



УКРАЇНА

(19) UA (11) 81619 (13) C2

(51) МПК (2006)

C07D 491/113 (2006.01)

A61K 31/517

A61K 31/519

A61P 9/00

A61P 35/00

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 491/04 (2006.01)

C07D 519/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) ХІНАЗОЛІНОВІ СПОЛУКИ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ (ВАРІАНТИ), ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ

1

2

(21) 20040807063

(22) 28.01.2003

(24) 25.01.2008

(86) PCT/GB03/00343, 28.01.2003

(31) 02290242.3

(32) 01.02.2002

(33) EP

(72) ХЕННЕКУІН ЛОРАН ФРАНСУА АНДРЕ, FR/GB

(73) АСТРАЗЕНЕКА АБ

(56) WO 0047212 A, 17.08.2000

WO 0174360 A, 11.10.2001

WO 9935132 A, 15.07.1999

WO 9639145 A, 12.12.1996

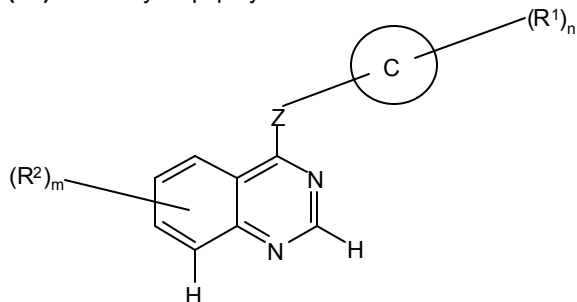
WO 9515758 A, 15.06.1995

WO 9703069 A, 30.01.1997

EP 0602851 A, 22.06.1994

EP 0837063 A, 22.04.1998

(57) 1. Сполука формули I:



, (I)

уякій:

кільце С являє собою 8, 9, 10, 12 або 13-членну біциклічну або трициклічну частину, яка може бути насиченою або ненасиченою, ароматичною або

неароматичною, і необов'язково може містити 1-3 гетероатоми, незалежно вибраних з О, N й S;

Z являє собою -O-, -NH- або -S-;

п являє собою 0, 1, 2, 3, 4 або 5;

m являє собою 0, 1, 2 або 3;

R² являє собою водень, гідроксид, галоген, ціано, нітро, трифторметил, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-алкокси, C₁-C₃-алкілсульфаніл, -NR³R⁴ (де R³ й R⁴, які можуть однаковими або різними, кожен являє собою водень або C₁-C₃-алкіл) або R⁵X¹- (де X¹ являє собою простий зв'язок, -O-, -CH₂-, -OC(O)-, -C(O)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁶C(O)-, -C(O)NR⁷-, -SO₂NR⁸-, -NR⁹SO₂- або -NR¹⁰- (де R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ й R¹⁰ кожен незалежно являє собою водень, C₁-C₃-алкіл або C₁-C₃-алкоксид C₂-C₃-алкіл), і R⁵ вибраний з однієї з наступних двадцяти двох груп:

1) водень, оксиданіл C₁-C₄-алкіл або C₁-C₅-алкіл, який може бути незаміщений або може бути заміщений однією або більше групами, вибраними з гідроксид, фтору, хлору, бромиду й аміно;

2) C₁-C₅-алкілX²C(O)R¹¹ (де X² являє собою -O- або -NR¹²- (де R¹² являє собою водень, C₁-C₃-алкіл або C₁-C₃-алкоксид C₂-C₃-алкіл) і R¹¹ являє собою C₁-C₃-алкіл, -NR¹³R¹⁴ або -OR¹⁵ (де R¹³, R¹⁴ й R¹⁵, які можуть бути однаковими або різними, кожен являє собою водень, C₁-C₅-алкіл або C₁-C₃-алкоксид C₂-C₃-алкіл));

3) C₁-C₅-алкілX³R¹⁶ (де X³ являє собою -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -OC(O)-, -NR¹⁷C(O)-, -C(O)NR¹⁸-, -SO₂NR¹⁹-, -NR²⁰SO₂- або -NR²¹- (де R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰ й R²¹ кожен незалежно являє собою водень, C₁-C₃-алкіл або C₁-C₃-алкоксид C₂-C₃-алкіл) і R¹⁶ являє собою водень, C₁-C₃-алкіл, циклопентил, циклогексил або 5-6-членну насичену

(13) C2

(11) 81619

(19) UA

гетероциклічну групу з 1-2 гетероатомами, незалежно вибраними з O, S й N, де C₁-C₃-алкільна група може нести 1 або 2 замісники, вибрані з оксо, гідрокси, галогену й C₁-C₄-алкокси, й де циклічна група може нести 1 або 2 замісники, вибрані з оксо, гідрокси, галогену, ціано, C₁-C₄-ціаноалкілу, C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-гідроксіалкілу, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-алкоксіC₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкілсульфонілC₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкоксикарбонілу, C₁-C₄-аміноалкілу, C₁-C₄-алкіламіно, ді(C₁-C₄-алкіл)аміно, C₁-C₄-алкіламіноC₁-C₄-алкілу, ді(C₁-C₄-алкіл)аміноC₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкіламіноC₁-C₄-алкокси, ді(C₁-C₄-алкіл)аміноC₁-C₄-алкокси й групи $-(O)-$ (C₁-C₄-алкіл)кільце D, (де f являє собою 0 або 1, g являє собою 0 або 1 і кільце D являє собою 5-6-членну насичену гетероциклічну групу з 1-2 гетероатомами, незалежно вибраними з O, S й N, де циклічна група може нести один або більше замісників, вибраних із C₁-C₄-алкілу));

4) C₁-C₅-алкілX⁴C₁-C₅-алкілX⁵R²² (де X⁴ й X⁵, які можуть бути однаковими або різними, кожен являє собою -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR²³C(O)-, -C(O)NR²⁴-, -SO₂NR²⁵-, -NR²⁶SO₂- або -NR²⁷- (де R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶ й R²⁷, кожен незалежно являє собою водень, C₁-C₃-алкіл або C₁-C₃-алкоксіC₂-C₃-алкіл) і R²² являє собою водень, C₁-C₃-алкіл або C₁-C₃-алкоксіC₂-C₃-алкіл);

5) R²⁸ (де R²⁸ являє собою 5-6-членну насичену гетероциклічну групу (зв'язану за допомогою атома вуглецю або азоту) з 1-2 гетероатомами, незалежно вибраними з O, S й N, де гетероциклічна група може нести 1 або 2 замісники, вибрані з оксо, гідрокси, галогену, ціано, C₁-C₄-ціаноалкілу, C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-гідроксіалкілу, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-алкоксіC₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкілсульфонілC₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкоксикарбонілу, C₁-C₄-аміноалкілу, C₁-C₄-алкіламіно, ді(C₁-C₄-алкіл)аміно, C₁-C₄-алкіламіноC₁-C₄-алкілу, ді(C₁-C₄-алкіл)аміноC₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкіламіноC₁-C₄-алкокси, ді(C₁-C₄-алкіл)аміноC₁-C₄-алкокси й групи $-(O)-$ (C₁-C₄-алкіл)кільце D, (де f являє собою 0 або 1, g являє собою 0 або 1 і кільце D являє собою 5-6-членну насичену гетероциклічну групу з 1-2 гетероатомами, незалежно вибраними з O, S й N, де циклічна група може нести один або більше замісників, вибраних із C₁-C₄-алкілу));

6) C₁-C₅-алкілR²⁸ (де R²⁸ має вказані значення);

7) C₂-C₅-алкенілR²⁸ (де R²⁸ має вказані значення);

8) C₂-C₅-алкінілR²⁸ (де R²⁸ має вказані значення);

9) R²⁹ (де R²⁹ являє собою піридонову групу, фенільну групу або 5-6-членну ароматичну гетероциклічну групу (зв'язану за допомогою атома вуглецю або азоту) з 1-3 гетероатомами, вибраними з O, N й S, де піридонова, фенільна або ароматична гетероциклічна група може нести аж до 5 замісників, вибраних з оксо, гідрокси, галогену, аміно, C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-гідроксіалкілу, C₁-C₄-аміноалкілу, C₁-C₄-алкіламіно, C₁-C₄-гідроксіалкокси, карбокси, трифторметилу, ціано, -C(O)NR³⁰R³¹, -NR³²C(O)R³³ (де R³⁰, R³¹, R³² й R³³, які можуть бути однаковими або різними, кожен являє собою водень, C₁-C₄-алкіл або C₁-C₃-алкоксіC₂-C₃-алкіл) і групи $-(O)-$ (C₁-C₄-

алкіл)кільце D (де f являє собою 0 або 1, g являє собою 0 або 1 і кільце D являє собою 5-6-членну насичену гетероциклічну групу з 1-2 гетероатомами, незалежно вибраними з O, S й N, де циклічна група може нести один або більше замісників, вибраних із C₁-C₄-алкілу));

10) C₁-C₅-алкілR²⁹ (де R²⁹ має вказані значення);

11) C₂-C₅-алкенілR²⁹ (де R²⁹ має вказані значення);

12) C₂-C₅-алкінілR²⁹ (де R²⁹ має вказані значення);

13) C₁-C₅-алкілX⁶R²⁹ (де X⁶ являє собою -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR³⁴C(O)-, -C(O)NR³⁵-, -SO₂NR³⁶-, -NR³⁷SO₂- або -NR³⁸- (де R³⁴, R³⁵, R³⁶, R³⁷ й R³⁸ кожен незалежно являє собою водень, C₁-C₃-алкіл або C₁-C₃-алкоксіC₂-C₃-алкіл) і R²⁹ має вказані значення);

14) C₂-C₅-алкенілX⁷R²⁹ (де X⁷ являє собою -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR³⁹C(O)-, -C(O)NR⁴⁰-, -SO₂NR⁴¹-, -NR⁴²SO₂- або -NR⁴³- (де R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴² й R⁴³ кожен незалежно являє собою водень, C₁-C₃-алкіл або C₁-C₃-алкоксіC₂-C₃-алкіл) і R²⁹ має вказані значення);

15) C₂-C₅-алкінілX⁸R²⁹ (де X⁸ являє собою -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁴⁴C(O)-, -C(O)NR⁴⁵-, -SO₂NR⁴⁶-, -NR⁴⁷SO₂- або -NR⁴⁸- (де R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶, R⁴⁷ й R⁴⁸ кожен незалежно являє собою водень, C₁-C₃-алкіл або C₁-C₃-алкоксіC₂-C₃-алкіл) і R²⁹ має вказані значення);

16) C₁-C₄-алкілX⁹C₁-C₄-алкілR²⁹ (де X⁹ являє собою -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁴⁹C(O)-, -C(O)NR⁵⁰-, -SO₂NR⁵¹-, -NR⁵²SO₂- або -NR⁵³- (де R⁴⁹, R⁵⁰, R⁵¹, R⁵² й R⁵³ кожен незалежно являє собою водень, C₁-C₃-алкіл або C₁-C₃-алкоксіC₂-C₃-алкіл) і R²⁹ має вказані значення);

17) C₁-C₄-алкілX⁹C₁-C₄-алкілR²⁸ (де X⁹ й R²⁸ мають вказані значення);

18) C₂-C₅-алкеніл, який може бути незаміщений або може бути заміщений однією або більше групами, вибраними з гідрокси, фтору, аміно, C₁-C₄-алкіламіно, N,N-ді(C₁-C₄-алкіл)аміно, аміносурьфонілу, N-C₁-C₄-алкіламіносурьфонілу й N,N-ді(C₁-C₄-алкіл)аміносурьфонілу;

19) C₂-C₅-алкініл, який може бути незаміщений або може бути заміщений однією або більше групами, вибраними з гідрокси, фтору, аміно, C₁-C₄-алкіламіно, N,N-ді(C₁-C₄-алкіл)аміно, аміносурьфонілу, N-C₁-C₄-алкіламіносурьфонілу й N,N-ді(C₁-C₄-алкіл)аміносурьфонілу;

20) C₂-C₅-алкенілX⁹C₁-C₄-алкілR²⁸ (де X⁹ й R²⁸ мають вказані значення);

21) C₂-C₅-алкінілX⁹C₁-C₄-алкілR²⁸ (де X⁹ й R²⁸ мають вказані значення); і

22) C₁-C₄-алкілR⁵⁴(C₁-C₄-алкіл)_q(X⁹)_rR⁵⁵ (де X⁹ має вказані значення, q являє собою 0 або 1, r являє собою 0 або 1, i R⁵⁴ й R⁵⁵ кожен незалежно вибраний з водню, C₁-C₃-алкілу, циклопентилу, циклогексилу й 5-6-членної насиченої гетероциклічної групи з 1-2 гетероатомами, незалежно вибраними з O, S й N, де C₁-C₃-алкільна група може нести 1 або 2 замісники, вибрані з оксо, гідрокси, галогену й C₁-C₄-алкокси й де циклічна група може нести 1 або 2 замісники, вибрані з оксо, гідрокси, галогену, ціано, C₁-C₄-ціаноалкілу, C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-гідроксіалкілу, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-алкоксіC₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-

алкілсульфонілC₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкоксикарбонілу, C₁-C₄-аміноалкілу, C₁-C₄-алкіламіно, ді(C₁-C₄-алкіл)аміно, C₁-C₄-алкіламіноC₁-C₄-алкілу, ді(C₁-C₄-алкіл)аміноC₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкіламіноC₁-C₄-алкокси, ді(C₁-C₄-алкіл)аміноC₁-C₄-алкокси й групи $-(O)-$ (C₁-C₄-алкіл)_{кільце D} (де f являє собою 0 або 1, g являє собою 0 або 1 і кільце D являє собою 5-6-членну насичену гетероциклічну групу з 1-2 гетероатомами, незалежно вибраними з O, S й N, де циклічна група може нести один або більше замісників, вибраних із C₁-C₄-алкілу), за умови, що R⁵⁴ не може являти собою водень);

і додатково де будь-яка C₁-C₅-алкільна, C₂-C₅-алкенільна або C₂-C₅-алкінільна група в R⁵¹, яка зв'язана з X¹, може нести один або декілька замісників, вибраними з гідрокси, галогену й аміно);

R¹ являє собою водень, оксо, галоген, гідрокси, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксиметил, C₁-C₄-алканоліл, C₁-C₄-галоалкіл, ціано, аміно, C₂-C₅-алкеніл, C₂-C₅-алкініл, C₁-C₃-алканолілокси, нітро, C₁-C₄-алканоліламіно, C₁-C₄-алкоксикарбоніл, C₁-C₄-алкілсульфаніл, C₁-C₄-алкілсульфініл, C₁-C₄-алкілсульфоніл, карбамоїл, N-C₁-C₄-алкілкарбамоїл, N,N-ді(C₁-C₄-алкіл)карбамоїл, аміносурфоніл, N-C₁-C₄-алкіламіносурфоніл, N,N-ді(C₁-C₄-алкіл)аміносурфоніл, N-(C₁-C₄-алкілсульфоніл)аміно, N-(C₁-C₄-алкілсульфоніл)-N-(C₁-C₄-алкіл)аміно, N,N-ді(C₁-C₄-алкілсульфоніл)аміно, C₃-C₇-алкіленовий ланцюг, з'єднаний із двома атомами вуглецю кільця C, C₁-C₄-алканоліламіноC₁-C₄-алкіл, карбокси або групу R⁵⁶X¹⁰ (де X¹⁰ являє собою простий зв'язок, -O-, -CH₂-, -OC(O)-, -C(O)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁵⁷C(O)-, -C(O)NR⁵⁸-, -SO₂NR⁵⁹-, -NR⁶⁰SO₂- або -NR⁶¹- (де R⁵⁷, R⁵⁸, R⁵⁹, R⁶⁰ й R⁶¹ кожен незалежно являє собою водень, C₁-C₃-алкіл або C₁-C₃-алкоксіC₂-C₃-алкіл) і R⁵⁶ вибраний з однієї з наступних двадцяти двох груп:

1) водень, оксиранилC₁-C₄-алкіл або C₁-C₅-алкіл, який може бути незаміщений або може бути заміщений однією або більше групами, вибраними з гідрокси, фтору, хлору, бромую аміно;

2) C₁-C₅-алкілX¹¹C(O)R⁶² (де X¹¹ являє собою -O- або -NR⁶³- (де R⁶³ являє собою водень, C₁-C₃-алкіл або C₁-C₃-алкоксіC₂-C₃-алкіл) і R⁶² являє собою C₁-C₃-алкіл, -NR⁶⁴R⁶⁵ або -OR⁶⁶ (де R⁶⁴, R⁶⁵ й R⁶⁶, які можуть бути однаковими або різними, кожен являє собою водень, C₁-C₅-алкіл або C₁-C₃-алкоксіC₂-C₃-алкіл));

3) C₁-C₅-алкілX¹²R⁶⁷ (де X¹² являє собою -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -OC(O)-, -NR⁶⁸C(O)-, -C(O)NR⁶⁹-, -SO₂NR⁷⁰-, -NR⁷¹SO₂- або -NR⁷²- (де R⁶⁸, R⁶⁹, R⁷⁰, R⁷¹ й R⁷² кожен незалежно являє собою водень, C₁-C₃-алкіл або C₁-C₃-алкоксіC₂-C₃-алкіл) і R⁶⁷ являє собою водень, C₁-C₃-алкіл, циклопентил, циклогексил або 5-6-членну насичену гетероциклічну групу з 1-2 гетероатомами, незалежно вибраними із O, S й N, де C₁-C₃-алкільна група може нести 1 або 2 замісники, вибрані з оксо, гідрокси, галогену й C₁-C₄-алкокси, й де циклічна група може нести 1 або 2 замісники, вибрані з оксо, гідрокси, галогену, ціано, C₁-C₄-ціаноалкілу, C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-гідроксіалкілу, C₁-

C₄-алкокси, C₁-C₄-алкоксіC₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкілсульфонілC₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкоксикарбонілу, C₁-C₄-аміноалкілу, C₁-C₄-алкіламіно, ді(C₁-C₄-алкіл)аміно, C₁-C₄-алкіламіноC₁-C₄-алкілу, ді(C₁-C₄-алкіл)аміноC₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкіламіноC₁-C₄-алкокси, ді(C₁-C₄-алкіл)аміноC₁-C₄-алкокси й групи $-(O)-$ (C₁-C₄-алкіл)_{кільце D} (де f являє собою 0 або 1, g являє собою 0 або 1 і кільце D являє собою 5-6-членну насичену гетероциклічну групу з 1-2 гетероатомами, незалежно вибраними із O, S й N, де циклічна група може нести один або більше замісників, вибраних із C₁-C₄-алкілу));

4) C₁-C₅-алкілX¹³C₁-C₅-алкілX¹⁴R⁷³ (де X¹³ й X¹⁴, які можуть бути однаковими або різними, кожен являє собою -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁷⁴C(O)-, -C(O)NR⁷⁵-, -SO₂NR⁷⁶-, -NR⁷⁷SO₂- або -NR⁷⁸- (де R⁷⁴, R⁷⁵, R⁷⁶, R⁷⁷ й R⁷⁸ кожен незалежно являє собою водень, C₁-C₃-алкіл або C₁-C₃-алкоксіC₂-C₃-алкіл) і R⁷³ являє собою водень, C₁-C₃-алкіл або C₁-C₃-алкоксіC₂-C₃-алкіл);

5) R⁷⁹ (де R⁷⁹ являє собою 5-6-членну насичену гетероциклічну групу (зв'язану за допомогою атома вуглецю або азоту) з 1-2 гетероатомами, незалежно вибраними з O, S й N, де гетероциклічна група може нести 1 або 2 замісники, вибрані з оксо, гідрокси, галогену, ціано, C₁-C₄-ціаноалкілу, C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-гідроксіалкілу, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-алкоксіC₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкілсульфонілC₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкоксикарбонілу, C₁-C₄-аміноалкілу, C₁-C₄-алкіламіно, ді(C₁-C₄-алкіл)аміно, C₁-C₄-алкіламіноC₁-C₄-алкілу, ді(C₁-C₄-алкіл)аміноC₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкіламіноC₁-C₄-алкокси, ді(C₁-C₄-алкіл)аміноC₁-C₄-алкокси й групи $-(O)-$ (C₁-C₄-алкіл)_{кільце D} (де f являє собою 0 або 1, g являє собою 0 або 1 і кільце D являє собою 5-6-членну насичену гетероциклічну групу з 1-2 гетероатомами, незалежно вибраними з O, S й N, де циклічна група може нести один або більше замісників, вибраних із C₁-C₄-алкілу));

6) C₁-C₅-алкілR⁷⁹ (де R⁷⁹ має вказані значення);

7) C₂-C₅-алкенілR⁷⁹ (де R⁷⁹ має вказані значення);

8) C₂-C₅-алкінілR⁷⁹ (де R⁷⁹ має вказані значення);

9) R⁸⁰ (де R⁸⁰ являє собою піридонову групу, фенільну групу або 5-6-членну ароматичну гетероциклічну групу (зв'язану за допомогою атома вуглецю або азоту) з 1-3 гетероатомами, вибраними з O, N й S, де піридонова, фенільна або ароматична гетероциклічна група може нести аж до 5 замісників, вибрані з оксо, гідрокси, галогену, аміно, C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-гідроксіалкілу, C₁-C₄-аміноалкілу, C₁-C₄-алкіламіно, C₁-C₄-гідроксіалкокси, карбокси, трифторметилу, ціано, -C(O)NR⁸¹R⁸², -NR⁸³C(O)R⁸⁴ (де R⁸¹, R⁸², R⁸³ й R⁸⁴, які можуть бути однаковими або різними, кожен являє собою водень, C₁-C₄-алкіл або C₁-C₃-алкоксіC₂-C₃-алкіл) і групи $-(O)-$ (C₁-C₄-алкіл)_{кільце D} (де f являє собою 0 або 1, g являє собою 0 або 1 і кільце D являє собою 5-6-членну насичену гетероциклічну групу з 1-2 гетероатомами, незалежно вибраними із O, S й N, де циклічна група може нести один або більше замісників, вибраних із C₁-C₄-алкілу));

