	7.70	8.96	5.64
285	9.29	7.70	8.96	5.64
88 & 291	9.19	8.05	9.24	5.72
305	8.72	6.30	7.58	
61	8.29	6.80	6.46	5.72
306	7.51	5.82	6.89	
307		5.72	6.46	
308	8.82	7.57	8.57	
311	8.54	6.92	7.96	
312	8.77	7.44	6.64	
314	7.89	6.31	6.80	
30	8.52	6.89	7.58	
315	8.42	6.82	7.70	
48		7.92	8.92	
316		7.80	9.05	
328	8.85	7.80	8.06	5.96
329	8.85	7.80	8.06	5.96
331	8.74	7.48	8.60	5.13
332	8.74	7.48	8.60	5.13
371	8.87	7.44	8.20	6.21
372	8.87	7.44	8.20	6.21
374	8.62	6.68	8.21	
377	8.49	6.92	8.38	
380	9.09	7.64	8.77	5.04
381	8.82	7.17	8.42	
108	9.21	7.52		
383	9.21	7.52		
384	8.80	7.23	9.05	5.28
39	8.58	6.82	7.96	
40	8.21	6.37	7.66	
386	7.57	6.17	6.92	6.08
389	9.15	6.72	8.43	
390		7.57	9.23	
391	8.15	7	7.31	
392	8.44	7.04	7.92	5.72
393	8.44	7.04	7.92	5.72

404	7	5.82		
405	7	5.82		
409	9.05	6.70	8.89	5.60
410	9.05	6.70	8.89	5.60
423		7.68	9.17	5.72
424		7.68	9.17	5.72
426	6.82	5.77		
427	6.82	5.77		
463		7.47	9.34	6.35
466		7.47	9.41	5.46
467		7.47	9.41	5.46
470 & 471	8.74	7.09	8.96	5.80
472	9	7.60	9.04	
473	9	7.60	9.04	
484	8.70		9.10	6.23
509		8.28		
516	5.72	5.21		
516	7	6.70		

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

## 5 1. Сполука формули (I):



включаючи будь-яку її таутомерну або стереохімічно ізомерну форму, де  
п являє собою ціле число, що має значення 0, 1, 2, 3 або 4;

- 10  $R^1$  являє собою водень,  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{2-4}$ алкеніл, гідроксі $C_{1-6}$ алкіл, галоген $C_{1-6}$ алкіл, гідроксигалоген $C_{1-6}$ алкіл, ціано $C_{1-4}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкоксі $C_{1-6}$ алкіл, де кожний  $C_{1-6}$ алкіл, необов'язково, може бути заміщений однією або двома гідроксильними групами,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою - $NR^4R^5$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою - $C(=O)-NR^4R^5$ , - $S(=O)_2-C_{1-6}$ алкіл, - $S(=O)_2$ -галоген $C_{1-6}$ алкіл, - $S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою - $S(=O)_2-C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою - $S(=O)_2$ -галоген $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою - $S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою - $NH-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою - $NH-S(=O)_2$ -галоген $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою - $NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ ,  $R^6$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^6$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою - $C(=O)-R^6$ , гідроксі $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^6$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою - $Si(CH_3)_3$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою - $P(=O)(OH)_2$ , або  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою - $P(=O)(OC_{1-6}алкіл)_2$ ;
- 20 кожний  $R^{1a}$  незалежно вибраний з водню,  $C_{1-4}$ алкілу, гідроксі $C_{1-4}$ алкілу,  $C_{1-4}$ алкілу, заміщеного групою аміно або моно- або ді( $C_{1-4}$ алкіл)аміно або - $NH(C_{3-6}$ циклоалкіл), ціано $C_{1-4}$ алкілу,  $C_{1-4}$ алкоксі $C_{1-4}$ алкілу і  $C_{1-4}$ алкілу, заміщеного одним або декількома атомами фтору; кожний  $R^2$  незалежно вибраний з гідроксилу, галогену, ціано,  $C_{1-4}$ алкілу,  $C_{2-4}$ алкенілу,  $C_{2-4}$ алкінілу,  $C_{1-4}$ алкокси, гідроксі $C_{1-4}$ алкілу, гідроксі $C_{1-4}$ алкокси, галоген $C_{1-4}$ алкілу,