10) C₁-C₅-алкілR⁸⁰ (де R⁸⁰ має вказані значення);

- 11) C₂-C₅-алкенілR⁸⁰ (де R⁸⁰ має вказані значення);
- 12) C₂-C₅-алкінілR⁸⁰ (де R⁸⁰ має вказані значення);
- 13) C₁-C₅-алкілX¹⁵R⁸⁰ (де X¹⁵ являє собою -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁸⁵C(O)-, -C(O)NR⁸⁶-, -SO₂NR⁸⁷-, -NR⁸⁸SO₂- або -NR⁸⁹- (де R⁸⁵, R⁸⁶, R⁸⁷, R⁸⁸ й R⁸⁹ кожен незалежно являє собою водень, C₁-C₃-алкіл або C₁-C₃-алкоксіC₂-C₃-алкіл) і R⁸⁰ має вказані значення);
- 14) C₂-C₅-алкенілX¹⁶R⁸⁰ (де X¹⁶ являє собою -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁹⁰C(O)-, -C(O)NR⁹¹-, -SO₂NR⁹²-, -NR⁹³SO₂- або -NR⁹⁴- (де R⁹⁰, R⁹¹, R⁹², R⁹³ й R⁹⁴ кожен незалежно являє собою водень, C₁-C₃-алкіл або C₁-C₃-алкоксіC₂-C₃-алкіл) і R⁸⁰ має вказані значення);
- 15) C₂-C₅-алкінілX¹⁷R⁸⁰ (де X¹⁷ являє собою -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁹⁵C(O)-, -C(O)NR⁹⁶-, -SO₂NR⁹⁷-, -NR⁹⁸SO₂- або -NR⁹⁹- (де R⁹⁵, R⁹⁶, R⁹⁷, R⁹⁸ й R⁹⁹ кожен незалежно являє собою водень, C₁-C₃-алкіл або C₁-C₃-алкоксіC₂-C₃-алкіл) і R⁸⁰ має вказані значення);
- 16) C₁-C₄-алкілX¹⁸C₁-C₄-алкілR⁸⁰ (де X¹⁸ являє собою -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR¹⁰⁰C(O)-, -C(O)NR¹⁰¹-, -SO₂NR¹⁰²-, -NR¹⁰³SO₂- або -NR¹⁰⁴- (де R¹⁰⁰, R¹⁰¹, R¹⁰², R¹⁰³ й R¹⁰⁴ кожен незалежно являє собою водень, C₁-C₃-алкіл або C₁-C₃-алкоксіC₂-C₃-алкіл) і R⁸⁰ має вказані значення);
- 17) C₁-C₄-алкілX¹⁸C₁-C₄-алкілR⁷⁹ (де X¹⁸ й R⁷⁹ мають вказані значення);
- 18) C₂-C₅-алкеніл, який може бути незаміщений або може бути заміщений однією або більше групами, вибраними з гідрокси, фтору, аміно, C₁-C₄-алкіламіно, N,N-ді(C₁-C₄-алкіл)аміно, аміносультонілу, N-C₁-C₄-алкіламіносультонілу й N,N-ді(C₁-C₄-алкіл)аміносультонілу;
- 19) C₂-C₅-алкініл, який може бути незаміщений або може бути заміщений однією або більше групами, вибраними з гідрокси, фтору, аміно, C₁-C₄-алкіламіно, N,N-ді(C₁-C₄-алкіл)аміно, аміносультонілу, N-C₁-C₄-алкіламіносультонілу й N,N-ді(C₁-C₄-алкіл)аміносультонілу;
- 20) C₂-C₅-алкенілX¹⁸C₁-C₄-алкілR⁷⁹ (де X¹⁸ й R⁷⁹ мають вказані значення);
- 21) C₂-C₅-алкінілX¹⁸C₁-C₄-алкілR⁷⁹ (де X¹⁸ й R⁷⁹ мають вказані значення);
- 22) C₁-C₄-алкілR¹⁰⁵(C₁-C₄-алкіл)_x(X¹⁸)_yR¹⁰⁶ (де X¹⁸ має вказані значення, x являє собою 0 або 1, y являє собою 0 або 1, i R¹⁰⁵ й R¹⁰⁶ кожен незалежно вибраний з водню, C₁-C₃-алкілу, циклопентилу, циклогексилу й 5-6-членної насиченої гетероциклічної групи з 1-2 гетероатомами, незалежно вибраними з O, S й N, де C₁-C₃-алкільна група може нести 1 або 2 замісники, вибрані з оксо, гідрокси, галогену й C₁-C₄-алкокси, й де циклічна група може нести 1 або 2 замісники, вибрані з оксо, гідрокси, галогену, ціано, C₁-C₄-ціаноалкілу, C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-гідроксіалкілу, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-алкоксіC₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкілсультонілуC₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкоксикарбонілу, C₁-C₄-аміноалкілу, C₁-C₄-алкіламіно, ді(C₁-C₄-алкіл)аміно, C₁-C₄-алкіламіноC₁-C₄-алкілу, ді(C₁-C₄-алкіл)аміноC₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкіламіноC₁-C₄-алкокси, ді(C₁-C₄-алкіл)аміноC₁-C₄-алкокси й групи -(O)-(C₁-C₄-алкіл)кільце D (де f являє собою 0 або 1, g являє собою 0 або 1 і кільце D являє собою 5-6-членну насичену або частково ненасичену гетероциклічну групу з 1-2 гетероатомами, незалежно вибраними із O, S й N, де циклічна група може нести один або більше замісників, вибраними із C₁-C₄-алкілу));
- 2) C₁-C₅-алкілW¹Q² (де W¹ являє собою -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -OC(O)-, -NQ³C(O)-, -C(O)NQ⁴-, -SO₂NQ⁵-, -NQ⁶SO₂- або -NQ⁷- (де Q³, Q⁴, Q⁵, Q⁶ й Q⁷ кожен незалежно являє собою водень, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-алкоксіC₂-C₃-алкіл, C₂-C₅-алкеніл, C₂-C₅-алкініл або C₁-C₄-галоалкіл) і Q² має вказані значення);
- 3) C₁-C₅-алкілQ² (де Q² має вказані значення);
- 4) C₂-C₅-алкенілQ² (де Q² має вказані значення);
- 5) C₂-C₅-алкінілQ² (де Q² має вказані значення);

собою 0 або 1 і кільце D являє собою 5-6-членну насичену гетероциклічну групу з 1-2 гетероатомами, незалежно вибраними із O, S й N, де циклічна група може нести один або більше замісників, вибраних із C₁-C₄-алкілу), за умови, що R¹⁰⁵ не може являти собою водень);

і додатково де будь-яка C₁-C₅-алкільна, C₂-C₅-алкенільна або C₂-C₅-алкінільна група в R⁵⁶X¹⁰-, яка зв'язана з X¹⁰, може нести один або декілька замісників, вибраними з гідрокси, галогену й аміно);

за умови, що один або більше R¹ та/або один або більше R² вибрані з однієї з наступних п'яти груп:

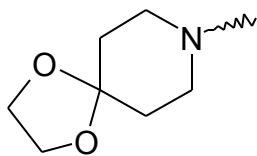
(i) Q¹X¹-,

де X¹ має вказані значення й Q¹ вибраний з однієї з наступних десяти груп:

- 1) Q² (де Q² являє собою 5-6-членну насичену або частково ненасичену гетероциклічну групу з 1-2 гетероатомами, незалежно вибраними із O, S й N, де гетероциклічна група має принаймні один замісник, вибраний з C₂-C₅-алкенілу, C₂-C₅-алкінілу, C₁-C₆-фторалкілу, C₁-C₆-алканолілу, аміноC₁-C₆-алканолілу, C₁-C₄-алкіламіноC₁-C₆-алканолілу, ді(C₁-C₄-алкіл)аміноC₁-C₆-алканолілу, C₁-C₆-фторалканолілу, карбамолілу, C₁-C₄-алкілкарбамолілу, ді(C₁-C₄-алкіл)карбамолілу, карбамоліC₁-C₆-алкілу, C₁-C₄-алкілкарбамоліC₁-C₆-алкілу, ді(C₁-C₄-алкіл)карбамоліC₁-C₆-алкілу, C₁-C₆-алкілсультонілу й C₁-C₆-фторалкілсультонілу й де гетероциклічна група необов'язково може мати 1 або 2 додаткових замісники, вибрані з C₂-C₅-алкенілу, C₂-C₅-алкінілу, C₁-C₆-фторалкілу, C₁-C₆-алканолілу, аміноC₁-C₆-алканолілу, C₁-C₄-алкіламіноC₁-C₆-алканолілу, ді(C₁-C₄-алкіл)аміноC₁-C₆-алканолілу, C₁-C₆-фторалканолілу, карбамолілу, C₁-C₄-алкілкарбамолілу, ді(C₁-C₄-алкіл)карбамолілу, карбамоліC₁-C₆-алкілу, C₁-C₄-алкілкарбамоліC₁-C₆-алкілу, ді(C₁-C₄-алкіл)карбамоліC₁-C₆-алкілу, C₁-C₆-алкілсультонілу, оксо, гідрокси, галогену, ціано, C₁-C₄-ціаноалкілу, C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-гідроксіалкілу, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-алкоксіC₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкілсультонілуC₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкоксикарбонілу, C₁-C₄-аміноалкілу, C₁-C₄-алкіламіно, ді(C₁-C₄-алкіл)аміно, C₁-C₄-алкіламіноC₁-C₄-алкілу, ді(C₁-C₄-алкіл)аміноC₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкіламіноC₁-C₄-алкокси, ді(C₁-C₄-алкіл)аміноC₁-C₄-алкокси й групи -(O)-(C₁-C₄-алкіл)кільце D (де f являє собою 0 або 1, g являє собою 0 або 1 і кільце D являє собою 5-6-членну насичену або частково ненасичену гетероциклічну групу з 1-2 гетероатомами, незалежно вибраними із O, S й N, де циклічна група може нести один або більше замісників, вибраними із C₁-C₄-алкілу));
- 2) C₁-C₅-алкілW¹Q² (де W¹ являє собою -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -OC(O)-, -NQ³C(O)-, -C(O)NQ⁴-, -SO₂NQ⁵-, -NQ⁶SO₂- або -NQ⁷- (де Q³, Q⁴, Q⁵, Q⁶ й Q⁷ кожен незалежно являє собою водень, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-алкоксіC₂-C₃-алкіл, C₂-C₅-алкеніл, C₂-C₅-алкініл або C₁-C₄-галоалкіл) і Q² має вказані значення);
- 3) C₁-C₅-алкілQ² (де Q² має вказані значення);
- 4) C₂-C₅-алкенілQ² (де Q² має вказані значення);
- 5) C₂-C₅-алкінілQ² (де Q² має вказані значення);

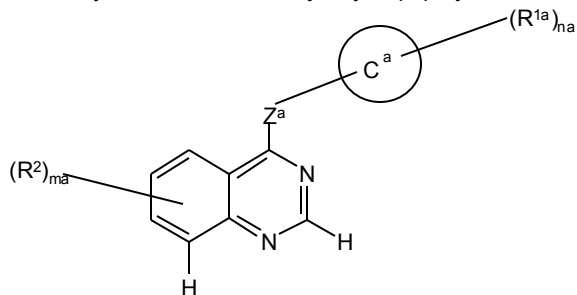
(v) $Q^{29}C_1-C_5$ -алкіль X^I -, $Q^{29}C_2-C_5$ -алкєніл X^I - або $Q^{29}C_2-C_5$ -алкїніл X^I -, де X^I має вказані значення, C_1-C_5 -алкїл, C_1-C_5 -алкєніл або C_1-C_5 -алкїніл, зв'язаний з X^I , може нести один або декілька

замісників, вибраними з гідрокси, галогену й аміно, й Q^{29} являє собою групу 1,4-діокса-8-азаспіро[4.5]дец-8-ил, яка може бути представлена формулою:



або R^1 може бути вибраний з будь-якої із груп, вказаних у винаході, і R^2 являє собою 6,7-метилендіокси або 6,7-етилендіокси; або її сіль.

2. Сполука відповідно до пункту 1 формули Ia:



, (Ia)

уякій:

кілеце C^a являє собою індоліл, індазоліл або азаіндоліл;

R^{1a} вибраний з оксо, гідрокси, C_1 - C_2 -алкоксиметилу, аміно, галогену, C_1 - C_3 -алкілу, C_1 - C_3 -алкокси, трифторметилу, ціано, нітро, C_1 - C_3 -алканолу,

(i) Q^1X^1 , де Q^1 й X^1 мають значення, вказані в пункті 1;

(ii) $Q^{15}W^3$, де Q^{15} й W^3 мають значення, вказані в пункті 1;

(iii) $Q^{21}W^4C_1$ - C_5 -алкіл X^1 -, де Q^{21} , W^4 й X^1 мають значення, вказані в пункті 1;

R^2 має значення, вказані в пункті 1;

m_a являє собою 0, 1, 2 або 3;

Z^a являє собою -O- або -S-;

n_a являє собою 0, 1 або 2;

за умови, що принаймні один R^2 вибраний з (i), (ii), (iii), (iv) або (v), як вказано в пункті 1 для значень R^2 , і/або R^{1a} вибраний з (i), (ii) і (iii), як вказано в п. 1,

або R^2 являє собою 6,7-метилендіокси або 6,7-етилендіокси;

або її сіль.

3. Сполука відповідно до пункту 2, де m_a являє собою 2.

4. Сполука відповідно до пункту 1 або пункту 2, де R^2 вибраний з однієї з п'яти груп:

(i) Q^1X^1 , де Q^1 й X^1 мають значення, вказані в пункті 1;

(ii) $Q^{15}W^3$, де Q^{15} й W^3 мають значення, вказані в пункті 1;

(iii) $Q^{21}W^4C_1$ - C_5 -алкіл X^1 -, де Q^{21} , W^4 й X^1 мають значення, вказані в пункті 1;

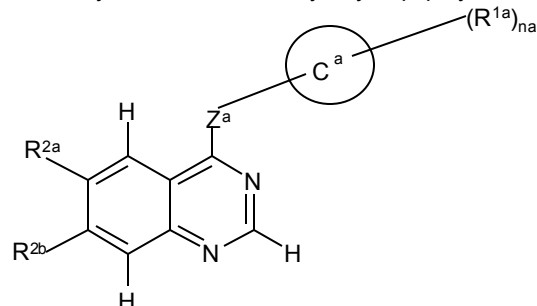
(iv) $Q^{28}C_1$ - C_5 -алкіл X^1 -, $Q^{28}C_2$ - C_5 -алкеніл X^1 - або $Q^{28}C_2$ - C_5 -алкініл X^1 -, де Q^{28} й X^1 мають значення, вказані в пункті 1;

(v) $Q^{29}C_1$ - C_5 -алкіл X^1 -, $Q^{29}C_2$ - C_5 -алкеніл X^1 - або $Q^{29}C_2$ - C_5 -алкініл X^1 -, де Q^{29} й X^1 мають значення, вказані в пункті 1;

(v) $Q^{29}C_1$ - C_5 -алкіл X^1 -, $Q^{29}C_2$ - C_5 -алкеніл X^1 - або $Q^{29}C_2$ - C_5 -алкініл X^1 -, де Q^{29} й X^1 мають значення, вказані в пункті 1;

і/або R^2 являє собою метокси, або R^2 являє собою 6,7-метилендіокси або 6,7-етилендіокси.

5. Сполука відповідно до пункту 1 формули II:



(II)

уякій:

кілеце C^a являє собою індоліл, індазоліл або азаіндоліл;

R^{1a} вибраний з оксо, гідрокси, C_1 - C_2 -алкоксиметилу, аміно, галогену, C_1 - C_3 -алкілу, C_1 - C_3 -алкокси, трифторметилу, ціано, нітро, C_1 - C_3 -алканолу,

(i) Q^1X^1 , де Q^1 й X^1 мають значення, вказані в пункті 1;

(ii) $Q^{15}W^3$, де Q^{15} й W^3 мають значення, вказані в пункті 1;

(iii) $Q^{21}W^4C_1$ - C_5 -алкіл X^1 -, де Q^{21} , W^4 й X^1 мають значення, вказані в пункті 1;

R^{2a} й R^{2b} , кожен незалежно вибраний з водню, гідрокси, галогену, ціано, нітро, трифторметилу, C_1 - C_3 -алкілу, C_1 - C_3 -алкокси, C_1 - C_3 -алкілсульфанілу, -NR^{3a4a} (де R^{3a} й R^{4a} , які можуть

бути однакови або різними, кожен являє собою водень або C_1 - C_3 -алкіл),

(i) Q^1X^1 , де Q^1 й X^1 мають значення, вказані в пункті 1;

(ii) $Q^{15}W^3$, де Q^{15} й W^3 мають значення, вказані в пункті 1;

(iii) $Q^{21}W^4C_1$ - C_5 -алкіл X^1 -, де Q^{21} , W^4 й X^1 мають значення, вказані в пункті 1;

(iv) $Q^{28}C_1$ - C_5 -алкіл X^1 -, $Q^{28}C_2$ - C_5 -алкеніл X^1 - або $Q^{28}C_2$ - C_5 -алкініл X^1 -, де Q^{28} й X^1 мають значення, вказані в пункті 1, або

(v) $Q^{29}C_1$ - C_5 -алкіл X^1 -, $Q^{29}C_2$ - C_5 -алкеніл X^1 - або $Q^{29}C_2$ - C_5 -алкініл X^1 -, де Q^{29} й X^1 мають значення, вказані в пункті 1,

або R^{2a} й R^{2b} разом утворюють 6,7-метилендіокси або 6,7-етилендіокси;

Z^a являє собою -O- або -S-;

n_a являє собою 0, 1 або 2;

за умови, що принаймні один з R^{2a} й R^{2b} вибраний з (i), (ii), (iii), (iv) або (v), вказаних у винаході, і/або R^{1a} вибраний з (i), (ii) і (iii), вказаних у винаході, або

R^{2a} й R^{2b} разом утворюють 6,7-метилендіокси або 6,7-етилендіокси;

або її сіль.

6. Сполука відповідно до пункту 5, де R^{1a} являє собою фтор або метил.

7. Сполука відповідно до пункту 5 або пункту 6, де Z^a являє собою -O-.

8. Сполука відповідно до будь-якого з пунктів 5, 6 й 7, де R^{2a} являє собою метокси й R^{2b} вибраний з однієї з наступних п'яти груп:

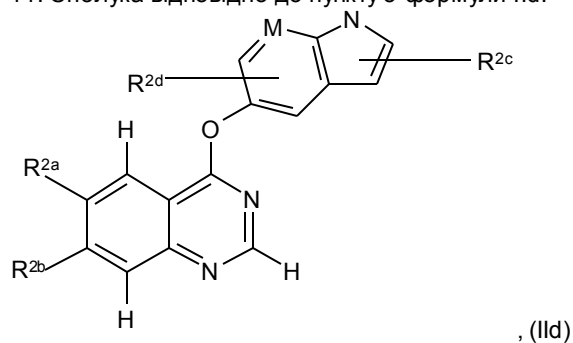
- (i) Q^1X^1 , де Q^1 й X^1 мають значення, вказані в пункті 1;
- (ii) $Q^{15}W^3$, де Q^{15} й W^3 мають значення, вказані в пункті 1;
- (iii) $Q^{21}W^4C_1-C_5$ -алкіл X^1 -, де Q^{21} , W^4 й X^1 мають значення, вказані в пункті 1;
- (iv) $Q^{28}C_1-C_5$ -алкіл X^1 -, $Q^{28}C_2-C_5$ -алкеніл X^1 - або $Q^{28}C_2-C_5$ -алкініл X^1 -, де Q^{28} й X^1 мають значення, вказані в пункті 1;
- (v) $Q^{29}C_1-C_5$ -алкіл X^1 -, $Q^{29}C_2-C_5$ -алкеніл X^1 - або $Q^{29}C_2-C_5$ -алкініл X^1 -, де Q^{29} й X^1 мають значення, вказані в пункті 1.

9. Сполука відповідно до будь-якого з пунктів 5, 6 й 7, де R^{2b} являє собою метокси й R^{2a} вибраний з однієї з наступних п'яти груп:

- (i) Q^1X^1 , де Q^1 й X^1 мають значення, вказані в пункті 1;
- (ii) $Q^{15}W^3$, де Q^{15} й W^3 мають значення, вказані в пункті 1;
- (iii) $Q^{21}W^4C_1-C_5$ -алкіл X^1 -, де Q^{21} , W^4 й X^1 мають значення, вказані в пункті 1;
- (iv) $Q^{28}C_1-C_5$ -алкіл X^1 -, $Q^{28}C_2-C_5$ -алкеніл X^1 - або $Q^{28}C_2-C_5$ -алкініл X^1 -, де Q^{28} й X^1 мають значення, вказані в пункті 1;
- (v) $Q^{29}C_1-C_5$ -алкіл X^1 -, $Q^{29}C_2-C_5$ -алкеніл X^1 - або $Q^{29}C_2-C_5$ -алкініл X^1 -, де Q^{29} й X^1 мають значення, вказані в пункті 1.