- галогенC<sub>1-4</sub>алкокси, гідроксигалогенC<sub>1-4</sub>алкілу, гідроксигалогенC<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>1-4</sub>алкоксіC<sub>1-4</sub>алкілу, галогенC<sub>1-4</sub>алкоксіC<sub>1-4</sub>алкілу, C<sub>1-4</sub>алкоксіC<sub>1-4</sub>алкілу, де кожний C<sub>1-4</sub>алкіл, необов'язково, може бути заміщений однією або двома гідроксильними групами, гідроксигалогенC<sub>1-4</sub>алкоксіC<sub>1-4</sub>алкілу, R<sup>13</sup>, C<sub>1-4</sub>алкілу, заміщеного групою R<sup>13</sup>, C<sub>1-4</sub>алкілу, заміщеного групою -C(=O)-R<sup>13</sup>, C<sub>1-4</sub>алкокси, заміщеного групою R<sup>13</sup>, C<sub>1-4</sub>алкокси, заміщеного групою -C(=O)-R<sup>13</sup>, -C(=O)-R<sup>13</sup>, C<sub>1-4</sub>алкілу, заміщеного групою -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, C<sub>1-4</sub>алкілу, заміщеного групою -C(=O)-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, C<sub>1-4</sub>алкокси, заміщеного групою -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, C<sub>1-4</sub>алкокси, заміщеного групою -C(=O)-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> і -C(=O)-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, або, коли дві R<sup>2</sup> групи зв'язані із суміжними атомами вуглецю, вони можуть бути взяті разом з утворенням радикала формули:
- O-(C(R<sup>17</sup>)<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-,  
 -X-CH=CH- або  
 -X-CH=N-, де R<sup>17</sup> являє собою водень або фтор, p має значення 1 або 2, і X являє собою O або S;  
 R<sup>3</sup> являє собою гідроксил, C<sub>1-6</sub>алкокси, гідроксіC<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>алкокси, заміщений групою -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>2-6</sub>алкеніл, C<sub>2-6</sub>алкініл, галогенC<sub>1-6</sub>алкіл, необов'язково заміщений групою -O-C(=O)-C<sub>1-6</sub>алкіл, гідроксіC<sub>1-6</sub>алкіл, необов'язково заміщений групою -O-C(=O)-C<sub>1-6</sub>алкіл, гідроксіC<sub>2-6</sub>алкеніл, гідроксіC<sub>2-6</sub>алкініл, гідроксигалогенC<sub>1-6</sub>алкіл, ціаноC<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений карбоксилем, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -C(=O)-C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -C(=O)-O-C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою C<sub>1-6</sub>алкоксіC<sub>1-6</sub>алкіл-O-C(=O)-, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою C<sub>1-6</sub>алкоксіC<sub>1-6</sub>алкіл-C(=O)-, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -O-C(=O)-C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>1-6</sub>алкоксіC<sub>1-6</sub>алкіл, де кожний C<sub>1-6</sub>алкіл, необов'язково, може бути заміщений однією або двома гідроксильними групами або групою -O-C(=O)-C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>2-6</sub>алкеніл, заміщений групою C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>2-6</sub>алкініл, заміщений групою C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою R<sup>9</sup> і необов'язково заміщений групою -O-C(=O)-C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -C(=O)-R<sup>9</sup>, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений гідроксильною групою R<sup>9</sup>, C<sub>2-6</sub>алкеніл, заміщений групою R<sup>9</sup>, C<sub>2-6</sub>алкініл, заміщений групою R<sup>9</sup>, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, C<sub>2-6</sub>алкеніл, заміщений групою -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, C<sub>2-6</sub>алкініл, заміщений групою -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений гідроксильною групою -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений одним або двома атомами галогену і -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, C<sub>1-6</sub>алкіл-C(R<sup>12</sup>)=N-O-R<sup>12</sup>, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -C(=O)-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -O-C(=O)-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкіл, -S(=O)<sub>2</sub>-галогенC<sub>1-6</sub>алкіл, -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -S(=O)<sub>2</sub>-галогенC<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -NR<sup>12</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -NH-S(=O)<sub>2</sub>-галогенC<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -NR<sup>12</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, R<sup>13</sup>, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -P(=O)(OH)<sub>2</sub>, або C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -P(=O)(OC<sub>1-6</sub>алкіл)<sub>2</sub>;  
 R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup>, кожний незалежно, являють собою водень, C<sub>1-6</sub>алкіл, гідроксіC<sub>1-6</sub>алкіл, галогенC<sub>1-6</sub>алкіл, гідроксигалогенC<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>1-6</sub>алкоксіC<sub>1-6</sub>алкіл, де кожний C<sub>1-6</sub>алкіл, необов'язково, може бути заміщений однією або двома гідроксильними групами, -S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкіл, -S(=O)<sub>2</sub>-галогенC<sub>1-6</sub>алкіл, -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -S(=O)<sub>2</sub>-галогенC<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -NH-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -NH-S(=O)<sub>2</sub>-галогенC<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -NH-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, R<sup>13</sup> або C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою R<sup>13</sup>;  
 R<sup>6</sup> являє собою C<sub>3-8</sub>циклоалкіл, C<sub>3-8</sub>циклоалкеніл, феніл, 4-7-членний моноциклічний гетероциклі, що містить щонайменше один гетероатом, вибраний з N, O або S; при цьому вказані C<sub>3-8</sub>циклоалкіл, C<sub>3-8</sub>циклоалкеніл, феніл, 4-7-членний моноциклічний гетероциклі, необов'язково і кожний незалежно, заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, де кожний замісник незалежно вибраний з ціано, C<sub>1-6</sub>алкілу, ціаноC<sub>1-6</sub>алкілу, гідроксилу, карбоксилу, гідроксіC<sub>1-6</sub>алкілу, галогену, галогенC<sub>1-6</sub>алкілу, гідроксигалогенC<sub>1-6</sub>алкілу, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>алкоксіC<sub>1-6</sub>алкілу, C<sub>1-6</sub>алкіл-O-C(=O)-, -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, -C(=O)-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, C<sub>1-6</sub>алкілу, заміщеного групою -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, C<sub>1-6</sub>алкілу, заміщеного групою -C(=O)-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкілу, -S(=O)<sub>2</sub>-галогенC<sub>1-6</sub>алкілу, S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, C<sub>1-6</sub>алкілу, заміщеного групою -S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>1-6</sub>алкілу, заміщеного групою -S(=O)<sub>2</sub>-галогенC<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>1-6</sub>алкілу, заміщеного групою -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, C<sub>1-6</sub>алкілу, заміщеного групою -NH-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>1-6</sub>алкілу, заміщеного групою -NH-S(=O)<sub>2</sub>-галогенC<sub>1-6</sub>алкіл, або C<sub>1-6</sub>алкілу, заміщеного групою -NH-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>;  
 R<sup>7</sup> і R<sup>8</sup>, кожний незалежно, являють собою водень, C<sub>1-6</sub>алкіл, гідроксіC<sub>1-6</sub>алкіл, галогенC<sub>1-6</sub>алкіл, гідроксигалогенC<sub>1-6</sub>алкіл або C<sub>1-6</sub>алкоксіC<sub>1-6</sub>алкіл;  
 R<sup>9</sup> являє собою C<sub>3-8</sub>циклоалкіл, C<sub>3-8</sub>циклоалкеніл, феніл, нафтил або 3-12-членний моноциклічний або біциклічний гетероциклі, що містить щонайменше один гетероатом, вибраний з N, O або S, при цьому вказані C<sub>3-8</sub>циклоалкіл, C<sub>3-8</sub>циклоалкеніл, феніл, нафтил або 3-12-членний моноциклічний або біциклічний гетероциклі, кожний необов'язково і кожний

- незалежно, заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, де кожний замісник незалежно вибраний з =O, C<sub>1-4</sub>алкілу, гідроксилу, карбоксилу, гідроксіC<sub>1-4</sub>алкілу, ціано, ціаноC<sub>1-4</sub>алкілу, C<sub>1-4</sub>алкіл-O-C(=O)-, C<sub>1-4</sub>алкілу, заміщеного групою C<sub>1-4</sub>алкіл-O-C(=O)-, C<sub>1-4</sub>алкіл-O-C(=O)-, C<sub>1-4</sub>алкоксіC<sub>1-4</sub>алкілу, де кожний C<sub>1-4</sub>алкіл, необов'язково, може бути заміщений однією або двома гідроксильними групами, галогену, галогенC<sub>1-4</sub>алкілу, гідроксигалогенC<sub>1-4</sub>алкілу, -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, -C(=O)-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, C<sub>1-4</sub>алкілу, заміщеного групою -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, C<sub>1-4</sub>алкілу, заміщеного групою -C(=O)-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, C<sub>1-4</sub>алкокси, -S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>алкілу, -S(=O)<sub>2</sub>-галогенC<sub>1-4</sub>алкілу, -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, C<sub>1-4</sub>алкілу, заміщеного групою -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, C<sub>1-4</sub>алкілу, заміщеного групою -NH-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>алкіл, C<sub>1-4</sub>алкілу, заміщеного групою -NH-S(=O)<sub>2</sub>-галогенC<sub>1-4</sub>алкіл, C<sub>1-4</sub>алкілу, заміщеного групою -NH-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, R<sup>13</sup>, -C(=O)-R<sup>13</sup>, C<sub>1-4</sub>алкілу, заміщеного групою R<sup>13</sup>, фенілу, необов'язково заміщеного групою R<sup>16</sup>, фенілC<sub>1-6</sub>алкілу, де феніл необов'язково заміщений групою R<sup>16</sup>, 5- або 6-членного ароматичного моноциклічного гетероциклілу, що містить щонайменше один гетероатом, вибраний з N, O або S, де вказаний гетероцикліл необов'язково заміщений групою R<sup>16</sup>; або, коли два із замісників R<sup>9</sup> приєднані до одного і того ж атома, вони можуть бути взяті разом з утворенням 4-7-членного насиченого моноциклічного гетероциклілу, що містить щонайменше один гетероатом, вибраний з N, O або S; R<sup>10</sup> і R<sup>11</sup>, кожний незалежно, являють собою водень, карбоксил, C<sub>1-6</sub>алкіл, ціаноC<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -C(=O)-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, галогенC<sub>1-6</sub>алкіл, гідроксіC<sub>1-6</sub>алкіл, гідроксигалогенC<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>алкоксіC<sub>1-6</sub>алкіл, де кожний C<sub>1-6</sub>алкіл, необов'язково, може бути заміщений однією або двома гідроксильними групами, R<sup>6</sup>, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою R<sup>6</sup>, -C(=O)-R<sup>6</sup>, -C(=O)-C<sub>1-6</sub>алкіл, -C(=O)-гідроксіC<sub>1-6</sub>алкіл, -C(=O)-галогенC<sub>1-6</sub>алкіл, -C(=O)-гідроксигалогенC<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкіл, -S(=O)<sub>2</sub>-галогенC<sub>1-6</sub>алкіл, -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -S(=O)<sub>2</sub>-галогенC<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -NH-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -NH-S(=O)<sub>2</sub>-галогенC<sub>1-6</sub>алкіл, або C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -NH-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>; R<sup>12</sup> являє собою водень або C<sub>1-4</sub>алкіл, необов'язково заміщений групою C<sub>1-4</sub>алкокси; R<sup>13</sup> являє собою C<sub>3-8</sub>циклоалкіл або насичений 4-6-членний моноциклічний гетероцикліл, що містить щонайменше один гетероатом, вибраний з N, O або S, де вказаний C<sub>3-8</sub>циклоалкіл або моноциклічний гетероцикліл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з галогену, гідроксилу, C<sub>1-6</sub>алкілу, -C(=O)-C<sub>1-6</sub>алкілу, C<sub>1-6</sub>алкокси або -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>; R<sup>14</sup> і R<sup>15</sup>, кожний незалежно, являють собою водень або галогенC<sub>1-4</sub>алкіл, або C<sub>1-4</sub>алкіл, необов'язково заміщений замісником, вибраним з гідроксилу, C<sub>1-4</sub>алкокси, аміно або моно- або ді(C<sub>1-4</sub>алкіл)аміно; R<sup>16</sup> являє собою гідроксил, галоген, ціано, C<sub>1-4</sub>алкіл, C<sub>1-4</sub>алкокси, -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> або -C(=O)NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>; її N-оксид, її фармацевтично прийнятна сіль або її сольват.
2. Сполука за п. 1, де R<sup>1</sup> являє собою водень, C<sub>1-6</sub>алкіл, гідроксіC<sub>1-6</sub>алкіл, галогенC<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>1-6</sub>алкоксіC<sub>1-6</sub>алкіл, де кожний C<sub>1-6</sub>алкіл, необов'язково, може бути заміщений однією або двома гідроксильними групами, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -C(=O)-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкіл, -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -NH-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкіл, R<sup>6</sup>, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою R<sup>6</sup>, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -C(=O)-R<sup>6</sup>, гідроксіC<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою R<sup>6</sup>, або C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>; де кожний R<sup>1a</sup> являє собою водень; де R<sup>10</sup> і R<sup>11</sup>, кожний незалежно, являють собою водень, C<sub>1-6</sub>алкіл, ціаноC<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -C(=O)-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, галогенC<sub>1-6</sub>алкіл, гідроксіC<sub>1-6</sub>алкіл, гідроксигалогенC<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>алкоксіC<sub>1-6</sub>алкіл, де кожний C<sub>1-6</sub>алкіл, необов'язково, може бути заміщений однією або двома гідроксильними групами, R<sup>6</sup>, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою R<sup>6</sup>, -C(=O)-R<sup>6</sup>, -C(=O)-C<sub>1-6</sub>алкіл, -C(=O)-гідроксіC<sub>1-6</sub>алкіл, -C(=O)-галогенC<sub>1-6</sub>алкіл, -C(=O)-гідроксигалогенC<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкіл, -S(=O)<sub>2</sub>-галогенC<sub>1-6</sub>алкіл, -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -S(=O)<sub>2</sub>-галогенC<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -NH-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -NH-S(=O)<sub>2</sub>-галогенC<sub>1-6</sub>алкіл, або C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений групою -NH-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>.
3. Сполука за п. 1, де кожний R<sup>1a</sup> являє собою водень.
4. Сполука за будь-яким одним з попередніх пунктів, де R<sup>1</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>алкіл.
5. Сполука за будь-яким одним з попередніх пунктів, де R<sup>1</sup> являє собою CH<sub>3</sub>- або CD<sub>3</sub>-.
6. Сполука за будь-яким одним з попередніх пунктів, де R<sup>2</sup> незалежно вибраний з галогену, ціано, C<sub>1-4</sub>алкілу, C<sub>2-4</sub>алкенілу, C<sub>1-4</sub>алкокси, гідроксіC<sub>1-4</sub>алкілу, гідроксіC<sub>1-4</sub>алкокси,