10. Сполука відповідно до будь-якого з пунктів 2-8, де кільце C^a являє собою індол-5-іл, індол-6-іл, 7-азаіндол-5-іл, індазол-5-іл або індазол-6-іл.

11. Сполука відповідно до пункту 5 формули II d:



у якій:

M являє собою $-CH-$ або $-N-$;

R^{2c} зв'язаний з атомом вуглецю 5-членного кільця й вибраний з водню й метилу;

R^{2d} зв'язаний з атомом вуглецю 6-членного кільця й вибраний з водню й фтору;

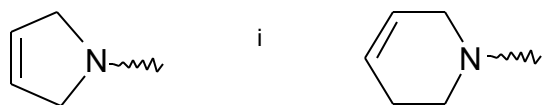
один з R^{2a} й R^{2b} являє собою метокси, а інший являє собою Q^1X^1 , де X^1 має значення, вказані в пункті 1, і Q^1 вибраний з однієї з наступних десяти груп:

1) Q^2 (де Q^2 являє собою гетероциклічну групу, вибрану з піролідинілу, піперидинілу, піперазинілу,



де гетероциклічна група має принаймні один замісник, вибраний з C_2-C_5 -алкенілу, C_2-C_5 -

алкінілу, C_1-C_4 -фторалкілу, C_1-C_4 -алканолілу, аміно C_1-C_6 -алканолілу, C_1-C_4 -алкіламіно C_1-C_6 -алканолілу, ді(C_1-C_4 -алкіл)аміно C_1-C_6 -алканолілу, C_1-C_4 -фторалканолілу, карбамоїлу, C_1-C_4 -алкілкарбамоїлу, ді(C_1-C_4 -алкіл)карбамоїлу, карбамоїл C_1-C_6 -алкілу, C_1-C_4 -алкілкарбамоїл C_1-C_6 -алкілу, ді(C_1-C_4 -алкіл)карбамоїл C_1-C_6 -алкілу, C_1-C_4 -алкілсульфонілу й C_1-C_4 -фторалкілсульфонілу, й де гетероциклічна група необов'язково може мати 1 або 2 додаткових замісники, вибраних з C_2-C_5 -алкенілу, C_2-C_5 -алкінілу, C_1-C_4 -фторалкілу, C_1-C_4 -алканолілу, аміно C_1-C_6 -алканолілу, C_1-C_4 -алкіламіно C_1-C_6 -алканолілу, ді(C_1-C_4 -алкіл)аміно C_1-C_6 -алканолілу, C_1-C_4 -фторалканолілу, карбамоїлу, C_1-C_4 -алкілкарбамоїлу, ді(C_1-C_4 -алкіл)карбамоїлу, карбамоїл C_1-C_6 -алкілу, C_1-C_4 -алкілкарбамоїл C_1-C_6 -алкілу, ді(C_1-C_4 -алкіл)карбамоїл C_1-C_6 -алкілу, C_1-C_4 -алкілсульфонілу, C_1-C_4 -фторалкілсульфонілу, оксо, гідрокси, галогену, ціано, C_1-C_4 -ціаноалкілу, C_1-C_4 -алкілу, C_1-C_4 -гідроксіалкілу, C_1-C_4 -алкокси, C_1-C_4 -алкоксі C_1-C_4 -алкілу, C_1-C_4 -алкілсульфоніл C_1-C_4 -алкілу, C_1-C_4 -алкоксикарбонілу, C_1-C_4 -аміноалкілу, C_1-C_4 -алкіламіно, ді(C_1-C_4 -алкіл)аміно, C_1-C_4 -алкіламіно C_1-C_4 -алкілу, ді(C_1-C_4 -алкіл)аміно C_1-C_4 -алкілу, C_1-C_4 -алкіламіно C_1-C_4 -алкокси, ді(C_1-C_4 -алкіл)аміно C_1-C_4 -алкокси й групи $-(-O-)_j(C_1-C_4$ -алкіл) $_k$ кільце D (де f являє собою 0 або 1, g являє собою 0 або 1 і кільце D вибране з піролідинілу, піперидинілу, піперазинілу,



де гетероциклічна група може нести один або декілька замісників, вибраних із C_1-C_4 -алкілу);

2) C_1-C_5 -алкіл W^1Q^2 (де W^1 являє собою $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-OC(O)-$, $-NQ^3C(O)-$, $-C(O)NQ^4-$, $-SO_2NQ^5-$, $-NQ^6SO_2-$ або $-NQ^7-$ (де Q^3 , Q^4 , Q^5 , Q^6 й Q^7 кожен незалежно являє собою водень, C_1-C_2 -алкіл, C_1-C_2 -алкоксі C_2-C_3 -алкіл, C_2-C_5 -алкеніл, C_2-C_5 -алкініл або C_1-C_4 -галоалкіл) і Q^2 має вказані значення;

3) C_1-C_5 -алкіл Q^2 (де Q^2 має вказані значення);

4) C_2-C_5 -алкеніл Q^2 (де Q^2 має вказані значення);

5) C_2-C_5 -алкініл Q^2 (де Q^2 має вказані значення);

6) C_1-C_4 -алкіл $W^2C_1-C_4$ -алкіл Q^2 (де W^2 являє собою $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NQ^8C(O)-$, $-C(O)NQ^9-$, $-SO_2NQ^{10}-$, $-NQ^{11}SO_2-$ або $-NQ^{12}-$ (де Q^8 , Q^9 , Q^{10} , Q^{11} й Q^{12} кожен незалежно являє собою водень, C_1-C_3 -алкіл, C_1-C_3 -алкоксі C_2-C_3 -алкіл, C_2-C_5 -алкеніл, C_2-C_5 -алкініл або C_1-C_4 -галоалкіл) і Q^2 має вказані значення);

7) C_2-C_5 -алкеніл $W^2C_1-C_4$ -алкіл Q^2 (де W^2 й Q^2 мають вказані значення);

8) C_2-C_5 -алкініл $W^2C_1-C_4$ -алкіл Q^2 (де W^2 й Q^2 мають вказані значення);

9) C_1-C_4 -алкіл $Q^{13}(C_1-C_4$ -алкіл) $_j(W^2)_kQ^{14}$ (де W^2 має вказані значення, j являє собою 0 або 1, k являє собою 0 або 1, і Q^{13} й Q^{14} кожен незалежно вибраний з піролідинілу, піперидинілу, піперазинілу,



де гетероциклічна група може нести 1, 2 або 3 замісники, вибрані з C₂-C₅-алкенілу, C₂-C₅-алкінілу, C₁-C₄-фторалкілу, C₁-C₄-алканолу, аміноC₁-C₆-алканолу, C₁-C₄-алкіламіноC₁-C₆-алканолу, ді(C₁-C₄-алкіл)аміноC₁-C₆-алканолу, C₁-C₄-фторалканолу, карбамоїлу, C₁-C₄-алкілкарбамоїлу, ді(C₁-C₄-алкіл)карбамоїлу, карбамоїлC₁-C₆-алкілу, C₁-C₄-алкілкарбамоїлC₁-C₆-алкілу, ді(C₁-C₄-алкіл)карбамоїлC₁-C₆-алкілу, C₁-C₄-алкілсульфонілу, C₁-C₄-фторалкілсульфонілу, оксо, гідрокси, галогену, ціано, C₁-C₄-ціаноалкілу, C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-гідроксіалкілу, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-алкоксіC₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкілсульфонілC₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкоксикарбонілу, C₁-C₄-аміноалкілу, C₁-C₄-алкіламіно, ді(C₁-C₄-алкіл)аміно, C₁-C₄-алкіламіноC₁-C₄-алкілу, ді(C₁-C₄-алкіл)аміноC₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкіламіноC₁-C₄-алкокси, ді(C₁-C₄-алкіл)аміноC₁-C₄-алкокси й групи $-(O-)(C_1-C_4-alkyl)_n$ кільце D (де f являє собою 0 або 1, g являє собою 0 або 1 і кільце D вибране з піролідинілу, піперидинілу, піперазинілу,



де гетероциклічна група може нести один або декілька замісників, вибраних із C₁-C₄-алкілу, за умови, що принаймні один з Q¹³ й Q¹⁴ несе принаймні один замісник, вибраний з C₂-C₅-алкенілу, C₂-C₅-алкінілу, C₁-C₄-фторалкілу, C₁-C₄-алканолу, аміноC₁-C₆-алканолу, C₁-C₄-алкіламіноC₁-C₆-алканолу, ді(C₁-C₄-алкіл)аміноC₁-C₆-алканолу, C₁-C₄-фторалканолу, карбамоїлу, C₁-C₄-алкілкарбамоїлу, ді(C₁-C₄-алкіл)карбамоїлу, карбамоїлC₁-C₆-алкілу, C₁-C₄-алкілкарбамоїлу, ді(C₁-C₄-алкіл)карбамоїлу, C₁-C₄-алкілсульфонілу й C₁-C₄-фторалкілсульфонілу); i 10) C₁-C₄-алкілQ¹³C₁-C₄-алканолQ¹⁴ⁿ, де Q¹³ має вказані значення й Q¹⁴ⁿ вибраний з піролідинілу, піперидинілу, піперазинілу,



де Q¹⁴ⁿ зв'язаний із C₁-C₆-алканолу за допомогою атома азоту; i додатково де будь-яка C₁-C₅-алкільна, C₂-C₅-алкенільна або C₂-C₅-алкінільна група в Q¹X¹-, яка зв'язана з X¹, може нести один або декілька замісників, вибраними з гідрокси, галогену й аміно; або її сіль.

12. Сполука відповідно до пункту 11, де один з R^{2a} й R^{2b} являє собою метокси, а інший являє собою Q¹X¹, де X¹ являє собою -O- і Q¹ вибраний з однієї з наступних чотирьох груп:

1) Q² (де Q² являє собою гетероциклічну групу, вибрану з піролідинілу, піперидинілу, піперазинілу,



де гетероциклічна група має один замісник, вибраний з C₂-C₅-алкенілу, C₂-C₅-алкінілу, C₁-C₄-алканолу, аміноC₁-C₆-алканолу, C₁-C₄-алкіламіноC₁-C₆-алканолу, ді(C₁-C₄-алкіл)аміноC₁-C₆-алканолу, C₁-C₆-фторалканолу, карбамоїлу, C₁-C₄-алкілкарбамоїлу, ді(C₁-C₄-алкіл)карбамоїлу, карбамоїлC₁-C₆-алкілу, C₁-C₄-алкілкарбамоїлC₁-C₆-алкілу, ді(C₁-C₄-алкіл)карбамоїлC₁-C₆-алкілу, C₁-C₄-алкілсульфонілу й C₁-C₄-фторалкілсульфонілу; 2) C₁-C₅-алкілQ² (де Q² має вказані значення); 3) C₁-C₄-алкілW²C₁-C₄-алкілQ² (де W² має значення, вказані в пункті 11, і Q² має вказані значення); 4) C₁-C₄-алкілQ¹³(C₁-C₄-алкіл)_j(W²)_kQ¹⁴ (де W² має значення, вказані в пункті 11, j являє собою 0 або 1, k являє собою 0 або 1, i Q¹³ й Q¹⁴ кожен незалежно вибраний з піролідинілу, піперидинілу, піперазинілу,

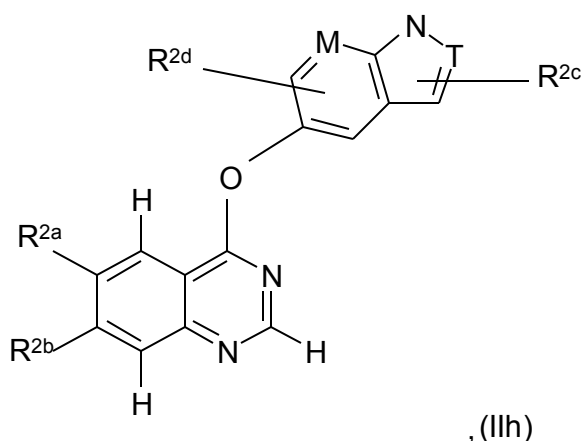


де гетероциклічна група може нести 1, 2 або 3 замісники, вибрані з C₂-C₅-алкенілу, C₂-C₅-алкінілу, C₁-C₄-алканолу, аміноC₁-C₆-алканолу, C₁-C₄-алкіламіноC₁-C₆-алканолу, ді(C₁-C₄-алкіл)аміноC₁-C₆-алканолу, C₁-C₆-фторалканолу, карбамоїлу, C₁-C₄-алкілкарбамоїлу, ді(C₁-C₄-алкіл)карбамоїлу, карбамоїлC₁-C₆-алкілу, C₁-C₄-алкілкарбамоїлC₁-C₆-алкілу, ді(C₁-C₄-алкіл)карбамоїлC₁-C₆-алкілу, C₁-C₄-алкілсульфонілу, C₁-C₄-фторалкілсульфонілу, оксо, гідрокси, галогену, ціано, C₁-C₄-ціаноалкілу, C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-гідроксіалкілу, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-алкоксіC₁-C₄-алкілу,

за умови, що принаймні один з Q¹³ й Q¹⁴ несе принаймні один замісник, вибраний з C₂-C₅-алкенілу, C₂-C₅-алкінілу, C₁-C₄-алканолу, аміноC₁-C₆-алканолу, C₁-C₄-алкіламіноC₁-C₆-алканолу, ді(C₁-C₄-алкіл)аміноC₁-C₆-алканолу, C₁-C₆-фторалканолу, карбамоїлу, C₁-C₄-алкілкарбамоїлу, ді(C₁-C₄-алкіл)карбамоїлу, карбамоїлC₁-C₆-алкілу, C₁-C₄-алкілкарбамоїлC₁-C₆-алкілу, ді(C₁-C₄-алкіл)карбамоїлC₁-C₆-алкілу, C₁-C₄-алкілсульфонілу й C₁-C₄-фторалкілсульфонілу);

i додатково де будь-яка C₁-C₅-алкільна група в Q¹X¹-, яка зв'язана з X¹, може нести один або декілька замісників, вибраними з гідрокси, галогену й аміно.

13. Сполука відповідно до пункту 5 формули IIIh:



уякій:

М й Т кожен незалежно являє собою атом вуглецю або атом азоту, за умови, що М й Т обидва не можуть являти собою атоми азоту;
 R^{2c} зв'язаний з атомом вуглецю 5-членного кільця й вибраний з водню й метилу;
 R^{2d} зв'язаний з атомом вуглецю 6-членного кільця й вибраний з водню й фтору;
або R^{2a} й R^{2b} утворюють 6,7-метилендіокси або один з R^{2a} й R^{2b} являє собою метокси, а інший вибраний з однієї з наступних чотирьох груп:

(а) Q^1X^1 -,

де X^1 являє собою -О- і Q^1 вибраний з однієї з наступних трьох груп:

1) Q^2 (де Q^2 являє собою гетероциклічну групу, вибрану з піролідинілу, піперидинілу й піперазинілу, де гетероциклічна група має один замісник, вибраний з C_2 - C_5 -алкенілу, C_2 - C_5 -алкінілу, C_1 - C_6 -фторалкілу, C_1 - C_6 -алканолілу, аміно C_1 - C_6 -алканолілу, C_1 - C_4 -алкіламіно C_1 - C_6 -алканолілу, ді(C_1 - C_4 -алкіл)аміно C_1 - C_6 -алканолілу, карбамоїлу, C_1 - C_4 -алкілкарбамоїлу, ді(C_1 - C_4 -алкіл)карбамоїлу, карбамоїл C_1 - C_6 -алкілу, C_1 - C_4 -алкілкарбамоїл C_1 - C_6 -алкілу, ді(C_1 - C_4 -алкіл)карбамоїл C_1 - C_6 -алкілу й C_1 - C_6 -алкілсульфонілу;

2) C_1 - C_5 -алкіл Q^2 (де Q^2 має вказані значення); і

3) C_1 - C_4 -алкіл W^2C_1 - C_4 -алкіл Q^2 (де W^2 являє собою -О- і Q^2 має вказані значення);

і додатково де будь-яка C_1 - C_5 -алкільна група в Q^1X^1 -, яка зв'язана з X^1 , може нести один або декілька замісників, вибраними з гідроксидів);

(b) $Q^{21}W^4C_1$ - C_5 -алкіл X^1 -, (де X^1 являє собою -О-, W^4 являє собою NQ^{26} (де Q^{26} являє собою водень або C_1 - C_3 -алкіл) і Q^{21} являє собою C_2 - C_5 -алкініл);

(c) $Q^{28}C_1$ - C_5 -алкіл X^1 -, де X^1 являє собою -О- і Q^{28} являє собою імідазолідинільну групу, яка має два оксозамісники й одну C_1 - C_6 -алкільну групу, де C_1 - C_6 -алкільна група несе гідроксизамісник біля атома вуглецю, який зв'язаний з імідазолідинільною групою; і

(d) $Q^{29}C_1$ - C_5 -алкіл X^1 -, де X^1 являє собою -О- і Q^{29} являє собою групу 1,4-діокса-8-азаспіро[4.5]дец-8-ил;

або її сіль.

14. Сполука відповідно до пункту 1, вибрана з:

4-(7-азаіндол-5-ілокси)-7-метокси-6-(3-(4-метилсульфонілпіперазин-1-іл)пропокси)хіназоліну,
6-(3-(4-ацетилпіперазин-1-іл)пропокси)-4-(7-азаіндол-5-ілокси)-7-метоксихіназоліну,
4-[(4-фтор-2-метил-1*H*-індол-5-іл)окси]-7-[(2*S*)-1-ізобутирилпіролідін-2-іл]метокси}-6-метоксихіназоліну,
4-(7-азаіндол-5-ілокси)-6-метокси-7-[3-(4-карбамоїлпіперазин-1-іл)пропокси]хіназоліну,
6-[2-(4-ацетилпіперазин-1-іл)етокси]-4-[(4-фтор-1*H*-індол-5-іл)окси]-7-метоксихіназоліну,
6-[(1-ацетилпіперидин-4-іл)метокси]-4-[(4-фтор-1*H*-індол-5-іл)окси]-7-метоксихіназоліну,
7-[2-(4-ацетилпіперазин-1-іл)етокси]-4-(7-азаіндол-5-ілокси)-6-метоксихіназоліну,
4-(7-азаіндол-5-ілокси)-7-[3-(4-карбамоїлметил)піперазин-1-іл)пропокси]-6-метоксихіназоліну,
4-(7-азаіндол-5-ілокси)-7-{2-[4-(2-фторетил)піперазин-1-іл]етокси}-6-метоксихіназоліну,
4-(7-азаіндол-5-ілокси)-6-метокси-7-[3-(4-проп-2-ін-1-ілпіперазин-1-іл)пропокси]хіназоліну,
7-[1-(*N,N*-диметиламіноацетил)піперидин-4-ілметокси]-4-[(4-фтор-2-метил-1*H*-індол-5-ілокси)-6-метоксихіназоліну,
і їх солей.

15. Сполука відповідно до пункту 1, вибрана з:

6-(3-(4-ацетилпіперазин-1-іл)пропокси)-4-(4-фтор-2-метиліндол-5-ілокси)-7-метоксихіназоліну,
7-(3-(4-ацетилпіперазин-1-іл)пропокси)-4-(7-азаіндол-5-ілокси)-6-метоксихіназоліну,
4-(7-азаіндол-5-ілокси)-6-метокси-7-(3-(4-метилсульфонілпіперазин-1-іл)пропокси)хіназоліну,
4-(7-азаіндол-5-ілокси)-6-метокси-7-[2-(*N*-метил-*N*-проп-2-ін-1-іламіно)етокси]хіназоліну,
4-(4-фтор-2-метиліндол-5-ілокси)-7-метокси-6-(3-(4-метилсульфонілпіперазин-1-іл)пропокси)хіназоліну,
4-(4-фтор-2-метиліндол-5-ілокси)-6-метокси-7-(3-(4-метилсульфонілпіперазин-1-іл)пропокси)хіназоліну,
6-(3-(4-ацетилпіперазин-1-іл)пропокси)-4-(4-фторіндол-5-ілокси)-7-метоксихіназоліну,
7-[(1-ацетилпіперидин-4-іл)метокси]-4-[(4-фтор-2-метил-1*H*-індол-5-іл)окси]-6-метоксихіназоліну,
7-[(2*S*)-1-ацетилпіролідін-2-ілметокси]-4-[(4-фтор-2-метил-1*H*-індол-5-іл)окси]-6-метоксихіназоліну,
7-[(2*R*)-1-ацетилпіролідін-2-ілметокси]-4-[(4-фтор-2-метил-1*H*-індол-5-іл)окси]-6-метоксихіназоліну,
4-[(4-фтор-2-метил-1*H*-індол-5-іл)окси]-6-метокси-7-[1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-ілметокси]хіназоліну,
4-[(4-фтор-2-метил-1*H*-індол-5-іл)окси]-6-метокси-7-[3-[4-(2,2,2-трифторетил)піперазин-1-іл]пропокси]хіназоліну,
4-[(4-фтор-2-метил-1*H*-індол-5-іл)окси]-6-метокси-7-[3-[4-(2,2,2-трифторетил)піперазин-1-іл]етокси]хіназоліну,
7-{2-[4-(2-фторетил)піперазин-1-іл]етокси}-4-[(4-фтор-2-метил-1*H*-індол-5-іл)окси]-6-метоксихіназоліну,

7-[2-[2-(4-ацетилпіперазин-1-іл)етокси]етокси]-4-[(4-фтор-2-метил-1*H*-індол-5-іл)окси]-6-метоксизіназоліну,
 4-[(4-фтор-2-метил-1*H*-індол-5-іл)окси]-7-[(1-ізобутирилпіперидин-4-іл)метокси]-6-метоксизіназоліну,
 4-[(4-фтор-2-метил-1*H*-індол-5-іл)окси]-7-[(2*R*)-1-ізобутирилпіролідин-2-іл]метокси]-6-метоксизіназоліну,
 4-[(4-фтор-2-метил-1*H*-індол-5-іл)окси]-6-метокси-7-[(1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл)метокси]хіназоліну,
 4-[(4-фтор-2-метил-1*H*-індол-5-іл)окси]-6-метокси-7-[(2*S*)-1-(метилсульфоніл)піролідин-2-іл]метокси]хіназоліну,
 4-[(4-фтор-2-метил-1*H*-індол-5-іл)окси]-6-метокси-7-[(2*R*)-1-(метилсульфоніл)піролідин-2-іл]метокси]хіназоліну,
 7-[3-(4-алілпіперазин-1-іл)пропокси]-4-(7-азаіндол-5-ілокси)-6-метоксизіназоліну,
 4-[(4-фтор-2-метиліндол-5-іл)окси]-6-метокси-7-[3-[4-(2-пропініл)піперазин-1-іл]пропокси]хіназоліну,
 7-[3-[4-(2-фторетил)піперазин-1-іл]пропокси]-4-[(4-фтор-2-метил-1*H*-індол-5-іл)окси]-6-метоксизіназоліну,
 7-[3-(4-ацетилпіперазин-1-іл)пропокси]-4-(1*H*-індол-5-ілокси)-6-метоксизіназоліну,
 7-[(2*S*)-1-карбамоїлпіролідин-2-іл]метокси]-4-[(4-фтор-2-метил-1*H*-індол-5-іл)окси]-6-метоксизіназоліну,
 7-[3-[4-карбамоїлпіперазин-1-іл]пропокси]-4-[(4-фтор-2-метил-1*H*-індол-5-іл)окси]-6-метоксизіназоліну,
 7-[3-[2,5-діоксо-4-(1-гідрокси-1-метилетил)імідазолін-1-іл]пропокси]-4-[(4-фтор-2-метил-1*H*-індол-5-ілокси)-6-метоксизіназоліну,
 6-[(1-ацетилпіперидин-4-іл)окси]-4-[(4-фтор-1*H*-індол-5-іл)окси]-7-метоксизіназоліну,
 4-[(4-фтор-1*H*-індол-5-іл)окси]-7-метокси-6-[[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]окси]хіназоліну,
 4-[(4-фтор-2-метил-1*H*-індол-5-іл)окси]-6-метокси-7-[2-[*N*-метил-*N*-(2-пропініл)аміно]етокси]хіназоліну,
 7-[3-(4-ацетилпіперазин-1-іл)пропокси]-6-метокси-4-[(2-метил-1*H*-індол-5-іл)окси]хіназоліну,
 7-[3-(4-ацетилпіперазин-1-іл)пропокси]-4-[(4-фтор-1*H*-індол-5-іл)окси]-6-метоксизіназоліну,
 7-[3-(4-карбамоїлметилпіперазин-1-іл)пропокси]-4-[(4-фтор-2-метил-1*H*-індол-5-іл)окси]-6-метоксизіназоліну,
 7-[3-[4-(2-фторетил)піперазин-1-іл]пропокси]-6-метокси-4-[(2-метил-1*H*-індол-5-іл)окси]хіназоліну,
 4-[(4-фтор-2-метил-1*H*-індол-5-іл)окси]-7-[(2*R*)-2-гідрокси-3-[4-проп-2-іл-1-ілпіперазин-1-іл]пропокси]-6-метоксизіназоліну,
 7-[(2*R*)-3-[(1,4-діокса-8-азаспіро[4.5]дец-8-ил)]-2-гідроксипропокси]-4-[(4-фтор-2-метил-1*H*-індол-5-іл)окси]-6-метоксизіназоліну,
 7-[(2*R*)-3-[4-ацетилпіперазин-1-іл]-2-гідроксипропокси]-4-[(4-фтор-2-метил-1*H*-індол-5-іл)окси]-6-метоксизіназоліну,
 і їх солей.

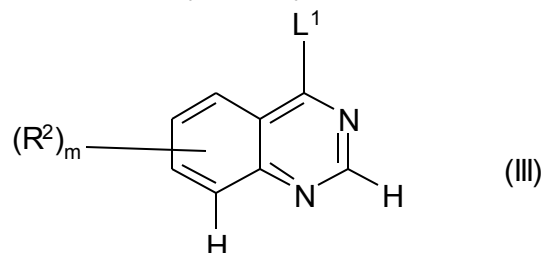
16. Сполука відповідно до пункту 1, яка являє собою 7-(3-(4-ацетилпіперазин-1-іл)пропокси)-4-(4-

фтор-2-метиліндол-5-ілокси)-6-метоксизіназолін і його солі.

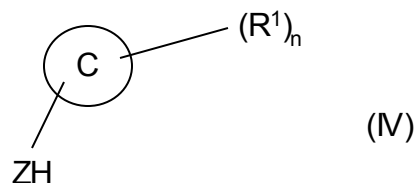
17. Сполука відповідно до пункту 1, яка являє собою 7-[2-(4-ацетилпіперазин-1-іл)етокси]-4-[(4-фтор-2-метил-1*H*-індол-5-іл)окси]-6-метоксизіназолін і його солі.

18. Сполука відповідно до пункту 1, пункту 2 або пункту 5 у вигляді фармацевтично прийнятної солі.

19. Спосіб одержання сполуки відповідно до пункту 1 формули I або її солі, в якому здійснюють: взаємодію сполуки формули III:



(де R^2 й m мають значення, вказані в пункті 1, і L^1 являє собою групу, що відходить), із сполукою формули IV:

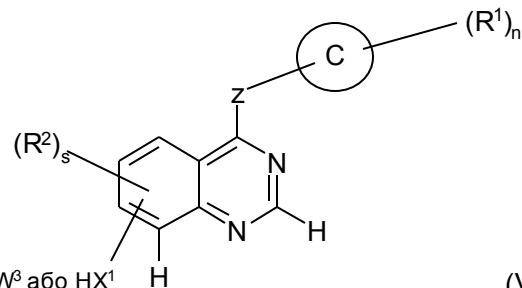


(де кільце C, R^1 , Z й n мають значення, вказані в пункті 1);

і якщо потрібна сіль сполуки формули I, то її отримують шляхом взаємодії отриманої сполуки з кислотою або основою.

20. Спосіб одержання сполуки відповідно до пункту 1 формули I і її солей, у яких принаймні один R^2 являє собою R^5X^1 , Q^1X^1 , $Q^{15}W^3$ або $Q^{21}W^4C_1-C_5$ -алкіл X^1 , де R^5 , Q^1 , Q^{15} , W^3 , Q^{21} й W^4 мають значення, вказані в пункті 1, і X^1 являє собою -O-, -S-, -OC(O)- або -NR¹⁰- (де R^{10} незалежно являє собою водень, C_1-C_3 -алкіл або C_1-C_3 -алкоксі C_2-C_3 -алкіл), в якому здійснюють:

взаємодію сполуки формули V:



HW^3 або HX^1 (де кільце C, Z, W^3 , R^1 , R^2 й n мають значення, вказані в пункті 1, і X^1 має значення, вказані в цьому пункті, і s являє собою ціле число від 0 до 2) з однією із сполук формул VIa-d:



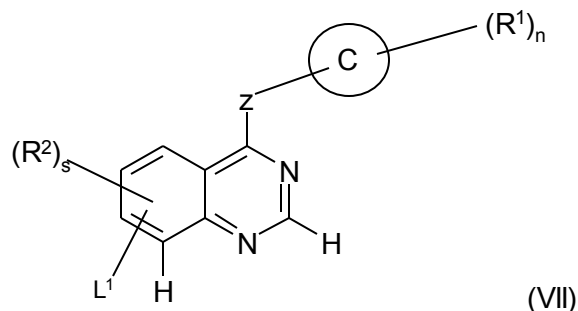
$Q^{21}-W^4-C_1-C_5$ -алкіл- L^1
(де R^5 , Q^1 , Q^{15} , Q^{21} й W^4 мають значення, вказані в пункті 1, і L^1 має значення, вказані в п. 19);

і якщо потрібна сіль сполуки формули I, то її отримують шляхом взаємодії отриманої сполуки з кислотою або основою.

21. Спосіб одержання сполуки відповідно до пункту 1 формули I і її солей, у яких принаймні один R^2 являє собою R^5X^1 , Q^1X^1 , $Q^{15}W^3$ або $Q^{21}W^4C_1-C_5$ -алкіл X^1 , де R^5 , Q^1 , Q^{15} , W^3 , Q^{21} й W^4 мають значення, вказані в пункті 1, і X^1 являє собою -O-, -S-, -OC(O)- або -NR¹⁰- (де R^{10} являє собою водень, C_1-C_3 -алкіл або C_1-C_3 -алкоксі C_2-C_3 -алкіл),

в якому проводять:

взаємодію сполуки формули VII:



з однією із сполук формул VIIIa-d:

R^5-X^1-H

Q^1-X^1-H

$Q^{15}-W^3-H$

$Q^{21}-W^4-C_1-C_5$ -алкіл- X^1-H

(де s й L^1 мають вказані значення, R^1 , R^2 , R^5 , Q^1 , Q^{15} , W^3 , Q^{21} , W^4 , кільце C , Z й n усі мають значення, вказані в пункті 1, і X^1 має значення, вказані в цьому пункті);

і якщо потрібна сіль сполуки формули I, то її отримують шляхом взаємодії отриманої сполуки з кислотою або основою.

22. Спосіб одержання сполуки відповідно до пункту 1 формули I і її солей, у яких принаймні один R^2 являє собою R^5X^1 , Q^1X^1 , $Q^{21}W^4C_1-C_5$ -алкіл X^1 , $Q^{28}C_1-C_5$ -алкіл X^1 або $Q^{29}C_1-C_5$ -алкіл X^1 , де X^1 має значення, вказані в пункті 1, R^5 являє собою C_1-C_5 -алкіл R^{113} , де R^{113} вибраний з однієї з наступних дев'яти груп:

1) $X^{19}C_1-C_3$ -алкіл (де X^{19} являє собою -O-, -S-, -SO₂-, -NR¹¹⁴C(O)- або -NR¹¹⁵SO₂- (де R^{114} й R^{115} , які можуть бути однаковими або різними, кожен являє собою водень, C_1-C_3 -алкіл або C_1-C_3 -алкоксі C_2-C_3 -алкіл);

2) NR¹¹⁶R¹¹⁷ (де R^{116} й R^{117} , які можуть бути однаковими або різними, кожен являє собою водень, C_1-C_3 -алкіл або C_1-C_3 -алкоксі C_2-C_3 -алкіл);

3) $X^{20}C_1-C_5$ -алкіл X^5R^{22} (де X^{20} являє собою -O-, -S-, -SO₂-, -NR¹¹⁸C(O)-, -NR¹¹⁹SO₂- або -NR¹²⁰- (де R^{118} , R^{119} , і R^{120} , які можуть бути однаковими або різними, кожен являє собою водень, C_1-C_3 -алкіл або C_1-C_3 -алкоксі C_2-C_3 -алкіл) і X^5 і R^{22} мають значення, вказані в пункті 1);

4) R²⁸ (де R²⁸ має значення, вказані в пункті 1);

5) $X^{21}R^{29}$ (де X^{21} являє собою -O-, -S-, -SO₂-, -NR¹²¹C(O)-, -NR¹²²SO₂- або -NR¹²³- (де R^{121} , R^{122} , і R^{123} , які можуть бути однаковими або різними,

кожен являє собою водень, C_1-C_3 -алкіл або C_1-C_3 -алкоксі C_2-C_3 -алкіл) і R^{29} має значення, вказані в пункті 1); і

6) $X^{22}C_1-C_3$ -алкілR²⁹ (де X^{22} являє собою -O-, -S-, -SO₂-, -NR¹²⁴C(O)-, -NR¹²⁵SO₂- або -NR¹²⁶- (де R^{124} , R^{125} й R^{126} кожен незалежно являє собою водень, C_1-C_3 -алкіл або C_1-C_3 -алкоксі C_2-C_3 -алкіл) і R^{29} має значення, вказані в пункті 1);

7) R²⁹ (де R²⁹ має значення, вказані в пункті 1);

8) $X^{22}C_1-C_4$ -алкілR²⁸ (де X^{22} й R^{28} мають значення, вказані в пункті 1); і

9) R⁵⁴(C₁-C₄-алкіл)_q(X⁹)_rR⁵⁵ (де q , r , X^9 , R^{54} й R^{55} мають значення, вказані в пункті 1);

Q^1 являє собою C_1-C_5 -алкіл Q^{27} , де Q^{27} вибраний з:

10) W^1Q^2 (де W^1 й Q^2 мають значення, вказані в пункті 1);

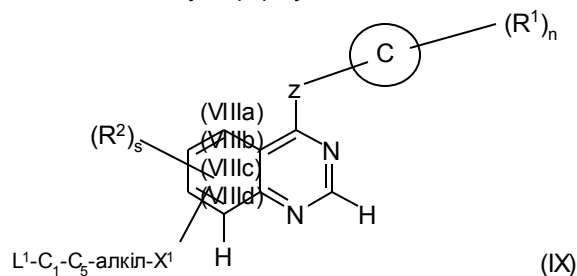
11) Q^2 (де Q^2 має значення, вказані в пункті 1);

12) $W^2C_1-C_4$ -алкіл Q^2 (де W^2 й Q^2 мають значення, вказані в пункті 1); і

13) $Q^{13}(C_1-C_4$ -алкіл)_j(W²)_kQ¹⁴ (де W^2 , j , k , Q^{13} й Q^{14} мають значення, вказані в пункті 1);

14) $Q^{13}(C_1-C_4$ -алканойл) Q^{14n} (де Q^{13} й Q^{14n} мають значення, вказані в пункті 1), і Q^{21} , W^4 , Q^{28} й Q^{29} мають значення, вказані в пункті 1, в якому здійснюють:

взаємодію сполуки формули IX:



(де L^1 й s мають вказані значення, X^1 , R^1 , R^2 , кільце C , Z й n мають значення, вказані в пункті 1) з однією із сполук формул Xa-e:

R¹¹³-H

(Xa)

Q²⁷-H

(Xb)

Q²¹-W⁴-H

(Xc)

Q²⁸-H

(Xd)

Q²⁹-H

(Xe)

(де R^{113} й Q^{27} мають вказані значення й Q^{21} , W^4 , Q^{28} й Q^{29} мають значення, вказані в пункті 1);

і якщо потрібна сіль сполуки формули I, то її отримують шляхом взаємодії отриманої сполуки з кислотою або основою.

23. Фармацевтична композиція, яка містить як активний компонент сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль відповідно до пункту 1, пункту 2 або пункту 5 у сполученні з фармацевтично прийнятним наповнювачем або носієм.

24. Застосування сполуки відповідно до пункту 1, пункту 2 або пункту 5 або її фармацевтично прийнятної солі для приготування лікарського засобу для забезпечення антиангіогенної дії та/або зменшення проникності судин у теплокрової тварини.

25. Спосіб забезпечення антиангіогенної дії та/або зменшення проникності судин у теплокрової тварини, такої як людина, що має потребу в

такому лікуванню, який передбачає введення вказаній тварині ефективної кількості сполуки відповідно до пункту 1, пункту 2 або пункту 5 або її фармацевтично прийнятної солі.

26. Сполука 7-бензилокси-4-(4-фтор-2-метиліндол-5-ілокси)-6-метоксиназолін або його сіль.

27. Сполука 4-(4-фтор-2-метиліндол-5-ілокси)-7-гідрокси-6-метоксиназолін або його сіль.

Даний винахід стосується похідних хіназоліну, способів їх одержання, фармацевтичних композицій, які їх містять як активний компонент, способів лікування хворобливих станів, зв'язаних з ангіогенезом та/або підвищеною проникністю судин, їх застосування як лікарських засобів та їх застосування для приготування лікарських засобів для застосування для одержання антиангіогенної дії та/або зменшення проникності судин у теплокровних тварин, таких як люди.

Нормальний ангіогенез відіграє важливу роль у різноманітних процесах, включаючи ембріональний розвиток, загоєння ран і деяких складових жіночої репродуктивної функції. Небажаний або патологічний ангіогенез пов'язаний із хворобливими станами, включаючи діабетичну ретинопатію, псоріаз, злоякісні новоутворення, ревматоїдний артрит, атерому, саркому Калози й гемангіому [Fan й ін., 1995, Trends Pharmacol. Sci. 16: 57-66; Folkman, 1995, Nature Medicine 1: 27-31]. Вважають, що зміна проникності судин відіграє важливу роль як у нормальних, так і патологічних фізіологічних процесах [Cullinan-Bove й ін., 1993, Endocrinology 133: 829-837; Senger й ін., 1993, Cancer and Metastasis Reviews, 12: 303-324]. Були ідентифіковані деякі поліпептиди, які в умовах *in vitro* мають стимулюючу дію на ріст ендотеліальних клітин, включаючи кислі та лужні фактори росту фібробластів (кFGF і лFGF) і фактор росту ендотелію судин (VEGF). Активність фактора росту VEGF, за допомогою обмеженої експресії його рецепторів, на відміну від такої в FGF, є відносно специфічною по відношенню до клітин ендотелію. Дослідження, проведені останнім часом, переконливо свідчать про те, що VEGF є істотним стимулятором як нормального, так і патологічного ангіогенезу [Jakeman й ін., 1993, Endocrinology, 133: 848-859; Kolch й ін., 1995, Breast Cancer Research and Treatment, 36: 139-155] і проникності судин [Connolly й ін., 1989, J. Biol. Chem. 264: 20017-20024]. Антагоністична дія по відношенню до VEGF шляхом блокування VEGF за допомогою антитіла може приводити до інгібування росту пухлин [Kim й ін., 1993, Nature 362: 841-844]. Лужний FGF (лFGF) є ефективним стимулятором ангіогенезу [наприклад, Hayek й ін., 1987, Biochem. Biophys. Res. Commun. 147: 876-880] і у хворих злоякісними новоутвореннями виявляються підвищені рівні FGF у сироватці [Fujimoto й ін., 1991, Biochem. Biophys. Res. Commun. 180: 386-392] і сечі [Nguyen й ін., 1993, J. Natl. Cancer. Inst. 85: 241-242].

Рецепторні тирозинкінази (RTK) займають важливе місце в передачі біохімічних сигналів через плазматичну мембрану клітин. Як правило, ці трансмембранні молекули включають позаклітинний ліганд-зв'язувальний домен,

зв'язаний за допомогою сегмента в плазматичній мембрані із внутрішньоклітинним доменом тирозинкінази. Зв'язування ліганду з рецептором приводить до стимулювання зв'язаної з рецептором активності тирозинкінази, що приводить до фосфорилування залишків тирозину як у рецепторі, так й в інших внутрішньоклітинних молекулах. Ці зміни у фосфорилуванні тирозину ініціюють каскадний шлях передачі сигналів, що приводить до багатьох відповідних реакцій клітин. Дотепер було ідентифіковано принаймні дев'ятнадцять різних підсмейств RTK на основі гомології амінокислотних послідовностей. Одне із цих підсмейств зараз складається з fms-подібного рецептора тирозинкінази Flt-1, рецептора KDR, який містить домен із вставкою кінази (який також називається Flk-1), й інший fms-подібний рецептор тирозинкінази, Flt-4. Було показано, що дві ці споріднені RTK, Flt-1 й KDR, зв'язують VEGF з високою спорідненістю [De Vries й ін., 1992, Science 255: 989-991; Teman й ін., 1992, Biochem Biophys. Res. Commun. 192, 187: 1579-1586]. Зв'язування VEGF із цими рецепторами, які експресуються в ксеногенних клітинах, асоційовано із змінами рівня фосфорилування тирозину білків клітини й потоками кальцію.

Даний винахід ґрунтується на відкритті сполук, які несподівано інгібують дію VEGF, що є корисним при лікуванні хворобливих станів, пов'язаних з ангіогенезом та/або підвищеною проникністю судин, таких як злоякісні новоутворення, діабет, псоріаз, ревматоїдний артрит, саркома Капоши, гемангіома, лімфонема, гостра й хронічна нефропатія, атерома, артеріальний рестеноз, аутоімунні захворювання, гострі запальні процеси, надмірне утворення рубців і спайок, ендометріоз, дисфункціональні маткові кровотечі й захворювання очей із проліферацією судин сітківки, включаючи дегенерацію жовтої плями.