галоген $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{1-4}$ алкоксі $C_{1-4}$ алкілу,  $R^{13}$ ,  $C_{1-4}$ алкокси, заміщеного групою  $R^{13}$ ,  $-C(=O)-R^{13}$ ,  $C_{1-4}$ алкілу, заміщеного групою  $NR^8$ ,  $C_{1-4}$ алкокси, заміщеного групою  $NR^7R^8$ ,  $-NR^7R^8$  і  $-C(=O)-NR^7R^8$ .

7. Сполука за п. 6, де  $R^2$  являє собою  $C_{1-4}$ алкілокси.

5 8. Сполука за п. 6 або 7, де  $R^2$  являє собою  $CH_3O-$  або  $CD_3O-$ .

9. Сполука за будь-яким одним з попередніх пунктів, де  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, гідроксі $C_{1-6}$ алкіл, гідроксигалоген $C_{1-6}$ алкіл, галоген $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-C(=O)-C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкоксі $C_{1-6}$ алкіл, де кожний  $C_{1-6}$ алкіл, необов'язково, може бути заміщений однією або двома гідроксильними групами,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^9$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-NR^{10}R^{11}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений гідроксилом і  $-NR^{10}R^{11}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений одним або двома атомами галогену і  $-NR^{10}R^{11}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-C(=O)-O-C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-O-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений карбоксилом,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-NR^{12}-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений гідроксилом і  $R^9$ ,  $C_{1-6}$ алкіл- $C(R^{12})=N-O-R^{12}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-C(=O)-R^9$ ,  $C_{2-6}$ алкініл, заміщений групою  $R^9$ , гідроксі $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{2-6}$ алкеніл,  $C_{2-6}$ алкініл або  $R^{13}$ .

10. Сполука за п. 1, де  $R^1$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, кожний  $R^{1a}$  являє собою водень,  $n$  являє собою ціле число, що має значення 2, і кожний  $R^2$  являє собою  $C_{1-4}$ алкокси, і  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-NR^{10}R^{11}$ .

20 11. Сполука за п. 10, де  $R^{10}$  являє собою водень або  $C_{1-6}$ алкіл, і  $R^{11}$  являє собою водень,  $C_{1-6}$ алкіл, галоген $C_{1-6}$ алкіл,  $-C(=O)-C_{1-6}$ алкіл,  $-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкіл,  $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ , гідроксі $C_{1-6}$ алкіл,  $-C(=O)-$ гідроксигалоген $C_{1-6}$ алкіл,  $-C(=O)-R^6$ , ціано $C_{1-6}$ алкіл,  $R^6$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $R^6$ ,  $-C(=O)-$ галоген $C_{1-6}$ алкіл або  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений групою  $-Si(CH_3)_3$ .

25 12. Сполука за п. 10, де  $R^{10}$  являє собою водень,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$  або  $-CH(CH_3)_2$ , і  $R^{11}$  являє собою водень,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$  або  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CH_2CHF_2$  або  $-CH_2CH_2F$ ,  $-C(=O)-CH_3$ ,  $-S(=O)_2-CH_3$ ,  $-S(=O)_2-CH_2CH_3$ ,  $-S(=O)_2-CH(CH_3)_2$ ,  $-S(=O)_2-N(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH_2OH$ ,  $-C(=O)-C(OH)(CH_3)CF_3$ ,  $-C(=O)-$ циклопропіл,  $-CH_2CH_2CN$ , циклопропан, циклопентан, 2,2,6,6-тетраметилпіперидин,  $-CH_2C_3H_5$ ,  $-CH_2-$ тетрагідрофуран,  $-C(=O)-(1-метилпіперидин-3-іл)$ ,  $-C(=O)-CF_3$ ,  $-CH_2Si(CH_3)_3$  або  $-CH_2-C_6H_5$ .

30 13. Сполука за п. 10, де  $R^1$  являє собою  $-CH_3$ , кожний  $R^{1a}$  являє собою водень,  $n$  являє собою ціле число, що має значення 2, і кожний  $R^2$  являє собою  $CH_3O-$ , і  $R^3$  являє собою  $-CH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$ .

35 14. Сполука за п. 10, де  $R^1$  являє собою  $-CH_3$ , кожний  $R^{1a}$  являє собою водень,  $n$  являє собою ціле число, що має значення 2, і кожний  $R^2$  являє собою  $CH_3O-$ ,  $R^3$  являє собою  $-CH_2CH_2-CH_2-NHCH_2CF_3$ .

15. Сполука за п. 10, де  $R^1$  являє собою  $-CH_3$ , кожний  $R^{1a}$  являє собою водень,  $n$  являє собою ціле число, що має значення 2, і кожний  $R^2$  являє собою  $CH_3O-$ ,  $R^3$  являє собою  $-CH_2CH_2NH_2$ .

16. Сполука за п. 1, яка являє собою  $N-(3,5-диметоксифеніл)-N-[3-(1-метил-1H-піразол-4-іл)хіноксалін-6-іл]-N'-(2,2,2-трифторетил)пропан-1,3-діамін$ .