VEGF є ключовим стимулятором васкулогенезу й ангіогенезу. Цей цитокін викликає фенотипічне утворення відростків судин шляхом стимулювання проліферації ендотеліальних клітин, експресії протеази й міграції, і наступною організацією цих клітин з утворенням капіляра [Keck, P.J., Hauser, S.D., Krivi, G., Sanzo, K., Warren, T., Feder, J., i Connolly, D.T., Science (Washington DC), 246:1309-1312, 1989; Lamoreaux, W.J., Fitzgerald, M.E., Reiner, A., Hasty, K.A., i Charles, S.T., Microvasc. Res., 55: 29-42, 1998; Pepper, M.S., Montesano, R., Mandroita, S.J., Orci, L. i Vassalli, J.D., Enzyme Protein, 49: 138-162, 1996.]. Крім того, VEGF викликає значне підвищення проникності судин [Dvorak, H.F., Detmar, M., Claffey, K.P., Nagy, J.A., van de Water, L. i Senger, D.R., (Int. Arch. Allergy Immunol., 107: 233-235, 1995; Bates, D.O., Heald, R.I., Curry, F.E. i

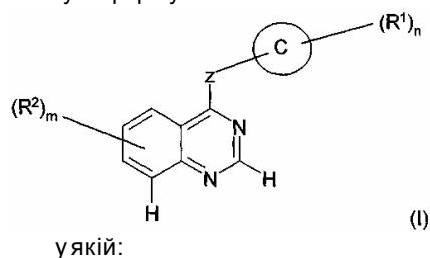
Williams, B. J. *Physiol. (Lond.)*, 533: 263-272, 2001], стимулює формування над-проникності, недорозвиненої судинної мережі, що є характерною рисою патологічного ангиогенезу.

Було показано, що активування лише KDR достатньо для активізації всіх основних фенотипічних реакцій-відповідей на VEGF, включаючи проліферацію ендотеліальних клітин, міграцію й виживання, і індукування проникності судин [Meyer, M., Clauss, M., Lepple-Wienhues, A., Waltenberger, J., Augustin, H.G., Ziche, M., Lanz, G., Buttner, M., Rziha, H.-J., i Dehio, C, *EMBO J.*, 18: 363-374, 1999; Zeng, H., Sanyal, S. i Mukhopadhyay, D., *J. Biol. Chem.*, 276: 32714-32719, 2001; Gille, H., Kowalski, J., Li, B., LeCouter, J., Moffat, B., Zioncheck, T.F., Pelletier, N. i Ferrara, N., *J. Biol. Chem.*, 276: 3222-3230, 2001].

У [міжнародній патентній заявці, опублікованій за номером WO 00/47212], описані інгібітори VEGF рецепторної тирозинкінази. Сполуки, розкриті в [WO 00/47212], мають активність по відношенню до VEGF рецепторної тирозинкінази (RTK), так що вони можуть застосовуватися в кількостях, достатніх для інгібування VEGF RTK, у той час як не виявляють істотної активності по відношенню до EGF RTK. Їх інгібуюча дія по відношенню до VEGF RTK зв'язана як з активністю по відношенню до KDR, так і по відношенню до Flt-1, однак загалом вони більш активні по відношенню до KDR. Як правило, вони мають подовжені фармакокінетичні властивості в плазмі. Виявлено, що деякі інгібітори VEGF RTK діють як блокатори калієвих каналів й є позитивними в hERG дослідженні; така активність може приводити до змін ЕКГ (електрокардіограми) в умовах *in vivo*. Сполуки, розкриті в [WO 00/47212], мають переважно основні бокові ланцюги.

Зараз нами несподівано було виявлено, що сполуки згідно із даним винаходом є надзвичайно ефективними інгібіторами KDR, однак мають меншу активність по відношенню до Flt-1 у порівнянні зі сполуками, розкритими в [WO 00/47212], і мають менш подовжені фармакокінетичні властивості в плазмі в порівнянні зі сполуками, розкритими в [WO 00/47212], і є неактивними або виявляють тільки незначну активність в hERG дослідженні. Сполуки згідно із даним винаходом мають переважно нейтральні бокові ланцюги. Сполуки згідно із даним винаходом мають більш корисний токсикологічний профіль у порівнянні зі сполуками, розкритими в [WO 00/47212].

Відповідно до одного з варіантів здійснення даного винаходу, забезпечується застосування сполуки формули I:



кільце С являє собою 8, 9, 10, 12 або 13-членну біциклічну або трициклічну частину, яка може бути насиченою або ненасиченою, ароматичною або неароматичною, і необов'язково може містити 1-3 гетероатоми, незалежно вибраних з О, N й S;

З являє собою -O-, -NN- або -S-;

п являє собою 0, 1, 2, 3, 4 або 5;

т являє собою 0, 1, 2 або 3;

R² являє собою водень, гідрокси, галоген, ціано, нітро, трифторметил, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-алкокси, C₁-C₃-алкілсульфаніл, -NR³R⁴ (де R³ й R⁴, які можуть бути однаковими або різними, кожен являє собою водень або C₁-C₃-алкіл), або R⁵X¹- (де X¹ являє собою простий зв'язок, -O-, -CH₂-, -OC(O)-, -C(O)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁶C(O)-, -C(O)NR⁷-, -SO₂NR⁸-, -NR⁹SO₂- або -NR¹⁰- (де R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ й R¹⁰ кожен незалежно являє собою водень, C₁-C₃-алкіл або C₁-C₃-алкоксиC₁-C₃-алкіл), і R⁵ вибраний з однієї з наступних двадцяти двох груп:

1) водень, оксиранілC₁-C₄-алкіл або C₁-C₅-алкіл, який може бути незаміщений або може бути заміщений однією або більше групами, вибраними з гідрокси, фтору, хлору, бромиду й аміно;

2) C₁-C₅-алкілX²C(O)R¹¹ (де X² являє собою -O- або -NR¹²- (де R¹² являє собою водень, C₁-C₃-алкіл або C₁-C₃-алкоксиC₂-C₃-алкіл) і R¹¹ являє собою C₁-C₃-алкіл, -NR¹³R¹⁴ або -OR¹⁵ (де R¹³, R¹⁴ й R¹⁵, які можуть бути однаковими або різними, кожен являє собою водень, C₁-C₅-алкіл або C₁-C₃-алкоксиC₂-C₃-алкіл));

3) C₁-C₅-алкілX³P¹⁶ (де X³ являє собою -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -OC(O)-, -NR¹⁷C(O)-, -C(O)NR¹⁸-, -SO₂NR¹⁹-, -NR²⁰SO₂- або -NR²¹- (де R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰ й R²¹ кожен незалежно являє собою водень, C₁-C₃-алкіл або C₁-C₃-алкоксиC₂-C₃-алкіл) і R¹⁶ являє собою водень, C₁-C₃-алкіл, циклопентил, циклогексил або 5-6-членну насичену гетероциклічну групу з 1-2 гетероатомами, незалежно вибраних з О, S й N, де C₁-C₃-алкільна група може нести 1 або 2 замісники, вибраних з оксо, гідрокси, галогену й C₁-C₄-алкокси й де циклічна група може нести 1 або 2 замісники, вибраних з оксо, гідрокси, галогену, ціано, C₁-C₄-ціаноалкілу, C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-гідроксіалкілу, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-алкоксиC₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкілсульфонілC₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкоксикарбонілу, C₁-C₄-аміноалкілу, C₁-C₄-алкіламіно, ди(C₁-C₄-алкіл)аміно, C₁-C₄-алкіламіноC₁-C₄-алкілу, ди(C₁-C₄-алкіл)аміноC₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкіламіноC₁-C₄-алкокси, ди(C₁-C₄-алкіл)аміноC₁-C₄-алкокси й групи -(-O-)(C₁-C₄-алкіл)кільцеD (де f являє собою 0 або 1, g являє собою 0 або 1 і кільце D являє собою 5-6-членну насичену гетероциклічну групу з 1-2 гетероатомами, незалежно вибраних з О, S й N, де циклічна група може нести один або більше замісників, вибраних із C₁-C₄-алкілу));

4) C₁-C₅-алкілX⁴C₁-C₅-алкілX⁵P²² (де X⁴ й X⁵, які можуть бути однаковими або різними, кожен являє собою -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR²³C(O)-, -C(O)NR²⁴-, -SO₂NR²⁵-, -NR²⁶SO₂- або -NR²⁷- (де R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶ й R²⁷ кожен незалежно являє собою водень, C₁-C₃-алкіл або C₁-C₃-алкоксиC₁-C₃-

алкіл) і R^{22} являє собою водень, C_1 - C_3 -алкіл або C_1 - C_3 -алкокси- C_2 - C_3 -алкіл);

5) R^{28} (де R^{28} являє собою 5-6-членну насичену гетероциклічну групу (зв'язану за допомогою атома вуглецю або азоту) з 1-2 гетероатомами, незалежно вибраних з O, S й N, де гетероциклічна група може нести 1 або 2 замісники, вибраних з оксо, гідрокси, галогену, ціано, C_1 - C_4 -ціаноалкілу, C_1 - C_4 -алкілу, C_1 - C_4 -гідроксіалкілу, C_1 - C_4 -алкокси, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкілу, C_1 - C_4 -алкілсульфоніл- C_1 - C_4 -алкілу, C_1 - C_4 -алкоксикарбонілу, C_1 - C_4 -аміноалкілу, C_1 - C_4 -алкіламіно, ди(C_1 - C_4 -алкіл)аміно, C_1 - C_4 -алкіламіно- C_1 - C_4 -алкілу, ди(C_1 - C_4 -алкіл)аміно- C_1 - C_4 -алкілу, C_1 - C_4 -алкіламіно- C_1 - C_4 -алкокси, ди(C_1 - C_4 -алкіл)аміно- C_1 - C_4 -алкокси й групи $-(O-)(C_1-C_4-алкіл)_{кільцеD}$ (де f являє собою 0 або 1, g являє собою 0 або 1 і кільце D являє собою 5-6-членну насичену гетероциклічну групу з 1-2 гетероатомами, незалежно вибраних з O, S й N, де циклічна група може нести один або більше замісників, вибраних із C_1 - C_4 -алкілу));

6) C_1 - C_5 -алкіл R^{28} (де R^{28} має значення, вказані вище);

7) C_2 - C_5 -алкеніл R^{28} (де R^{28} має значення, вказані вище);

8) C_2 - C_5 -алкініл R^{28} (де R^{28} має значення, вказані вище);

9) R^{29} (де R^{29} являє собою піридонову групу, фенільну групу або 5-6-членну ароматичну гетероциклічну групу (зв'язану за допомогою атома вуглецю або азоту) з 1-3 гетероатомами, вибраних з O, N й S, де піридонова, фенільна або ароматична гетероциклічна група може нести аж до 5 замісників, вибраних з оксо, гідрокси, галогену, аміно, C_1 - C_4 -алкілу, C_1 - C_4 -алкокси, C_1 - C_4 -гідроксіалкілу, C_1 - C_4 -аміноалкілу, C_1 - C_4 -алкіламіно, C_1 - C_4 -гідроксіалкокси, карбокси, трифторметилу, ціано, $-C(O)NR^{30}R^{31}$, $-NR^{32}C(O)R^{33}$ (де R^{30} , R^{31} , R^{32} й R^{33} , які можуть бути однаковими або різними, кожен являє собою водень, C_1 - C_4 -алкіл або C_1 - C_3 -алкокси- C_2 - C_3 -алкіл) і групи $-(O-)(C_1-C_4-алкіл)_{кільцеD}$ (де f являє собою 0 або 1, g являє собою 0 або 1 і кільце D являє собою 5-6-членну насичену гетероциклічну групу з 1-2 гетероатомами, незалежно вибраних з O, S й N, де циклічна група може нести один або більше замісників, вибраних із C_1 - C_4 -алкілу));

10) C_1 - C_5 -алкіл R^{29} (де R^{29} має значення, вказані вище);

11) C_2 - C_5 -алкеніл R^{29} (де R^{29} має значення, вказані вище);

12) C_2 - C_5 -алкініл R^{29} (де R^{29} має значення, вказані вище);

13) C_1 - C_5 -алкіл X^6R^{29} (де X^6 являє собою $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^{34}C(O)-$, $-C(O)NR^{35}-$, $-SO_2NR^{36}-$, $-NR^{37}SO_2-$ або $-NR^{38}-$ (де R^{34} , R^{35} , R^{36} , R^{37} й R^{38} кожен незалежно представляє собою водень, C_1 - C_3 -алкіл або C_1 - C_3 -алкокси- C_2 - C_3 -алкіл) і R^{29} має значення, вказані вище);

14) C_2 - C_5 -алкеніл X^7R^{29} (де X^7 являє собою $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^{39}C(O)-$, $-C(O)NR^{40}-$, $-SO_2NR^{41}-$, $-NR^{42}SO_2-$ або $-NR^{43}-$ (де R^{39} , R^{40} , R^{41} , R^{42} й R^{43} кожен незалежно представляє собою водень, C_1 -

C_3 -алкіл або C_1 - C_3 -алкокси- C_2 - C_3 -алкіл) і R^{29} має значення, вказані вище);

15) C_2 - C_5 -алкініл X^8R^{29} (де X^8 являє собою $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^{44}C(O)-$, $-C(O)NR^{45}-$, $-SO_2NR^{46}-$, $-NR^{47}SO_2-$ або $-NR^{48}-$ (де R^{44} , R^{45} , R^{46} , R^{47} й R^{48} кожен незалежно представляє собою водень, C_1 - C_3 -алкіл або C_1 - C_3 -алкокси- C_2 - C_3 -алкіл) і R^{29} має значення, вказані вище);

16) C_1 - C_4 -алкіл X^9C_1 - C_4 -алкіл R^{29} (де X^9 являє собою $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^{49}C(O)-$, $-C(O)NR^{50}-$, $-SO_2NR^{51}-$, $-NR^{52}SO_2-$ або $-NR^{53}-$ (де R^{49} , R^{50} , R^{51} , R^{52} й R^{53} кожен незалежно являє собою водень, C_1 - C_3 -алкіл або C_1 - C_3 -алкокси- C_2 - C_3 -алкіл) і R^{29} має значення, вказані вище);

17) C_1 - C_4 -алкіл X^9C_1 - C_4 -алкіл R^{28} (де X^9 й R^{28} мають значення, вказані вище);

18) C_2 - C_5 -алкеніл, який може бути незаміщений або може бути заміщений однією або більше групами, вибраних з гідрокси, фтору, аміно, C_1 - C_4 -алкіламіно, N,N-ди(C_1 - C_4 -алкіл)аміно, аміносурьфонілу, N- C_1 - C_4 -алкіламіносурьфонілу й N,N-ди(C_1 - C_4 -алкіл)аміносурьфонілу;

19) C_2 - C_5 -алкініл, який може бути незаміщений або може бути заміщений однією або більше групами, вибраних з гідрокси, фтору, аміно, C_1 - C_4 -алкіламіно, N,N-ди(C_1 - C_4 -алкіл)аміно, аміносурьфонілу, N- C_1 - C_4 -алкіламіносурьфонілу й N,N-ди(C_1 - C_4 -алкіл)аміносурьфонілу;

20) C_2 - C_5 -алкеніл X^9C_1 - C_4 -алкіл R^{28} (де X^9 й R^{28} мають значення, вказані вище);

21) C_2 - C_5 -алкініл X^9C_1 - C_4 -алкіл R^{28} (де X^9 й R^{28} мають значення, вказані вище);

22) C_1 - C_4 -алкіл $R^{54}(C_1$ - C_4 -алкіл) $_q(X^9)_rR^{55}$ (де X^9 має значення, вказані вище, q являє собою 0 або 1, r являє собою 0 або 1, і R^{54} й R^{55} кожен незалежно вибраний з водню, C_1 - C_3 -алкілу, циклопентилу, циклогексилу й 5-6-членної насиченої гетероциклічної групи з 1-2 гетероатомами, незалежно вибраних з O, S й N, де C_1 - C_3 -алкільна група може нести 1 або 2 замісники, вибраних з оксо, гідрокси, галогену й C_1 - C_4 -алкокси й де циклічна група може нести 1 або 2 замісники, вибраних з оксо, гідрокси, галогену, ціано, C_1 - C_4 -ціаноалкілу, C_1 - C_4 -алкілу, C_1 - C_4 -гідроксіалкілу, C_1 - C_4 -алкокси, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкілу, C_1 - C_4 -алкілсульфоніл- C_1 - C_4 -алкілу, C_1 - C_4 -алкоксикарбонілу, C_1 - C_4 -аміноалкілу, C_1 - C_4 -алкіламіно, ди(C_1 - C_4 -алкіл)аміно, C_1 - C_4 -алкіламіно- C_1 - C_4 -алкілу, ди(C_1 - C_4 -алкіл)аміно- C_1 - C_4 -алкілу, C_1 - C_4 -алкіламіно- C_1 - C_4 -алкокси, ди(C_1 - C_4 -алкіл)аміно- C_1 - C_4 -алкокси й групи $-(O-)(C_1-C_4-алкіл)_{кільцеD}$ (де f являє собою 0 або 1, g являє собою 0 або 1 і кільце D являє собою 5-6-членну насичену гетероциклічну групу з 1-2 гетероатомами, незалежно вибраних з O, S й N, де циклічна група може нести один або більше замісників, вибраних із C_1 - C_4 -алкілу), за умови, що R^{54} не може являти собою водень);

і додатково де будь-яка C_1 - C_5 -алкільна, C_2 - C_5 -алкенільна або C_2 - C_5 -алкінільна група в R^{54} , яка зв'язана з X^1 , може нести один або декілька замісників, вибраних з гідрокси, галогену й аміно); R^1 являє собою водень, оксо, галоген, гідрокси, C_1 - C_4 -алкокси, C_1 - C_4 -алкіл, C_1 - C_4 -алкоксиметил, C_1 - C_4 -алканойл, C_1 - C_4 -галоалкіл, ціано, аміно, C_2 - C_5 -

алкеніл, С₂-С₅-алкініл, С₁-С₃-алканойлокси, нітро, С₁-С₄-алканойламіно, С₁-С₄-алкоксикарбоніл, С₁-С₄-алкілсульфаніл, С₁-С₄-алкілсульфініл, С₁-С₄-алкілсульфоніл, карбамоїл, N-С₁-С₄-алкілкарбамоїл, N,N-ди(С₁-С₄-алкіл)карбамоїл, аminosульфоніл, N-С₁-С₄-алкіламіносульфоніл, N,N-ди(С₁-С₄-алкіл)аміносульфоніл, N-(С₁-С₄-алкілсульфоніл)аміно, N-(С₁-С₄-алкілсульфоніл)-N-(С₁-С₄-алкіл)аміно, N,N-ди(С₁-С₄-алкілсульфоніл)аміно, С₃-С₇-алкіленовий ланцюг, з'єднаний із двома атомами вуглецю кільця С, С₁-С₄-алканойламіно, С₁-С₄-алкіл, карбокси або групу R⁵⁶X¹⁰ (де X¹⁰ являє собою простий зв'язок, -O-, -CH₂-, -OC(O)-, -C(O)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁵⁷C(O)-, -C(O)NR⁵⁸-, -SO₂NR⁵⁹-, -NR⁶⁰SO₂- або -NR⁶¹- (де R⁵⁷, R⁵⁸, R⁵⁹, R⁶⁰ й R⁶¹ кожен незалежно являє собою водень, С₁-С₃-алкіл або С₁-С₃-алкоксиС₂-С₃-алкіл), і R⁵⁶ вибраний з однієї з наступних двадцяти двох груп:

1) водень, оксиранилС₁-С₄-алкіл або С₁-С₅-алкіл, який може бути незаміщений або може бути заміщений однією або більше групами, вибраними з гідрокси, фтору, хлору, бромуй аміно;

2) С₁-С₅-алкілX¹¹C(O)R⁶² (де X¹¹ являє собою -O- або -NR⁶³- (де R⁶³ являє собою водень, С₁-С₃-алкіл або С₁-С₃-алкоксиС₁-С₃-алкіл) і R⁶² являє собою С₁-С₃-алкіл, -NR⁶⁴R⁶⁵ або -OR⁶⁶ (де R⁶⁴, R⁶⁵ й R⁶⁶, які можуть бути однаковими або різними, кожен являє собою водень, С₁-С₅-алкіл або С₁-С₃-алкоксиС₂-С₃-алкіл));

3) С₁-С₃-алкілX¹²R⁶⁷ (де X¹² являє собою -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -OC(O)-, -NR⁶⁸C(O)-, -C(O)NR⁶⁹-, -SO₂NR⁷⁰-, -NR⁷¹SO₂- або -NR⁷²- (де R⁶⁸, R⁶⁹, R⁷⁰, R⁷¹ й R⁷² кожен незалежно являє собою водень, С₁-С₃-алкіл або С₁-С₃-алкоксиС₂-С₃-алкіл) і R⁶⁷ являє собою водень, С₁-С₃-алкіл, циклопентил, циклогексил або 5-6-членну насичену гетероциклічну групу з 1-2 гетероатомами, незалежно вибраних з O, S й N, де С₁-С₃-алкільна група може нести 1 або 2 замісники, вибраних з оксо, гідрокси, галогену й С₁-С₄-алкокси й де циклічна група може нести 1 або 2 замісники, вибраних з оксо, гідрокси, галогену, ціано, С₁-С₄-ціаноалкілу, С₁-С₄-алкілу, С₁-С₄-гідроксіалкілу, С₁-С₄-алкокси, С₁-С₄-алкоксикарбонілу, С₁-С₄-аміноалкілу, С₁-С₄-алкіламіно, ди(С₁-С₄-алкіл)аміно, С₁-С₄-алкіламіноС₁-С₄-алкілу, ди(С₁-С₄-алкіл)аміноС₁-С₄-алкілу, С₁-С₄-алкіламіноС₁-С₄-алкокси, ди(С₁-С₄-алкіл)аміноС₁-С₄-алкокси й групи -(O-)(С₁-С₄-алкіл)кільцеD (де f являє собою 0 або 1, g являє собою 0 або 1 і кільце D являє собою 5-6-членну насичену гетероциклічну групу з 1-2 гетероатомами, незалежно вибраних з O, S й N, де циклічна група може нести один або більше замісників, вибраних із С₁-С₄-алкілу));