40 17. Сполука за п. 1, яка являє собою  $N-(3,5-диметоксифеніл)-N'-(1-метилетил)-N-[3-(1-метил-1H-піразол-4-іл)хіноксалін-6-іл]етан-1,2-діамін$ .

18. Сполука за п. 1, яка являє собою  $N-(3,5-диметоксифеніл)-N-[3-(1-метил-1H-піразол-4-іл)хіноксалін-6-іл]етан-1,2-діамін$ .

19. Сполука за будь-яким з пп. 1-18 або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват.

45 20. Комбінація сполуки за будь-яким з попередніх пунктів з одним або декількома протираковими засобами.

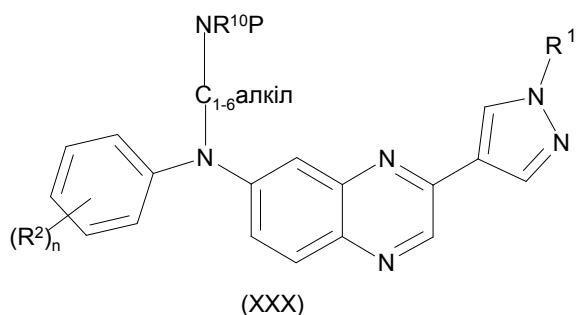
21. Комбінація за п. 20, де один або декілька протиракових засобів містять інгібітор кінази.

22. Продукт, який містить як перший активний інгредієнт сполуку за будь-яким з пп. 1-19 і як додатковий активний інгредієнт один або декілька протиракових засобів у вигляді комбінованого препарату для одночасного, роздільного або послідовного застосування для лікування пацієнтів, які страждають від раку.

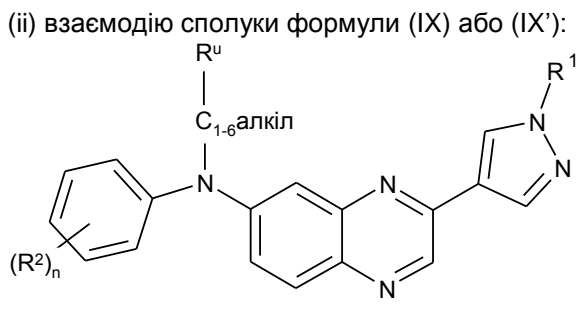
23. Продукт за п. 22, де один або декілька протиракових засобів містять інгібітор кінази.

24. Спосіб отримання сполуки формули (I) з будь-яким з пп. 1-19, в якому здійснюють:

55 (i) видалення захисту в сполуці формули (XXX), де  $P$  являє собою прийнятну захисну групу, в присутності прийнятної кислоти,



, або



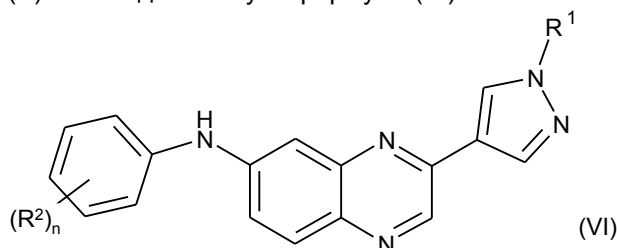
(IX):  $R^u$  являє собою  $-O-S(=O)_2-CH_3$ ,

5 (IX'):  $R^u$  являє собою Cl,

або її захищеної форми з прийнятно заміщеним аміном або його реакційноздатним похідним, таким як, наприклад,  $NHR^{10}R^{11}$  (X),  $NHR^{10}P$  (X-a) або прийнятне азотовмісне кільце, що

охоплюється визначенням  $R^9$ :  $H-N$  (XXI), наприклад, в герметично закритій посудині, в присутності прийнятної основи і/або в присутності або за відсутності розчинника; або

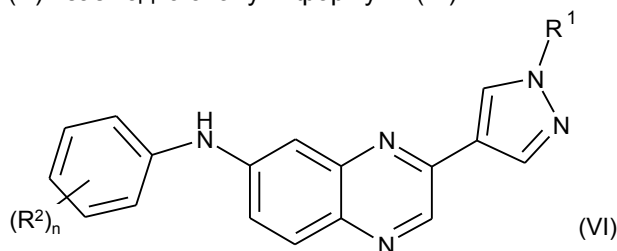
10 (iii) взаємодію сполуки формули (VI)



або її захищеної форми зі сполукою формули  $W_6-C_{1-6}alkyl-NR^{10}P$ , де P являє собою прийнятну захисну групу, і  $W_6$  являє собою прийнятну групу, яка видаляється, в присутності прийнятної основи і прийнятного розчинника, з подальшим видаленням P і необов'язковим видаленням

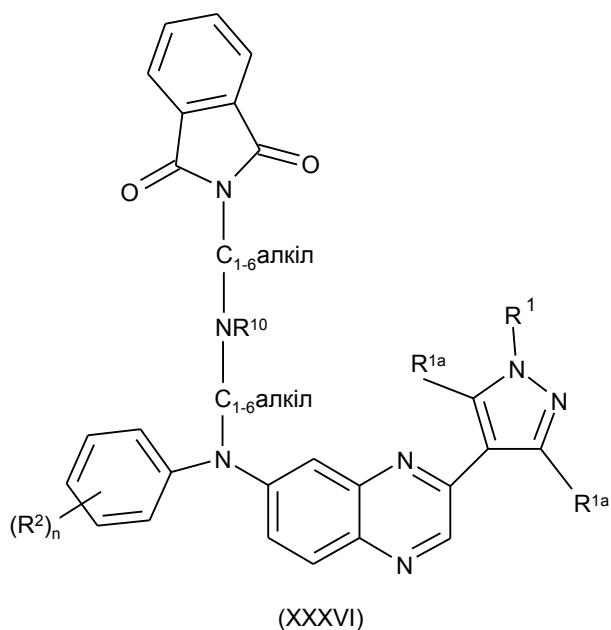
15 будь-якої додаткової присутньої захисної групи; або

(iv) взаємодію сполуки формули (VI)

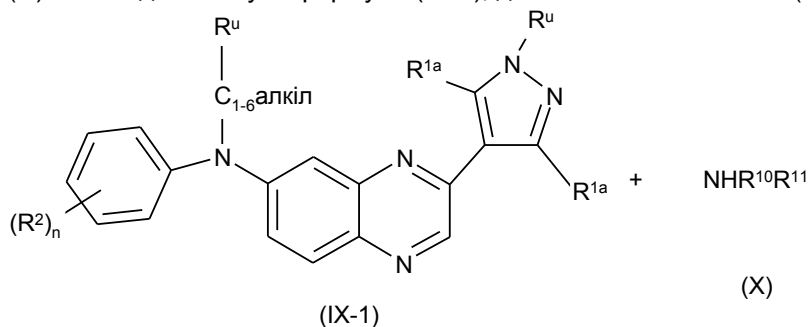


або її захищеної форми зі сполукою формули  $W_6-C_{1-6}alkyl-NHR^{10}$ , де  $W_6$  являє собою прийнятну групу, яка видаляється, в присутності прийнятної основи і прийнятного розчинника; або

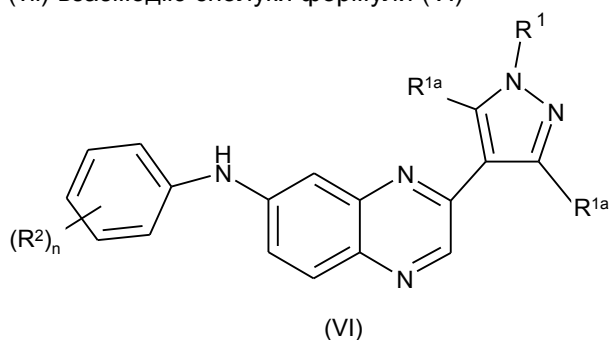
20 (v) взаємодію сполуки формули (XXXVI)



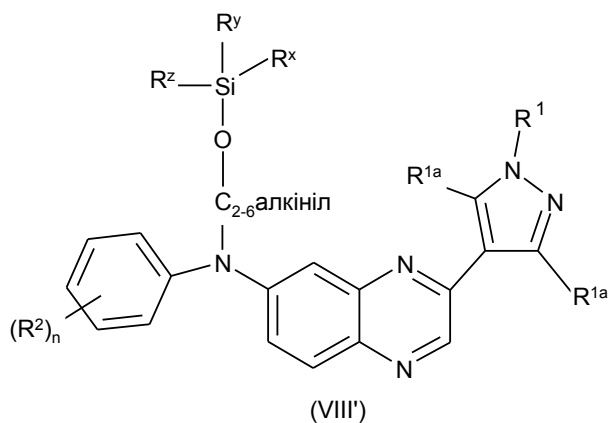
з гідразином в присутності прийнятного розчинника; або  
(vi) взаємодію сполуки формули (IX-1), де  $R^u$  являє собою  $-O-S(=O)_2-CH_3$ ,



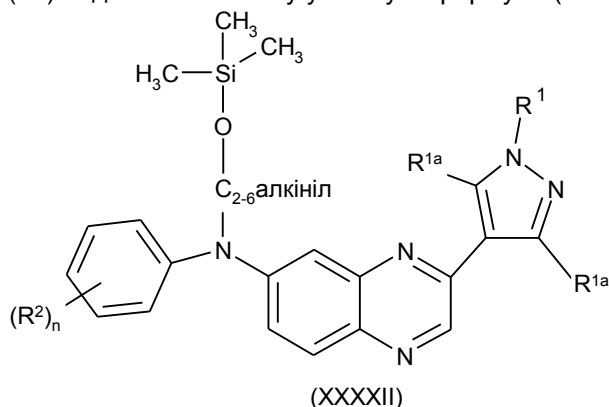
- 5 з проміжною сполукою формули (X) в присутності прийнятного розчинника; або  
(vii) взаємодію сполуки формули (VI)



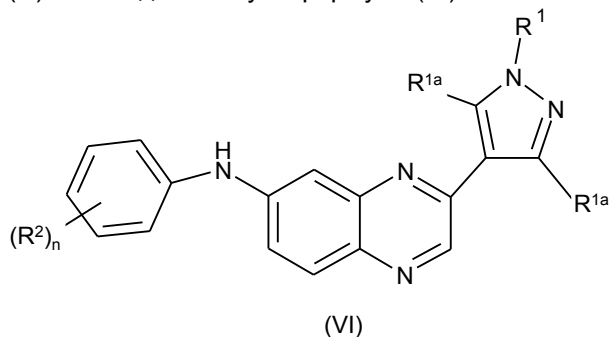
з проміжною сполукою формули  $W_{11}-R^{3b}$ , де  $R^{3b}$  являє собою необов'язково заміщений  $C_{2-6}$  алкіл, і  $W_{11}$  являє собою прийнятну групу, яка видаляється, в присутності прийнятої основи і прийнятного розчинника; або  
10 (viii) взаємодію сполуки формули (VIII'), де  $R^x$  і  $R^y$  являють собою  $C_{1-4}$  алкіл, і  $R^z$  являють собою  $C_{1-4}$  алкіл або феніл,



з прийнятною кислотою, в присутності прийнятного розчинника; або  
(viii) видалення захисту у сполуки формули (XXXXII)

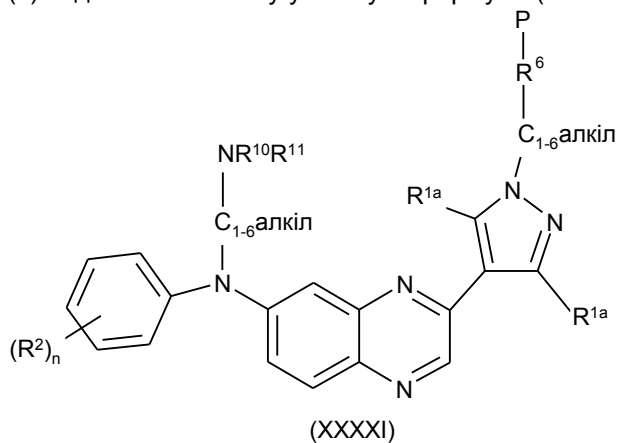


5 в присутності прийнятої основи і прийнятного розчинника; або  
(ix) взаємодію сполуки формули (VI)