4) С₁-С₅-алкілX¹³С₁-С₅-алкілX¹⁴R⁷³ (де X¹³ й X¹⁴, які можуть бути однаковими або різними, кожен являє собою -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁷⁴C(O)-, -C(O)NR⁷⁵-, -SO₂NR⁷⁶-, -NR⁷⁷SO₂- або -NR⁷⁸- (де R⁷⁴, R⁷⁵, R⁷⁶, R⁷⁷ й R⁷⁸ кожен незалежно являє собою водень, С₁-С₃-алкіл або С₁-С₃-алкоксиС₂-С₃-алкіл) і R⁷³ являє собою водень, С₁-С₃-алкіл або С₁-С₃-алкоксиС₂-С₃-алкіл);

5) R⁷⁹ (де R⁷⁹ являє собою 5-6-членну насичену гетероциклічну групу (зв'язану за допомогою атома вуглецю або азоту) з 1-2 гетероатомами, незалежно вибраних з O, S й N, де гетероциклічна група може нести 1 або 2 замісники, вибраних з оксо, гідрокси, галогену, ціано, С₁-С₄-ціаноалкілу, С₁-С₄-алкілу, С₁-С₄-гідроксіалкілу, С₁-С₄-алкокси, С₁-С₄-алкоксиС₁-С₄-алкілу, С₁-С₄-алкілсульфонілС₁-С₄-алкілу, С₁-С₄-алкоксикарбонілу, С₁-С₄-аміноалкілу, С₁-С₄-алкіламіно, ди(С₁-С₄-алкіл)аміно, С₁-С₄-алкіламіноС₁-С₄-алкілу, ди(С₁-С₄-алкіл)С₁-С₄-алкілу, С₁-С₄-алкіламіноС₁-С₄-алкокси, ди(С₁-С₄-алкіл)аміноС₁-С₄-алкокси й групи -(O-)(С₁-С₄-алкіл)кільцеD (де f являє собою 0 або 1, g являє собою 0 або 1 і кільце D являє собою 5-6-членну насичену гетероциклічну групу з 1-2 гетероатомами, незалежно вибраних із O, S й N, де циклічна група може нести один або більше замісників, вибраних із С₁-С₄-алкілу));

6) С₁-С₅-алкілR⁷⁹ (де R⁷⁹ має значення, вказані вище);

7) С₂-С₅-алкенілR⁷⁹ (де R⁷⁹ має значення, вказані вище);

8) С₂-С₅-алкінілR⁷⁹ (де R⁷⁹ має значення, вказані вище);

9) R⁸⁰ (де R⁸⁰ являє собою піридонову групу, фенільну групу або 5-6-членну ароматичну гетероциклічну групу (зв'язану за допомогою атома вуглецю або азоту) з 1-3 гетероатомами, вибраних з O, N й S, де піридонова, фенільна або ароматична гетероциклічна група може нести аж до 5 замісників, вибраних з оксо, гідрокси, галогену, аміно, С₁-С₄-алкілу, С₁-С₄-алкокси, С₁-С₄-гідроксіалкілу, С₁-С₄-аміноалкілу, С₁-С₄-алкіламіно, С₁-С₄-гідроксіалкокси, карбокси, трифторметилу, ціано, -C(O)NR⁸¹R⁸²-, -NR⁸³C(O)R⁸⁴ (де R⁸¹, R⁸², R⁸³ й R⁸⁴, які можуть бути однаковими або різними, кожен являє собою водень, С₁-С₄-алкіл або С₁-С₃-алкоксиС₂-С₃-алкіл) і групи -(O-)(С₁-С₄-алкіл)кільцеD (де f являє собою 0 або 1, g являє собою 0 або 1 і кільце D являє собою 5-6-членну насичену гетероциклічну групу з 1-2 гетероатомами, незалежно вибраних з O, S й N, де циклічна група може нести один або більше замісників, вибраних із С₁-С₄-алкілу));

10) С₁-С₅-алкілR⁸⁰ (де R⁸⁰ має значення, вказані вище);

11) С₂-С₅-алкенілR⁸⁰ (де R⁸⁰ має значення, вказані вище);

12) С₂-С₅-алкінілR⁸⁰ (де R⁸⁰ має значення, вказані вище);

13) С₁-С₅-алкілX¹⁵R⁸⁰ (де X¹⁵ являє собою -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁸⁵C(O)-, -C(O)NR⁸⁶-, -SO₂NR⁸⁷-, -NR⁸⁸SO₂- або -NR⁸⁹- (де R⁸⁵, R⁸⁶, R⁸⁷, R⁸⁸ й R⁸⁹ кожен незалежно представляє собою водень, С₁-С₃-алкіл або С₁-С₃-алкоксиС₂-С₃-алкіл) і R⁸⁰ має значення, вказані вище);

14) С₂-С₅-алкенілX¹⁶R⁸⁰ (де X¹⁶ являє собою -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁹⁰C(O)-, -C(O)NR⁹¹-, -SO₂NR⁹²-, -NR⁹³SO₂- або -NR⁹⁴- (де R⁹⁰, R⁹¹, R⁹², R⁹³ й R⁹⁴ кожен незалежно представляє собою водень, С₁-С₃-алкіл або С₁-С₃-алкоксиС₂-С₃-алкіл) і R⁸⁰ має значення, вказані вище);

15) C_2-C_5 -алкініл $X^{17}R^{80}$ (де X^{17} являє собою $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^{95}C(O)-$, $-C(O)NR^{96}-$, $SO_2NR^{97}-$, $-NR^{98}SO_2-$ або $-NR^{99}-$ (де R^{95} , R^{96} , R^{97} , R^{98} й R^{99} кожен незалежно представляє собою водень, C_1-C_3 -алкіл або C_1-C_3 -алкокси C_2-C_3 -алкіл) і R^{80} має значення, вказані вище);

16) C_1-C_4 -алкіл $X^{18}C_1-C_4$ -алкіл R^{80} (де X^{18} являє собою $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^{100}C(O)-$, $-C(O)NR^{101}-$, $-SO_2NR^{102}-$, $-NR^{103}SO_2-$ або $-NR^{104}-$ (де R^{100} , R^{101} , R^{102} , R^{103} й R^{104} кожен незалежно являє собою водень, C_1-C_3 -алкіл або C_1-C_3 -алкокси C_2-C_3 -алкіл) і R^{80} має значення, вказані вище);

17) C_1-C_4 -алкіл $X^{18}C_1-C_4$ -алкіл R^{79} (де X^{18} й R^{79} мають значення, вказані вище);

18) C_2-C_5 -алкеніл, який може бути незаміщений або може бути заміщений однією або більше групами, вибраних з гідрокси, фтору, аміно, C_1-C_4 -алкіламіно, N,N -ди(C_1-C_4 -алкіл)аміно, аміносальфону, $N-C_1-C_4$ -алкіламіносальфону й N,N -ди(C_1-C_4 -алкіл)аміносальфону;

19) C_2-C_5 -алкініл, який може бути незаміщений або може бути заміщений однією або більше групами, вибраних з гідрокси, фтору, аміно, C_1-C_4 -алкіламіно, N,N -ди(C_1-C_4 -алкіл)аміно, аміносальфону, $N-C_1-C_4$ -алкіламіносальфону й N,N -ди(C_1-C_4 -алкіл)аміносальфону;

20) C_2-C_5 -алкеніл $X^{18}C_1-C_4$ -алкіл R^{79} (де X^{18} й R^{79} мають значення, вказані вище);

21) C_2-C_5 -алкініл $X^{18}C_1-C_4$ -алкіл R^{79} (де X^{18} й R^{79} мають значення, вказані вище); і

22) C_1-C_4 -алкіл $R^{105}(C_1-C_4$ -алкіл) $(X^{18})_yR^{106}$ (де X^{18} має значення, вказані вище, x являє собою 0 або 1, y являє собою 0 або 1, і R^{105} й R^{106} кожен незалежно вибраний з водню, C_1-C_3 -алкілу, циклопентилу, циклогексилу й 5-6-членної насиченої гетероциклічної групи з 1-2 гетероатомами, незалежно вибраних із O, S й N, де C_1-C_3 -алкільна група може нести 1 або 2 замісники, вибраних з оксо, гідрокси, галогену й C_1-C_4 -алкокси й де циклічна група може нести 1 або 2 замісники, вибраних з оксо, гідрокси, галогену, ціано, C_1-C_4 -ціаноалкілу, C_1-C_4 -алкілу, C_1-C_4 -гідроксалькілу, C_1-C_4 -алкокси, C_1-C_4 -алкокси C_1-C_4 -алкілу, C_1-C_4 -алкілсульфоніл C_1-C_4 -алкілу, C_1-C_4 -алкоксикарбонілу, C_1-C_4 -аміноалкілу, C_1-C_4 -алкіламіно, ди(C_1-C_4 -алкіл)аміно, C_1-C_4 -алкіламіно C_1-C_4 -алкілу, ди(C_1-C_4 -алкіл)аміно C_1-C_4 -алкілу, C_1-C_4 -алкіламіно C_1-C_4 -алкокси, ди(C_1-C_4 -алкіл)аміно C_1-C_4 -алкокси й групи $-(O-)(C_1-C_4$ -алкіл)кільцеD (де f являє собою 0 або 1, g являє собою 0 або 1 і кільце D являє собою 5-6-членну насичену гетероциклічну групу з 1-2 гетероатомами, незалежно вибраних з O, S й N, де циклічна група може нести один або більше замісників, вибраних із C_1-C_4 -алкілу) за умови, що R^{105} не може являти собою водень);

і додатково де будь-яка C_1-C_5 -алкільна, C_2-C_5 -алкенільна або C_2-C_5 -алкінільна група в $R^{66}X^{10}$, яка зв'язана з X^{10} , може нести один або декілька замісників, вибраних з гідрокси, галогену й аміно; за умови, що один або більше R^1 та/або один або більше R^2 вибрані з однієї з наступних п'яти груп:

(i) Q^1X^1 -

де X^1 має значення, вказані вище, і Q^1 вибраний з однієї з наступних десяти груп:

1) Q^2 (де Q^2 являє собою 5-6-членну насичену або частково ненасичену гетероциклічну групу з 1-2 гетероатомами, незалежно вибраних з O, S й N, де гетероциклічна група має принаймні один замісник, вибраний з C_2-C_5 -алкенілу, C_2-C_5 -алкінілу, C_1-C_6 -фторалкілу, C_1-C_6 -алканолу, аміно C_1-C_6 -алканолу, C_1-C_4 -алкіламіно C_1-C_6 -алканолу, ди(C_1-C_4 -алкіл)аміно C_1-C_6 -алканолу, C_1-C_6 -фторалканолу, карбамолу, C_1-C_4 -алкілкарбамолу, ди(C_1-C_4 -алкіл)карбамолу, карбамол C_1-C_6 -алкілу, C_1-C_4 -алкілкарбамол C_1-C_6 -алкілу, ди(C_1-C_4 -алкіл)карбамол C_1-C_6 -алкілу, C_1-C_6 -алкілсульфонілу й C_1-C_6 -фторалкілсульфонілу й де гетероциклічна група необов'язково може мати 1 або 2 додаткових замісники, вибраних з C_2-C_5 -алкенілу, C_2-C_5 -алкінілу, C_1-C_6 -фторалкілу, C_1-C_6 -алканолу, аміно C_1-C_6 -алканолу, C_1-C_4 -алкіламіно C_1-C_6 -алканолу, ди(C_1-C_4 -алкіл)аміно C_1-C_6 -алканолу, C_1-C_6 -фторалканолу, карбамолу, C_1-C_4 -алкілкарбамолу, ди(C_1-C_4 -алкіл)карбамолу, карбамол C_1-C_6 -алкілу, C_1-C_4 -алкілкарбамол C_1-C_6 -алкілу, ди(C_1-C_4 -алкіл)карбамол C_1-C_6 -алкілу, C_1-C_6 -алкілсульфонілу, C_1-C_6 -фторалкілсульфонілу, оксо, гідрокси, галогену, ціано, C_1-C_4 -ціаноалкілу, C_1-C_4 -алкілу, C_1-C_4 -гідроксалькілу, C_1-C_4 -алкокси, C_1-C_4 -алкокси C_1-C_4 -алкілу, C_1-C_4 -алкілсульфоніл C_1-C_4 -алкілу, C_1-C_4 -алкоксикарбонілу, C_1-C_4 -аміноалкілу, C_1-C_4 -алкіламіно, ди(C_1-C_4 -алкіл)аміно, C_1-C_4 -алкіламіно C_1-C_4 -алкілу, ди(C_1-C_4 -алкіл)аміно C_1-C_4 -алкілу, C_1-C_4 -алкіламіно C_1-C_4 -алкокси, ди(C_1-C_4 -алкіл)аміно C_1-C_4 -алкокси й групи $-(O-)(C_1-C_4$ -алкіл)кільцеD (де f являє собою 0 або 1, g являє собою 0 або 1 і кільце D являє собою 5-6-членну насичену або частково ненасичену гетероциклічну групу з 1-2 гетероатомами, незалежно вибраних з O, S й N, де циклічна група може нести один або більше замісників, вибраних із C_1-C_4 -алкілу));

2) C_1-C_5 -алкіл W^1Q^2 (де W^1 являє собою $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-OC(O)-$, $-NQ^3C(O)-$, $-C(O)NQ^4-$, SO_2NQ^5- , $-NQ^6SO_2-$ або $-NQ^7-$ (де Q^3 , Q^4 , Q^5 , Q^6 й Q^7 кожен незалежно являє собою водень, C_1-C_3 -алкіл, C_1-C_3 -алкокси C_2-C_3 -алкіл, C_2-C_5 -алкеніл, C_2-C_5 -алкініл або C_1-C_4 -галоалкіл) і Q^2 має значення, вказані вище);

3) C_1-C_5 -алкіл Q^2 (де Q^2 має значення, вказані вище);

4) C_2-C_5 -алкеніл Q^2 (де Q^2 має значення, вказані вище);

5) C_2-C_5 -алкініл Q^2 (де Q^2 має значення, вказані вище);

6) C_1-C_4 -алкіл $W^2C_1-C_4$ -алкіл Q^2 (де W^2 являє собою $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NQ^8C(O)-$, $-C(O)NQ^9-$, $SO_2NQ^{10}-$, $-NQ^{11}SO_2-$ або $-NQ^{12}-$ (де Q^8 , Q^9 , Q^{10} , Q^{11} й Q^{12} кожен незалежно являє собою водень, C_1-C_3 -алкіл, C_1-C_3 -алкокси C_2-C_3 -алкіл, C_2-C_5 -алкеніл, C_2-C_5 -алкініл або C_1-C_4 -галоалкіл) і Q^2 має значення, вказані вище);

7) C_2-C_5 -алкеніл $W^2C_1-C_4$ -алкіл O^2 (де W^2 й Q^2 мають значення, вказані вище);

8) C_2-C_5 -алкініл $W^2C_1-C_4$ -алкіл Q^2 (де W^2 й Q^2 мають значення, вказані вище);

9) C_1-C_4 -алкіл $O^{13}(C_1-C_4$ -алкіл) $(W^2)_kO^{14}$ (де W^2 має значення, вказані вище, j являє собою 0 або 1,

к являє собою 0 або 1, і Q^{13} й Q^{14} кожен незалежно вибраний з водню, C_1-C_3 -алкілу, циклопентилу, циклогексилу й 5-6-членної насиченої або частково ненасиченої гетероциклічної групи з 1-2 гетероатомами, незалежно вибраних з O, S й N, де C_1-C_3 -алкільна група може нести 1 або 2 замісники, вибраних з оксо, гідрокси, галогену й C_1-C_4 -алкокси й де циклічна група може нести 1, 2 або 3 замісники, вибраних з C_2-C_5 -алкенілу, C_2-C_5 -алкінілу, C_1-C_6 -фторалкілу, C_1-C_6 -алканолу, аміно C_1-C_6 -алканолу, C_1-C_4 -алкіламіно C_1-C_6 -алканолу, ди(C_1-C_4 -алкіл)аміно C_1-C_6 -алканолу, C_1-C_6 -фторалканолу, карбамоїлу, C_1-C_4 -алкілкарбамоїлу, ди(C_1-C_4 -алкіл)карбамоїлу, карбамоїл C_1-C_6 -алкілу, C_1-C_4 -алкілкарбамоїл C_1-C_6 -алкілу, ди(C_1-C_4 -алкіл)карбамоїл C_1-C_6 -алкілу, C_1-C_6 -алкілсульфонілу, C_1-C_6 -фторалкілсульфонілу, оксо, гідрокси, галогену, ціано, C_1-C_4 -ціаноалкілу, C_1-C_4 -алкілу, C_1-C_4 -гідроксіалкілу, C_1-C_4 -алкокси, C_1-C_4 -алкокси C_1-C_4 -алкілу, C_1-C_4 -алкілсульфоніл C_1-C_4 -алкілу, C_1-C_4 -алкоксикарбонілу, C_1-C_4 -аміноалкілу, C_1-C_4 -алкіламіно, ди(C_1-C_4 -алкіл)аміно, C_1-C_4 -алкіламіно C_1-C_4 -алкілу, ди(C_1-C_4 -алкіл)аміно C_1-C_4 -алкілу, C_1-C_4 -алкіламіно C_1-C_4 -алкокси, ди(C_1-C_4 -алкіл)аміно C_1-C_4 -алкокси й групи $-(-O)-$ (C_1-C_4 -алкіл)_{кільцеD} (де f являє собою 0 або 1, g являє собою 0 або 1 і кільце D представляє собою 5-6-членну насичену або частково ненасичену гетероциклічну групу з 1-2 гетероатомами, незалежно вибраних з O, S й N, де гетероциклічна група може нести один або декілька замісників, вибраних із C_1-C_4 -алкілу), за умови, що Q^{13} не може являти собою водень й одна або обидві Q^{13} й Q^{14} повинні являти собою 5-6-членну насичену або частково ненасичену гетероциклічну групу, як визначено вище, де гетероциклічна група має принаймні один замісник, вибраний з C_2-C_5 -алкенілу, C_2-C_5 -алкінілу, C_1-C_6 -фторалкілу, C_1-C_6 -алканолу, аміно C_1-C_6 -алканолу, C_1-C_4 -алкіламіно C_1-C_6 -алканолу, ди(C_1-C_4 -алкіл)аміно C_1-C_6 -алканолу, C_1-C_6 -фторалканолу, карбамоїлу, C_1-C_4 -алкілкарбамоїлу, ди(C_1-C_4 -алкіл)карбамоїлу, карбамоїл C_1-C_6 -алкілу, C_1-C_4 -алкілкарбамоїл C_1-C_6 -алкілу, ди(C_1-C_4 -алкіл)карбамоїл C_1-C_6 -алкілу, C_1-C_6 -алкілсульфонілу й C_1-C_6 -фторалкілсульфонілу й де гетероциклічна група необов'язково має 1 або 2 додаткових замісники, вибраних із вказаних вище);

10) C_1-C_4 -алкіл $O^{13}C_1-C_4$ -алканол O^{14n} , де Q^{13} має значення, вказані вище, і не являє собою водень й Q^{14n} являє собою 5-6-членну насичену або частково ненасичену гетероциклічну групу, яка містить принаймні один атом азоту й необов'язково містить додатковий атом азоту, де Q^{14n} зв'язана із C_1-C_6 -алканолу за допомогою атома азоту й де Q^{14n} необов'язково має 1, 2 або 3 замісники, вибраних з C_2-C_5 -алкенілу, C_2-C_5 -алкінілу, C_1-C_6 -фторалкілу, C_1-C_6 -алканолу, аміно C_1-C_6 -алканолу, C_1-C_4 -алкіламіно C_1-C_6 -алканолу, ди(C_1-C_4 -алкіл)аміно C_1-C_6 -алканолу, C_1-C_6 -фторалканолу, карбамоїлу, C_1-C_4 -алкілкарбамоїлу, ди(C_1-C_4 -алкіл)карбамоїлу, карбамоїл C_1-C_6 -алкілу, C_1-C_4 -алкілкарбамоїл C_1-C_6 -алкілу, ди(C_1-C_4 -алкіл)карбамоїл C_1-C_6 -алкілу,

C_1-C_6 -алкілсульфонілу, C_1-C_6 -фторалкілсульфонілу, оксо, гідрокси, галогену, ціано, C_1-C_4 -ціаноалкілу, C_1-C_4 -алкілу, C_1-C_4 -гідроксіалкілу, C_1-C_4 -алкокси, C_1-C_4 -алкокси C_1-C_4 -алкілу, C_1-C_4 -алкілсульфоніл C_1-C_4 -алкілу, C_1-C_4 -алкоксикарбонілу, C_1-C_4 -аміноалкілу, C_1-C_4 -алкіламіно, ди(C_1-C_4 -алкіл)аміно, C_1-C_4 -алкіламіно C_1-C_4 -алкілу, ди(C_1-C_4 -алкіл)аміно C_1-C_4 -алкілу, C_1-C_4 -алкіламіно C_1-C_4 -алкокси, ди(C_1-C_4 -алкіл)аміно C_1-C_4 -алкокси й групи $-(-O)-$ (C_1-C_4 -алкіл)_{кільцеD} (де f являє собою 0 або 1, g являє собою 0 або 1 і кільце D являє собою 5-6-членну насичену або частково ненасичену гетероциклічну групу з 1-2 гетероатомами, незалежно вибраних з O, S й N, де гетероциклічна група може нести один або декілька замісників, вибраних із C_1-C_4 -алкілу);