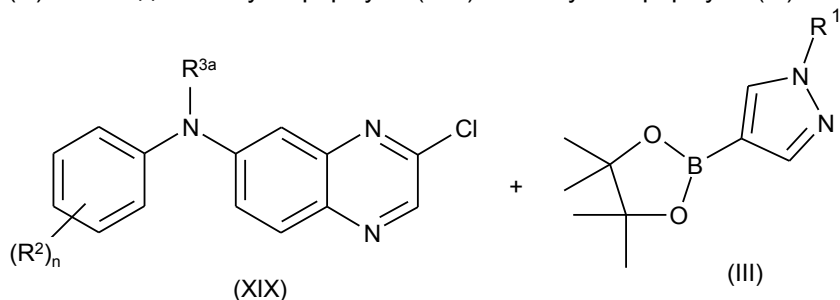
з ді(C₁-₆алкіл)вінілфосфонатом в присутності прийнятного каталізатора і прийнятного розчинника; або

10 (x) видалення захисту у сполуки формули (XXXXI)



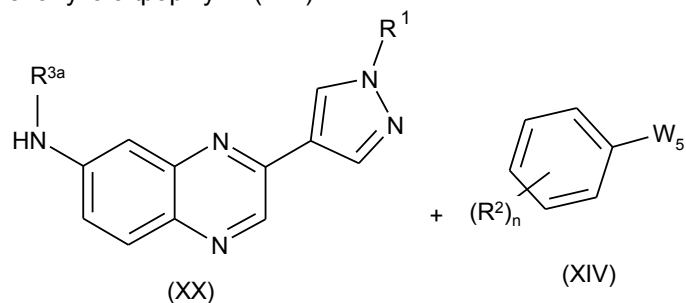
в присутності прийнятої основи і прийнятного розчинника; або

(xi) взаємодію сполуки формули (XIX) зі сполукою формули (III)



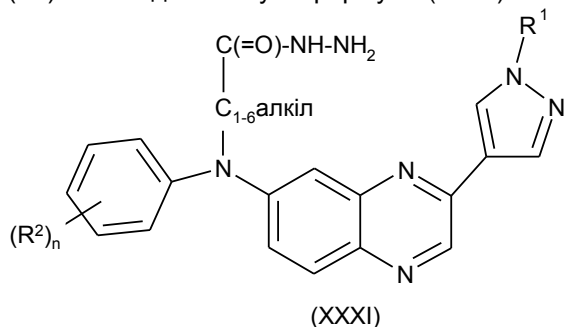
в присутності прийнятного каталізатора, прийнятного ліганду, прийнятої основи і прийнятного розчинника; або

5 (xii) взаємодію сполуки формули (XX), де R³ᵃ являє собою необов'язково заміщений C<sub>1-6</sub>алкіл, зі сполукою формули (XIV)



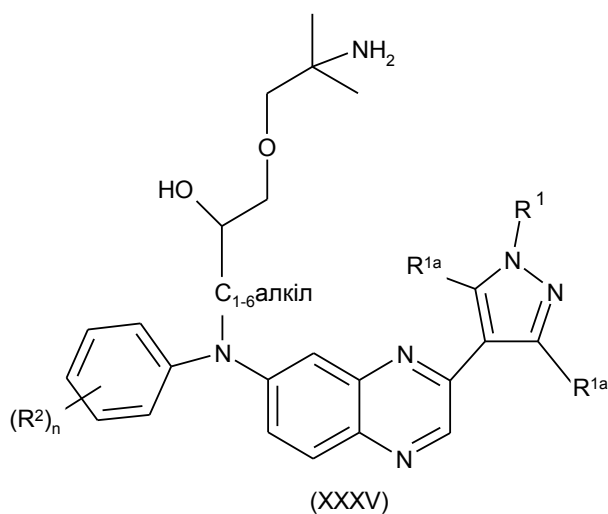
в присутності прийнятного каталізатора, прийнятного ліганду, прийнятої основи і прийнятного розчинника; або

10 (xiii) взаємодію сполуки формули (XXXI)



з W<sub>8</sub>-CN, де W<sub>8</sub> являє собою прийнятну групу, яка видаляється, в присутності прийнятої основи і прийнятного розчинника; або

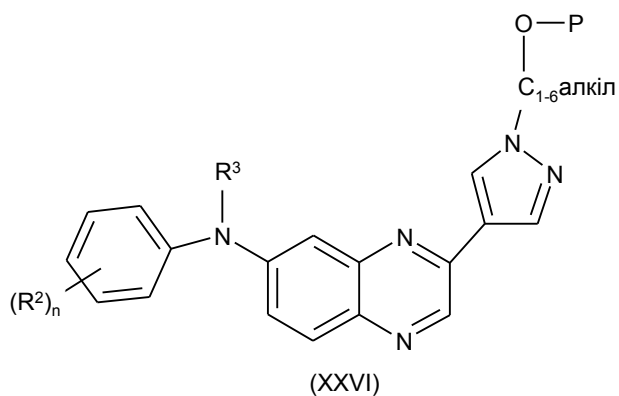
(xiv) взаємодію сполуки формули (XXXV)



15

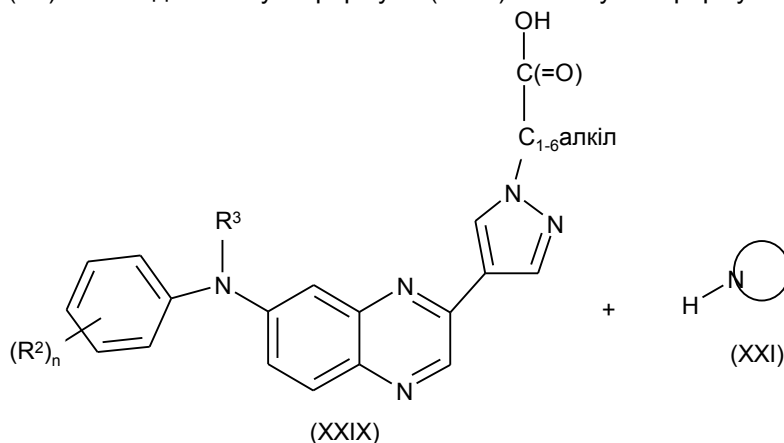
з прийнятною основою в присутності прийнятного розчинника; або