і додатково де будь-яка C_1-C_5 -алкільна, C_2-C_5 -алкенільна або C_2-C_5 -алкінільна група в Q^1X^1 , яка зв'язана з X^1 , може нести один або декілька замісників, вибраних з гідрокси, галогену й аміно);

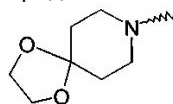
(ii) $Q^{15}W^3$ -

де W^3 являє собою $-NQ^{16}C(O)-$, $-C(O)NQ^{17}$, $-SO_2NQ^{18}$, $-NQ^{19}SO_2$ або $-NQ^{20}$ (де Q^{16} , Q^{17} , Q^{18} , Q^{19} й Q^{20} кожен незалежно являє собою C_2-C_5 -алкеніл, C_2-C_5 -алкініл, C_1-C_4 -галоалкіл), і Q^{15} являє собою C_1-C_6 -галоалкіл, C_2-C_5 -алкеніл або C_2-C_5 -алкініл;

(iii) $O^{21}W^4C_1-C_5$ -алкіл X^1 -, де W^4 являє собою $-NQ^{22}C(O)-$, $-C(O)NQ^{23}$, $-SO_2NQ^{24}$, $-NQ^{25}SO_2$ або $-NQ^{26}$ (де Q^{22} , Q^{23} , Q^{24} , Q^{25} й Q^{26} кожен незалежно являє собою водень, C_1-C_3 -алкіл, C_1-C_3 -алкокси C_2-C_3 -алкіл, C_2-C_5 -алкеніл, C_2-C_5 -алкініл або C_1-C_4 -галоалкіл), і Q^{21} являє собою C_1-C_6 -галоалкіл, C_2-C_5 -алкеніл або C_2-C_5 -алкініл, і X^1 має значення, вказані вище;

(iv) O^ACrC_6 -алкіл X^1 -, $O^{28}C_2-C_5$ -алкеніл X^1 - або $O^{28}C_2-C_5$ -алкініл X^1 -, де X^1 має значення, вказані вище, і Q^{28} являє собою імідазолідинільну групу, яка має два оксо замісники й одну C_1-C_6 -алкільну або C_3-C_{10} -циклоалкільну групу, де C_1-C_6 -алкільна або C_3-C_{10} -циклоалкільна група може нести гідроксизамісник біля атома вуглецю, який зв'язаний з імідазолідинільною групою, і де C_1-C_5 -алкіл, C_1-C_5 -алкеніл або C_1-C_5 -алкініл, зв'язаний з X^1 , може нести один або декілька замісників, вибраних з гідрокси, галогену й аміно; і

(v) $O^{29}C_1-C_5$ -алкіл X^1 -, $O^{29}C_2-C_5$ -алкеніл X^1 - або $O^{29}C_2-C_5$ -алкініл X^1 -, де X^1 має значення, вказані вище, C_1-C_5 -алкіл, C_1-C_5 -алкеніл або C_1-C_5 -алкініл, зв'язаний з X^1 , може нести один або декілька замісників, вибраних з гідрокси, галогену й аміно й Q^{29} являє собою групу 1,4-діокса-8-азаспіро[4.5]дец-8-ил, яка може бути представлена формулою:

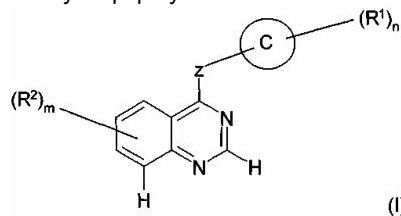


або R^1 може бути вибраний з будь-якої із груп, вказаних вище, і R^2 являє собою 6,7-метилендіокси або 6,7-етилендіокси;

або її солі, або її проліків, наприклад, складного ефіру або аміду, для приготування лікарського засобу для застосування для одержання антиангіогенної дії та/або зменшення

проникності судин у теплокровних тварин, таких як люди.

Відповідно до одного з варіантів здійснення даного винаходу, забезпечується застосування сполуки формули I:



у якій:

кільце С являє собою 8, 9, 10, 12 або 13-членну біциклічну або трициклічну частину, яка може бути насиченою або ненасиченою, ароматичною або неароматичною, і необов'язково може містити 1-3 гетероатоми, незалежно вибраних з О, N й S;

Z являє собою -O-, -NN- або -S-;

n являє собою 0, 1, 2, 3, 4 або 5;

m являє собою 0, 1, 2 або 3;

R² являє собою водень, гідроксид, галоген, ціано, нітро, трифторметил, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-алкокси, C₁-C₃-алкілсульфаніл, -NR³R⁴ (де R³ й R⁴, які можуть бути однаковими або різними, кожен являє собою водень або C₁-C₃-алкіл), або R⁵X¹ (де X¹ являє собою простий зв'язок, -O-, -CH₂-, -OC(O)-, -C(O)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁶C(O)-, -C(O)NR⁷-, -SO₂NR⁸-, -NR⁹SO₂- або -NR¹⁰- (де R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ й R¹⁰ кожен незалежно являє собою водень, C₁-C₃-алкіл або C₁-C₃-алкоксиC₂-C₃-алкіл), і R⁵ вибраний з однієї з наступних двадцяти двох груп:

1) водень, оксиранилC₁-C₄-алкіл або C₁-C₅-алкіл, який може бути незаміщений або може бути заміщений однією або більше групами, вибраними з гідрокси, фтору, хлору, бромиду й аміно;

2) C₁-C₅-алкілX²C(O)R¹¹ (де X² являє собою -O- або -NR¹²- (де R¹² являє собою водень, C₁-C₃-алкіл або C₁-C₃-алкоксиC₂-C₃-алкіл) і R¹¹ являє собою C₁-C₃-алкіл, -NR¹³R¹⁴ або -OR¹⁵ (де R¹³, R¹⁴ й R¹⁵, які можуть бути однаковими або різними, кожен являє собою водень, C₁-C₅-алкіл або C₁-C₃-алкоксиC₂-C₃-алкіл));

3) C₁-C₅-алкілX³R¹⁶ (де X³ являє собою -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -OC(O)-, -NR¹⁷C(O)-, -C(O)NR¹⁸-, -SO₂NR¹⁹-, -NR²⁰SO₂- або -NR²¹- (де R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰ й R²¹ кожен незалежно являє собою водень, C₁-C₃-алкіл або C₁-C₃-алкоксиC₂-C₃-алкіл) і R¹⁶ являє собою водень, C₁-C₃-алкіл, циклопентил, циклогексил або 5-6-членну насичену гетероциклічну групу з 1-2 гетероатомами, незалежно вибраних з О, S й N, де C₁-C₃-алкільна група може нести 1 або 2 замісники, вибраних з оксо, гідрокси, галогену й C₁-C₄-алкокси й де циклічна група може нести 1 або 2 замісники, вибраних з оксо, гідроксид, галогену, ціано, C₁-C₄-ціаноалкілу, C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-гідроксialкілу, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-алкоксиC₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкілсульфонілC₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкоксикарбонілу, C₁-C₄-аміноалкілу, C₁-C₄-алкіламіно, ди(C₁-C₄-алкіл)аміно, C₁-C₄-алкіламіноC₁-C₄-алкілу, ди(C₁-C₄-алкіл)аміноC₁-C₄-

, C₁-C₄-алкіламіноC₁-C₄-алкокси, ди(C₁-C₄-алкіл)аміноC₁-C₄-алкокси й групи -(O)-(C₁-C₄-алкіл)кільцеD (де f являє собою 0 або 1, g являє собою 0 або 1 і кільце D являє собою 5-6-членну насичену гетероциклічну групу з 1-2 гетероатомами, незалежно вибраних з О, S й N, де циклічна група може нести один або більше замісників, вибраних із C₁-C₄-алкілу));

4) C₁-C₅-алкілX⁴C₁-C₅-алкілX⁵P²² (де X⁴ й X⁵, які можуть бути однаковими або різними, кожен являє собою -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR²³C(O)-, -C(O)NR²⁴-, -SO₂NR²⁵-, -NR²⁶SO₂- або -NR²⁷- (де R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶ й R²⁷ кожен незалежно являє собою водень, C₁-C₃-алкіл або C₁-C₃-алкоксиC₂-C₃-алкіл) і R²² являє собою водень, C₁-C₃-алкіл або C₁-C₃-алкоксиC₂-C₃-алкіл);

5) R²⁸ (де R²⁸ являє собою 5-6-членну насичену гетероциклічну групу (зв'язану за допомогою атома вуглецю або азоту) з 1-2 гетероатомами, незалежно вибраних з О, S й N, де гетероциклічна група може нести 1 або 2 замісники, вибраних з оксо, гідрокси, галогену, ціано, C₁-C₄-ціаноалкілу, C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-гідроксialкілу, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-алкоксиC₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкілсульфонілC₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкоксикарбонілу, C₁-C₄-аміноалкілу, C₁-C₄-алкіламіно, ди(C₁-C₄-алкіл)аміно, C₁-C₄-алкіламіноC₁-C₄-алкілу, ди(C₁-C₄-алкіл)аміноC₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкіламіноC₁-C₄-алкокси, ди(C₁-C₄-алкіл)аміноC₁-C₄-алкокси й групи -(O)-(C₁-C₄-алкіл)кільцеD (де f являє собою 0 або 1, g являє собою 0 або 1 і кільце D являє собою 5-6-членну насичену гетероциклічну групу з 1-2 гетероатомами, незалежно вибраних з О, S й N, де циклічна група може нести один або більше замісників, вибраних із C₁-C₄-алкілу));

6) C₁-C₅-алкілR²⁸ (де R²⁸ має значення, вказані вище);

7) C₂-C₅-алкенілR²⁸ (де R²⁸ має значення, вказані вище);

8) C₂-C₆-алкінілR²⁸ (де R²⁸ має значення, вказані вище);

9) R²⁹ (де R²⁹ являє собою піридонову групу, фенільну групу або 5-6-членну ароматичну гетероциклічну групу (зв'язану за допомогою атома вуглецю або азоту) з 1-3 гетероатомами, вибраних з О, N й S, де піридонова, фенільна або ароматична гетероциклічна група може нести аж до 5 замісників, вибраних з оксо, гідрокси, галогену, аміно, C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-гідроксialкілу, C₁-C₄-аміноалкілу, C₁-C₄-алкіламіно, C₁-C₄-гідроксialкокси, карбокси, трифторметилу, ціано, -C(O)NR³⁰R³¹-, -NR³²C(O)R³³ (де R³⁰, R³¹, R³² й R³³, які можуть бути однаковими або різними, кожен являє собою водень, C₁-C₄-алкіл або C₁-C₃-алкоксиC₂-C₃-алкіл) і групи -(O)-(C₁-C₄-алкіл)кільцеD (де f являє собою 0 або 1, g являє собою 0 або 1 і кільце D являє собою 5-6-членну насичену гетероциклічну групу з 1-2 гетероатомами, незалежно вибраних з О, S й N, де циклічна група може нести один або більше замісників, вибраних із C₁-C₄-алкілу));

10) C₁-C₅-алкілR²⁹ (де R²⁹ має значення, вказані вище);

11) C_2-C_5 -алкеніл R^{29} (де R^{29} має значення, вказані вище);

12) C_2-C_5 -алкініл R^{29} (де R^{29} має значення, вказані вище);

13) C_1-C_5 -алкіл X^6R^{29} (де X^6 являє собою $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^{34}C(O)-$, $-C(O)NR^{35}-$, $-SO_2NR^{36}-$, $-NR^{37}SO_2-$ або $-NR^{38}-$ (де R^{34} , R^{35} , R^{36} , R^{37} й R^{38} кожен незалежно представляє собою водень, C_1-C_3 -алкіл або C_1-C_3 -алкокси C_2-C_3 -алкіл) і R^{29} має значення, вказані вище);

14) C_2-C_5 -алкеніл X^7R^{29} (де X^7 являє собою $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^{39}C(O)-$, $-C(O)NR^{40}-$, $-SO_2NR^{41}-$, $-NR^{42}SO_2-$ або $-NR^{43}-$ (де R^{39} , R^{40} , R^{41} , R^{42} й R^{43} кожен незалежно представляє собою водень, C_1-C_3 -алкіл або C_1-C_3 -алкокси C_2-C_3 -алкіл) і R^{29} має значення, вказані вище);

15) C_2-C_5 -алкініл X^8R^{29} (де X^8 являє собою $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^{44}C(O)-$, $-C(O)NR^{45}-$, $-SO_2NR^{46}-$, $-NR^{47}SO_2-$ або $-NR^{48}-$ (де R^{44} , R^{45} , R^{46} , R^{47} й R^{48} кожен незалежно представляє собою водень, C_1-C_3 -алкіл або C_1-C_3 -алкокси C_2-C_3 -алкіл) і R^{29} має значення, вказані вище);

16) C_1-C_4 -алкіл $X^9C_1-C_4$ -алкіл R^{29} (де X^9 являє собою $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^{49}C(O)-$, $-C(O)NR^{50}-$, $-SO_2NR^{51}-$, $-NR^{52}SO_2-$ або $-NR^{53}-$ (де R^{49} , R^{50} , R^{51} , R^{52} й R^{53} кожен незалежно являє собою водень, C_1-C_3 -алкіл або C_1-C_3 -алкокси C_2-C_3 -алкіл) і R^{29} має значення, вказані вище);

17) C_1-C_4 -алкіл $X^9C_1-C_4$ -алкіл R^{28} (де X^9 й R^{28} мають значення, вказані вище);

18) C_2-C_5 -алкеніл, який може бути незаміщений або може бути заміщений однією або більше групами, вибраних з гідрокси, фтору, аміно, C_1-C_4 -алкіламіно, N,N -ди(C_1-C_4 -алкіл)аміно, аміносальфонілу, $N-C_1-C_4$ -алкіламіносальфонілу й N,N -ди(C_1-C_4 -алкіл)аміносальфонілу;

19) C_2-C_5 -алкініл, який може бути незаміщений або може бути заміщений однією або більше групами, вибраних з гідрокси, фтору, аміно, C_1-C_4 -алкіламіно, N,N -ди(C_1-C_4 -алкіл)аміно, аміносальфонілу, $N-C_1-C_4$ -алкіламіносальфонілу й N,N -ди(C_1-C_4 -алкіл)аміносальфонілу;

20) C_2-C_5 -алкеніл $X^9C_1-C_4$ -алкіл R^{28} (де X^9 й R^{28} мають значення, вказані вище);

21) C_2-C_5 -алкініл $X^9C_1-C_4$ -алкіл R^{28} (де X^9 й R^{28} мають значення, вказані вище);

22) C_1-C_4 -алкіл $R^{54}(C_1-C_4$ -алкіл) $_q(X^9)_rR^{55}$ (де X^9 має значення, вказані вище, q являє собою 0 або 1, r являє собою 0 або 1, i R^{54} й R^{55} кожен незалежно вибраний з водню, C_1-C_3 -алкілу, циклопентилу, циклогексилу й 5-6-членної насиченої гетероциклічної групи з 1-2 гетероатомами, незалежно вибраних з O, S й N, де C_1-C_4 -3-алкільна група може нести 1 або 2 замісники, вибраних з оксо, гідрокси, галогену й C_1-C_4 -алкокси й де циклічна група може нести 1 або 2 замісники, вибраних з оксо, гідрокси, галогену, ціано, C_1-C_4 -ціаноалкілу, C_1-C_4 , C_1-C_4 -гідроксалькілу, C_1-C_4 -алкокси, C_1-C_4 -алкоксил C_1-C_4 -алкілу, C_1-C_4 -алкілсульфоніл C_1-C_4 -алкілу, C_1-C_4 -алкоксикарбонілу, C_1-C_4 -аміноалкілу, C_1-C_4 -алкіламіно, ди(C_1-C_4 -алкіл)аміно, C_1-C_4 -алкіламіно C_1-C_4 -алкілу, ди(C_1-C_4 -алкіл)аміно C_1-C_4 -алкілу, C_1-C_4 -алкіламіно C_1-C_4 -алкокси, ди(C_1-C_4 -алкіл)аміно C_1-C_4 -алкокси й групи $-(O-)(C_1-C_4$ -

алкіл) $_g$ кільцеD (де f являє собою 0 або 1, g являє собою 0 або 1 і кільце D являє собою 5-6-членну насичену гетероциклічну групу з 1-2 гетероатомами, незалежно вибраних з O, S й N, де циклічна група може нести один або більше замісників, вибраних із C_1-C_4 -алкілу), за умови, що R^{54} не може являти собою водень);

і додатково де будь-яка C_1-C_5 -алкільна, C_2-C_5 -алкенільна або C_2-C_5 -алкінільна група в $R^{54}X^1$, яка зв'язана з X^1 , може нести один або декілька замісників, вибраних з гідрокси, галогену й аміно); R^1 являє собою водень, оксо, галоген, гідрокси, C_1-C_4 -алкокси, C_1-C_4 -алкіл, C_1-C_4 -алкоксиметил, C_1-C_4 -алканойл, C_1-C_4 -галоалкіл, ціано, аміно, C_2-C_5 -алкеніл, C_2-C_5 -алкініл, C_1-C_3 -алканойлокси, нітро, C_1-C_4 -алканойламіно, C_1-C_4 -алкоксикарбоніл, C_1-C_4 -алкілсульфаніл, C_1-C_4 -алкілсульфоніл, C_1-C_4 -алкілсульфоніл, карбамоїл, $N-C_1-C_4$ -алкілкарбамоїл, N,N -ди(C_1-C_4 -алкіл)карбамоїл, аміносальфоніл, $N-C_1-C_4$ -алкіламіносальфоніл, N,N -ди(C_1-C_4 -алкіл)аміносальфоніл, $N-(C_1-C_4$ -алкілсульфоніл)аміно, $N-(C_1-C_4$ -алкілсульфоніл)- $N-(C_1-C_4$ -алкіл)аміно, N,N -ди(C_1-C_4 -алкілсульфоніл)аміно, C_3-C_7 -алкіленовий ланцюг, з'єднаний із двома атомами вуглецю кільця C, C_1-C_4 -алканойламіно C_1-C_4 -алкіл, карбокси або групу $R^{56}X^{10}$ (де X^{10} являє собою простий зв'язок, $-O-$, $-CH_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^{57}C(O)-$, $-C(O)NR^{58}-$, $-SO_2NR^{59}-$, $-NR^{60}SO_2-$ або $-NR^{61}-$ (де R^{57} , R^{58} , R^{59} , R^{60} й R^{61} кожен незалежно являє собою водень, C_1-C_3 -алкіл або C_1-C_3 -алкокси C_2-C_3 -алкіл), і R^{56} вибраний з однієї з наступних двадцяти двох груп:

1) водень, оксираніл C_1-C_4 -алкіл або C_1-C_5 -алкіл, який може бути незаміщений або може бути заміщений однією або більше групами, вибраними з гідрокси, фтору, хлору, бром у й аміно;

2) C_1-C_5 -алкіл $X^{11}C(O)R^{62}$ (де X^{11} являє собою $-O-$ або $-NR^{63}-$ (де R^{63} являє собою водень, C_1-C_3 -алкіл або C_1-C_3 -алкокси C_2-C_3 -алкіл) і R^{62} являє собою C_1-C_3 -алкіл, $-NR^{64}R^{65}$ або $-OR^{66}$ (де R^{64} , R^{65} й R^{66} , які можуть бути однаковими або різними, кожен являє собою водень, C_1-C_5 -алкіл або C_1-C_3 -алкокси C_2-C_3 -алкіл));

3) C_1-C_5 -алкіл $X^{12}R^{67}$ (де X^{12} являє собою $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-OC(O)-$, $-NR^{68}C(O)-$, $-C(O)NR^{69}-$, $-SO_2NR^{70}-$, $-NR^{71}SO_2-$ або $-NR^{72}-$ (де R^{68} , R^{69} , R^{70} , R^{71} й R^{72} кожен незалежно являє собою водень, C_1-C_3 -алкіл або C_1-C_3 -алкокси C_2-C_3 -алкіл) і R^{67} являє собою водень, C_1-C_3 -алкіл, циклопентил, циклогексил або 5-6-членну насичену гетероциклічну групу з 1-2 гетероатомами, незалежно вибраних з O, S й N, де C_1-C_3 -алкільна група може нести 1 або 2 замісники, вибраних з оксо, гідрокси, галогену й C_1-C_4 -алкокси й де циклічна група може нести 1 або 2 замісники, вибраних з оксо, гідрокси, галогену, ціано, C_1-C_4 -ціаноалкілу, C_1-C_4 -алкілу, C_1-C_4 -гідроксалькілу, C_1-C_4 -алкокси, C_1-C_4 -алкоксил C_1-C_4 -алкілу, C_1-C_4 -алкілсульфоніл C_1-C_4 -алкілу, C_1-C_4 -алкоксикарбонілу, C_1-C_4 -аміноалкілу, C_1-C_4 -алкіламіно, ди(C_1-C_4 -алкіл)аміно, C_1-C_4 -алкіламіно C_1-C_4 -алкілу, ди(C_1-C_4 -алкіл)аміно C_1-C_4 -алкілу, C_1-C_4 -алкіламіно C_1-C_4 -алкокси, ди(C_1-C_4 -алкіл)аміно C_1-C_4 -алкокси й групи $-(O-)(C_1-C_4$ -

алкіл)кільцеD (де f являє собою 0 або 1, g являє собою 0 або 1 і кільце D являє собою 5-6-членну насичену гетероциклічну групу з 1-2 гетероатомами, незалежно вибраних з O, S й N, де циклічна група може нести один або більше замісників, вибраних із C₁-C₄-алкілу);