(xv) видалення захисту у сполуки формули (XXVI), де Р являє собою прийнятну захисну групу,



в присутності прийнятої кислоти або прийнятого агента десилілування і прийнятого розчинника; або

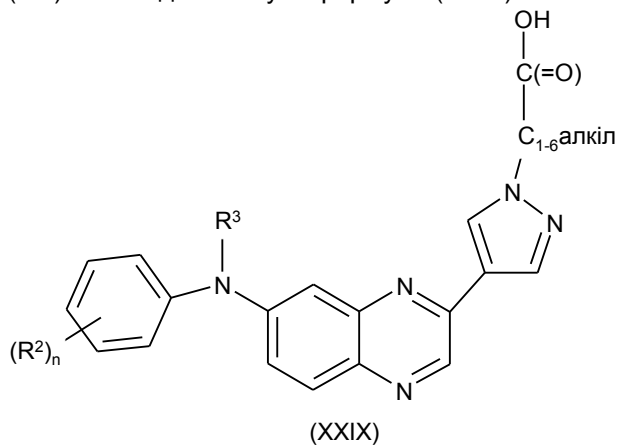
(xvi) взаємодію сполуки формули (XXIX) зі сполукою формули (XXI)



5

в присутності прийнятних агентів пептидного зв'язування; або

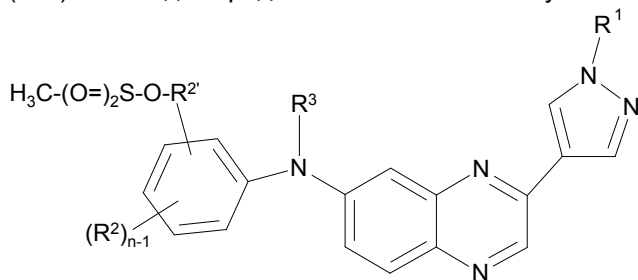
(xvii) взаємодію сполуки формули (XXIX)



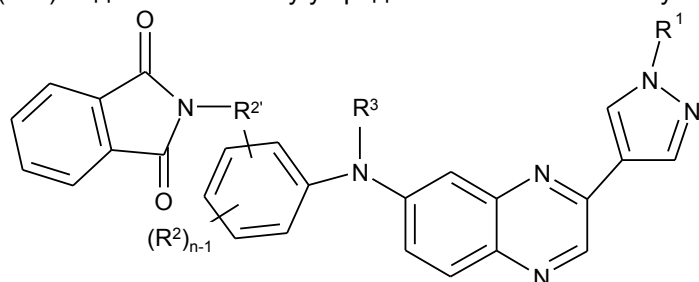
з  $\text{NHR}^4\text{R}^5$  в присутності прийнятних агентів пептидного зв'язування і прийнятої основи і прийнятого розчинника; або

10

(xviii) взаємодію представленої нижче сполуки



з  $\text{NHR}^7\text{R}^8$  в присутності прийнятної основи і прийнятного розчинника; або (xviii) видалення захисту у представленій нижче сполуки



в присутності гідразину моногідрату і прийнятного розчинника;

- 5 де  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^{1a}$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^{10}$  і  $n$  мають значення, визначені вище; і необов'язково потім перетворення однієї сполуки формули (I) в іншу сполуку формули (I).
25. Фармацевтична композиція, що містить сполуку формули (I) за будь-яким з пп. 1-19.
26. Сполука за будь-яким з пп. 1-19 для застосування в терапії.
27. Сполука за будь-яким з пп. 1-19 для застосування в профілактиці або лікуванні
- 10 захворювання або стану, опосередкованого FGFR-кіназою.
28. Сполука за будь-яким з пп. 1-19 для застосування в профілактиці або лікуванні раку.
29. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-19 для отримання лікарського засобу для профілактики або лікування захворювання або етапу, опосередкованого FGFR-кіназою.
30. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-19 для отримання лікарського засобу для
- 15 профілактики або лікування раку.
31. Застосування за п. 30, де рак вибирають з множинної мієломи, мієлопроліферативних розладів, ендометріального раку, раку передміхурової залози, раку сечового міхура, раку легені, раку яєчника, раку молочної залози, гастрального раку, колоректального раку і оральної сквамозноклітинної карциноми.
- 20 32. Застосування за п. 30, де рак вибирають з раку легені, зокрема NSCLC, сквамозноклітинної карциноми, раку печінки, раку нирки, раку молочної залози, раку прямої кишки, колоректального раку, раку передміхурової залози.
33. Застосування за п. 31, де рак являє собою множинну мієлому.
34. Застосування за п. 33, де рак являє собою позитивну множинну мієлому з t(4; 14)
- 25 транслокацією.
35. Застосування за п. 31, де рак являє собою рак сечового міхура.
36. Застосування за п. 35, де рак являє собою рак сечового міхура з FGFR3 хромосомною транслокацією.
37. Застосування за п. 35, де рак являє собою рак сечового міхура з FGFR3 точковою мутацією.
- 30 38. Застосування за п. 30, де рак являє собою пухлину з мутантом FGFR1, FGFR2, FGFR3 або FGFR4.
39. Застосування за п. 30, де рак являє собою пухлину з мутантом з набутими функціями FGFR2 або FGFR3.
40. Застосування за п. 30, де рак являє собою пухлину з надмірною експресією FGFR1.
- 35 41. Спосіб профілактики або лікування захворювання або стану, опосередкованого FGFR-кіназою, який включає введення суб'єкту, який потребує цього, сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1-19.
42. Сполука за будь-яким з пп. 1-19 для застосування в лікуванні раку, де вказана сполука використовується в комбінації з одним або декількома протираковими засобами.
- 40 43. Сполука за будь-яким з пп. 1-19 для застосування в лікуванні раку, де вказана сполука використовується в комбінації з одним або декількома протираковими засобами, і де один або декілька протиракових засобів включають інгібітор кінази.

---

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601