4) C₁-C₅-алкілX¹³C₁-C₅-алкілR⁷³ (де X¹³ й X¹⁴, які можуть бути однаковими або різними, кожен являє собою -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁷⁴C(O)-, -C(O)NR⁷⁵-, -SO₂NR⁷⁶-, -NR⁷⁷SO₂- або -NR⁷⁸- (де R⁷⁴, R⁷⁵, R⁷⁶, R⁷⁷ й R⁷⁸ кожен незалежно являє собою водень, C₁-C₃-алкіл або C₁-C₃-алкоксиC₂-C₃-алкіл) і R⁷³ являє собою водень, C₁-C₃-алкіл або C₁-C₃-алкоксиC₂-C₃-алкіл);

5) R⁷⁹ (де R⁷⁹ являє собою 5-6-членну насичену гетероциклічну групу (зв'язану за допомогою атома вуглецю або азоту) з 1-2 гетероатомами, незалежно вибраних з O, S й N, де гетероциклічна група може нести 1 або 2 замісники, вибраних з оксо, гідрокси, галогену, ціано, C₁-C₄-ціаноалкілу, C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-гідроксіалкілу, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-алкоксиC₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкілсульфонілC₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкоксикарбонілу, C₁-C₄-аміноалкілу, C₁-C₄-алкіламіно, ди(C₁-C₄-алкіл)аміно, C₁-C₄-алкіламіноC₁-C₄-алкілу, ди(C₁-C₄-алкіл)аміноC₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкіламіноC₁-C₄-алкокси, ди(C₁-C₄-алкіл)аміноC₁-C₄-алкокси й групи -(O-)(C₁-C₄-алкіл)кільцеD (де f являє собою 0 або 1, g являє собою 0 або 1 і кільце D являє собою 5-6-членну насичену гетероциклічну групу з 1-2 гетероатомами, незалежно вибраних з O, S й N, де циклічна група може нести один або більше замісників, вибраних із C₁-C₄-алкілу);

6) C₁-C₄-алкілR⁷⁹ (де R⁷⁹ має значення, вказані вище);

7) C₂-C₅-алкенілR⁷⁹ (де R⁷⁹ має значення, вказані вище);

8) C₂-C₅-алкінілR⁷⁹ (де R⁷⁹ має значення, вказані вище);

9) R⁸⁰ (де R⁸⁰ являє собою піридонову групу, фенільну групу або 5-6-членну ароматичну гетероциклічну групу (зв'язану за допомогою атома вуглецю або азоту) з 1-3 гетероатомами, вибраних із O, N й S, де піридонова, фенільна або ароматична гетероциклічна група може нести аж до 5 замісників, вибраних з оксо, гідрокси, галогену, аміно, C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-гідроксіалкілу, C₁-C₄-аміноалкілу, C₁-C₄-алкіламіно, C₁-C₄-гідроксіалкокси, карбокси, трифторметилу, ціано, -C(O)NR⁸¹R⁸²-, -NR⁸³C(O)R⁸⁴ (де R⁸¹, R⁸², R⁸³ й R⁸⁴, які можуть бути однаковими або різними, кожен являє собою водень, C₁-C₄-алкіл або C₁-C₃-алкокси C₂-C₃-алкіл) і групи -(O-)(C₁-C₄-алкіл)кільцеD (де f являє собою 0 або 1, g являє собою 0 або 1 і кільце D являє собою 5-6-членну насичену гетероциклічну групу з 1-2 гетероатомами, незалежно вибраних з O, S й N, де циклічна група може нести один або більше замісників, вибраних із C₁-C₄-алкілу);

10) C₁-C₅-алкілR⁸⁰ (де R⁸⁰ має значення, вказані вище);

11) C₂-C₅-алкенілR⁸⁰ (де R⁸⁰ має значення, вказані вище);

12) C₂-C₅-алкінілR⁸⁰ (де R⁸⁰ має значення, вказані вище);

13) C₁-C₅-алкілX¹⁵R⁸⁰ (де X¹⁵ являє собою -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁸⁵C(O)-, -C(O)NR⁸⁶-, -SO₂NR⁸⁷-, -NR⁸⁸SO₂- або -NR⁸⁹- (де R⁸⁵, R⁸⁶, R⁸⁷, R⁸⁸ й R⁸⁹ кожен незалежно представляє собою водень, C₁-C₃-алкіл або C₁-C₃-алкоксиC₂-C₃-алкіл) і R⁸⁰ має значення, вказані вище);

14) C₂-C₅-алкенілX¹⁶R⁸⁰ (де X¹⁶ являє собою -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁹⁰C(O)-, -C(O)NR⁹¹-, -SO₂NR⁹²-, -NR⁹³SO₂- або -NR⁹⁴- (де R⁹⁰, R⁹¹, R⁹², R⁹³ й R⁹⁴ кожен незалежно представляє собою водень, C₁-C₃-алкіл або C₁-C₃-алкоксиC₂-C₃-алкіл) і R⁸⁰ має значення, вказані вище);

15) C₂-C₅-алкінілX¹⁷R⁸⁰ (де X¹⁷ являє собою -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁹⁵C(O)-, -C(O)NR⁹⁶-, -SO₂NR⁹⁷-, -NR⁹⁸SO₂- або -NR⁹⁹- (де R⁹⁵, R⁹⁶, R⁹⁷, R⁹⁸ й R⁹⁹ кожен незалежно представляє собою водень, C₁-C₃-алкіл або C₁-C₃-алкоксиC₂-C₃-алкіл) і R⁸⁰ має значення, вказані вище);

16) C₁-C₄-алкілX¹⁸C₁-C₄-алкілR⁸⁰ (де X¹⁸ являє собою -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR¹⁰⁰C(O)-, -C(O)NR¹⁰¹-, -SO₂NR¹⁰²-, -NR¹⁰³SO₂- або -NR¹⁰⁴- (де R¹⁰⁰, R¹⁰¹, R¹⁰², R¹⁰³ й R¹⁰⁴ кожен незалежно являє собою водень, C₁-C₃-алкіл або C₁-C₃-алкоксиC₂-C₃-алкіл) і R⁸⁰ має значення, вказані вище);

17) C₁-C₄-алкілX¹⁸C₁-C₄-алкілR⁷⁹ (де X¹⁸ й R⁷⁹ мають значення, вказані вище);

18) C₂-C₅-алкеніл, який може бути незаміщений або може бути заміщений однією або більше групами, вибраних з гідрокси, фтору, аміно, C₁-C₄-алкіламіно, N,N-ди(C₁-C₄-алкіл)аміно, аміносурьфонілу, N-C₁-C₄-алкіламіносурьфонілу й N,N-ди(C₁-C₄-алкіл)аміносурьфонілу;

19) C₂-C₅-алкініл, який може бути незаміщений або може бути заміщений однією або більше групами, вибраних з гідрокси, фтору, аміно, C₁-C₄-алкіламіно, N,N-ди(C₁-C₄-алкіл)аміно, аміносурьфонілу, N-C₁-C₄-алкіламіносурьфонілу й N,N-ди(C₁-C₄-алкіл)аміносурьфонілу;

20) C₂-C₅-алкенілX¹⁸C₁-C₄-алкілR⁷⁹ (де X¹⁸ й R⁷⁹ мають значення, вказані вище);

21) C₂-C₅-алкінілX¹⁸C₁-C₄-алкілR⁷⁹ (де X¹⁸ й R⁷⁹ мають значення, вказані вище);

22) C₁-C₄-алкілR¹⁰⁵(C₁-C₄-алкіл)X¹⁸R¹⁰⁶ (де X¹⁸ має значення, вказані вище, х являє собою 0 або 1, у являє собою 0 або 1, і R¹⁰⁵ й R¹⁰⁶ кожен незалежно вибраний з водню, C₁-C₃-алкілу, циклопентилу, циклогексилу й 5-6-членної насиченої гетероциклічної групи з 1-2 гетероатомами, незалежно вибраних з O, S й N, де C₁-C₃-алкільна група може нести 1 або 2 замісники, вибраних з оксо, гідрокси, галогену й C₁-C₄-алкокси й де циклічна група може нести 1 або 2 замісники, вибраних з оксо, гідрокси, галогену, ціано, C₁-C₄-ціаноалкілу, C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-гідроксіалкілу, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-алкоксиC₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкілсульфонілC₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкоксикарбонілу, C₁-C₄-аміноалкілу, C₁-C₄-алкіламіно, ди(C₁-C₄-алкіл)аміно, C₁-C₄-алкіламіноC₁-C₄-алкілу, ди(C₁-C₄-алкіл)аміноC₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкіламіноC₁-C₄-алкокси, ди(C₁-C₄-)аміноC₁-C₄-й групи -(O-)(C₁-C₄-алкіл)кільцеD (де f являє собою 0 або 1, g являє собою 0 або 1 і кільце D являє собою 5-6-членну насичену

гетероциклічну групу з 1-2 гетероатомами, незалежно вибраних з O, S й N, де циклічна група може нести один або декілька замісників, вибраних із C₁-C₄-алкілу) за умови, що R¹⁰⁵ не може являти собою водень);

і додатково де будь-яка C₁-C₅-алкільна, C₂-C₅-алкенільна або C₂-C₅-алкінільна група в R⁶⁶X¹⁰, яка зв'язана з X¹⁰, може нести один або декілька замісників, вибраних з гідрокси, галогену й аміно);

за умови, що один або більше R¹ та/або один або більше R² вибрані з однієї з наступних трьох груп:

(i) Q¹X¹-

де X¹ має значення, вказані вище, і Q¹ вибраний з однієї з наступних дев'яти груп:

1) Q² (де Q² являє собою 5-6-членну насичену або частково ненасичену гетероциклічну групу з 1-2 гетероатомами, незалежно вибраних з O, S й N, де гетероциклічна група має принаймні один замісник, вибраний з C₂-C₅-алкенілу, C₂-C₅-алкінілу, C₁-C₆-фторалкілу, C₁-C₆-алканолілу, C₁-C₆-фторалканолілу, C₁-C₆-алкілсульфонілу й C₁-C₆-фторалкілсульфонілу й де гетероциклічна група необов'язково може мати 1 або 2 додаткових замісники, вибраних з C₂-C₅-алкенілу, C₂-C₅-алкінілу, C₁-C₆-фторалкілу, C₁-C₆-алканолілу, C₁-C₆-фторалканолілу, C₁-C₆-алкілсульфонілу, C₁-C₆-фторалкілсульфонілу, оксо, гідрокси, галогену, ціано, C₁-C₄-ціаноалкілу, C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-гідроксіалкілу, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-алкоксисалкілу, C₁-C₄-алкілсульфонілу, C₁-C₄-алкілсульфонілу, C₁-C₄-алкоксикарбонілу, C₁-C₄-аміноалкілу, C₁-C₄-алкіламіно, ди(C₁-C₄-алкіл)аміно, C₁-C₄-алкіламіноC₁-C₄-алкілу, ди(C₁-C₄-алкіл)аміноC₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкіламіноC₁-C₄-алкокси, ди(C₁-C₄-алкіл)аміноC₁-C₄-алкокси й групи -(O)-(C₁-C₄-алкіл)кільцеD (де f являє собою 0 або 1, g являє собою 0 або 1 і кільце D являє собою 5-6-членну насичену або частково ненасичену гетероциклічну групу з 1-2 гетероатомами, незалежно вибраних з O, S й N, де циклічна група може нести один або більше замісників, вибраних із C₁-C₄-алкілу));

2) C₁-C₅-алкілW¹O² (де W¹ являє собою -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -OC(O)-, -NQ³C(O)-, -C(O)NQ⁴-, -SO₂NQ⁵-, -NQ⁶SO₂- або -NQ⁷- (де Q³, Q⁴, Q⁵, Q⁶ й Q⁷ кожен незалежно являє собою водень, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-алкоксиC₂-C₃-алкіл, C₂-C₅-алкеніл, C₂-C₅-алкініл або C₁-C₄-галоалкіл) і Q² має значення, вказані вище);

3) C₁-C₅-алкілQ² (де Q² має значення, вказані вище);

4) C₂-C₅-алкенілC² (де Q² має значення, вказані вище);

5) C₂-C₅-алкінілQ² (де Q² має значення, вказані вище);

6) C₁-C₄-алкілW²C₁-C₄-алкілQ² (де W² являє собою -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NQ⁸C(O)-, -C(O)NQ⁹-, -SO₂NQ¹⁰-, -NQ¹¹SO₂- або -NQ¹²- (де Q⁸, Q⁹, Q¹⁰, Q¹¹ й Q¹² кожен незалежно являє собою водень, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-алкоксиC₂-C₃-алкіл, C₂-C₅-алкеніл, C₂-C₅-алкініл або C₁-C₄-галоалкіл) і Q² має значення, вказані вище);

7) C₂-C₅-алкенілW²C₁-C₄-алкілQ² (де W² й Q² мають значення, вказані вище);

8) C₂-C₅-алкінілW²C₁-C₄-алкілQ² (де W² й Q² мають значення, вказані вище); і

9) C₁-C₄-алкілQ¹³(C₁-C₄-алкіл)(W²)Q¹⁴ (де W² має значення, вказані вище, j являє собою 0 або 1, k являє собою 0 або 1, i Q¹³ й Q¹⁴ кожен незалежно вибраний з водню, C₁-C₃-алкілу, циклопентилу, циклогексилу й 5-6-членної насиченої або частково ненасиченої гетероциклічної групи з 1-2 гетероатомами, незалежно вибраних з O, S й N, де C₁-C₃-алкільна група може нести 1 або 2 замісники, вибраних з оксо, гідрокси, галогену й C₁-C₄-алкокси й де циклічна група може нести 1, 2 або 3 замісники, вибраних з C₂-C₅-алкенілу, C₂-C₅-алкінілу, C₁-C₆-фторалкілу, C₁-C₆-алканолілу, C₁-C₆-фторалканолілу, C₁-C₆-алкілсульфонілу, C₁-C₆-фторалкілсульфонілу, оксо, гідрокси, галогену, ціано, C₁-C₄-ціаноалкілу, C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-гідроксіалкілу, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-алкоксисалкілу, C₁-C₄-алкілсульфонілу, C₁-C₄-алкілсульфонілу, C₁-C₄-алкоксикарбонілу, C₁-C₄-аміноалкілу, C₁-C₄-алкіламіно, ди(C₁-C₄-алкіл)аміно, C₁-C₄-алкіламіноC₁-C₄-алкілу, ди(C₁-C₄-алкіл)аміноC₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкіламіноC₁-C₄-алкокси, ди(C₁-C₄-алкіл)аміноC₁-C₄-алкокси й групи -(O)-(C₁-C₄-алкіл)кільцеD (де f являє собою 0 або 1, g являє собою 0 або 1 і кільце D являє собою 5-6-членну насичену або частково ненасичену гетероциклічну групу з 1-2 гетероатомами, незалежно вибраних з O, S й N, де гетероциклічна група може нести один або декілька замісників, вибраних із C₁-C₄-алкілу), за умови, що Q¹³ не може являти собою водень й одна або обидві Q¹³ й Q¹⁴ повинні являти собою 5-6-членну насичену або частково ненасичену гетероциклічну групу, як визначено вище, де гетероциклічна група має принаймні один замісник, вибраний з C₂-C₅-алкенілу, C₂-C₅-алкінілу, C₁-C₆-фторалкілу, C₁-C₆-алканолілу, C₁-C₆-фторалканолілу, C₁-C₆-алкілсульфонілу й C₁-C₆-фторалкілсульфонілу й де гетероциклічна група необов'язково має 1 або 2 додаткових замісники, вибраних із вказаних вище);

і додатково де будь-яка C₁-C₅-алкільна, C₂-C₅-алкенільна або C₂-C₅-алкінільна група в Q¹X¹, яка зв'язана з X¹, може нести один або декілька замісників, вибраних з гідрокси, галогену й аміно);

(ii) Q¹⁵W³-

де W³ являє собою -NQ¹⁶C(O)-, -C(O)NQ¹⁷-, -SO₂NQ¹⁸-, -NQ¹⁹SO₂- або -NQ²⁰- (де Q¹⁶, Q¹⁷, Q¹⁸, Q¹⁹ й Q²⁰ кожен незалежно являє собою C₂-C₅-алкеніл, C₂-C₅-алкініл, C₁-C₄-галоалкіл), і Q¹⁵ являє собою C₁-C₆-галоалкіл, C₂-C₅-алкеніл або C₂-C₅-алкініл; і

(iii) Q²¹W⁴ C₁-C₅-алкілX¹-, де W⁴ являє собою -NQ²²C(O)-, -C(O)NQ²³-, -SO₂NQ²⁴-, -NQ²⁵SO₂- або -NQ²⁶- (де Q²², Q²³, Q²⁴, Q²⁵ й Q²⁶ кожен незалежно являє собою водень, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-алкоксиC₂-C₃-алкіл, C₂-C₅-алкеніл, C₂-C₅-алкініл або C₁-C₄-галоалкіл), і Q²¹ являє собою C₁-C₆-галоалкіл, C₂-C₅-алкеніл або C₂-C₅-алкініл, і X¹ має значення, вказані вище);

або її солі, або її проліків, наприклад, складного ефіру або аміду, для приготування лікарського засобу для застосування для одержання антиангіогенної дії та/або зменшення

проникності судин у теплокровних тварин, таких як люди.

Відповідно до одного з варіантів здійснення даного винаходу, кільце С являє собою 9-10-членну ароматичну біциклічну частину, яка необов'язково може містити 1-3 гетероатоми, незалежно вибраних із О, N й S.

Відповідно до одного з варіантів здійснення даного винаходу, кільце С являє собою 9-10-членну гетероароматичну біциклічну частину, яка містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибраних з О, N й S.

Відповідно до одного з варіантів здійснення даного винаходу, кільце С являє собою 9-10-членну гетероароматичну біциклічну частину, яка містить 1 або 2 атоми азоту.

Відповідно до одного з варіантів здійснення даного винаходу, кільце С являє собою індоліл, хінолініл, індазоліл або азаіндоліл.

Відповідно до одного з варіантів здійснення даного винаходу, кільце С являє собою індоліл, індазоліл або азаіндоліл.

Відповідно до одного з варіантів здійснення даного винаходу, кільце С являє собою індоліл або азаіндоліл.

Відповідно до одного з варіантів здійснення даного винаходу, кільце С являє собою азаіндоліл.

Відповідно до одного з варіантів здійснення даного винаходу, кільце С являє собою індоліл.

Відповідно до одного з варіантів здійснення даного винаходу, кільце С являє собою індазоліл.

Відповідно до одного з варіантів здійснення даного винаходу, кільце Z являє собою -O- або -S-.

Відповідно до одного з варіантів здійснення даного винаходу, кільце Z являє собою -O-.

В одному з варіантів здійснення даного винаходу X^1 являє собою простий зв'язок, -O-, -S-, -NR⁶C(O)-, -NR⁹SO₂- або -NR¹⁰- (де R⁶, R⁹ й R¹⁰ кожен незалежно являє собою водень, C₁-C₂-алкіл або C₁-C₂-алкоксietил).

В одному з варіантів здійснення даного винаходу X^1 являє собою простий зв'язок, -O-, -S-, -NR⁶C(O)-, -NR⁹SO₂- (де R⁶ й R⁹ кожен незалежно являє собою водень або C₁-C₂-алкіл) або NH.

В одному з варіантів здійснення даного винаходу X^1 являє собою -O-, -S-, -NR⁶C(O)- (де R⁶ являє собою водень або C₁-C₂-алкіл) або NH.

В одному з варіантів здійснення даного винаходу X^1 являє собою -O- або -NR⁶C(O)- (де R⁶ являє собою водень або C₁-C₂-алкіл).

В одному з варіантів здійснення даного винаходу X^1 являє собою -O- або -NHC(O)-.

В одному з варіантів здійснення даного винаходу X^1 являє собою -O-.

Відповідно до іншого варіанта здійснення даного винаходу, X^1 являє собою -O- або простий зв'язок.

В одному з варіантів здійснення даного винаходу R¹ вибраний з однієї із трьох груп:

(i) Q¹X¹, де Q¹ й X¹ мають значення, вказані вище;

(ii) Q¹⁵W³, де Q¹⁵ й W³ мають значення, вказані вище; і

(iii) O²¹W⁴C₁-C₅-алкілX¹, де Q²¹, W⁴ й X¹ мають значення, вказані вище;

i/або R¹ являє собою оксо, гідрокси, C₁-C₂-алкоксиметил, аміно, галоген, C₁-C₂-алкіл, C₁-C₂-алкокси, трифторметил, ціано, нітро, C₂-C₃-алканоліл.

Відповідно до одного з варіантів здійснення даного винаходу, R¹ являє собою метил, етил, трифторметил або галоген.

Відповідно до іншого варіанта здійснення даного винаходу, R¹ являє собою метил, фтор, хлор або бром.

Відповідно до іншого варіанта здійснення даного винаходу, R¹ являє собою метил або фтор.

В одному з варіантів здійснення даного винаходу n являє собою 3.

В одному з варіантів здійснення даного винаходу n являє собою 2.

В одному з варіантів здійснення даного винаходу n являє собою 1.

В одному з варіантів здійснення даного винаходу n являє собою 0.

В одному з варіантів здійснення даного винаходу n являє собою 0, 1 або 2.

В одному з варіантів здійснення даного винаходу m являє собою 1 або 2.

В одному з варіантів здійснення даного винаходу m являє собою 1.

В одному з варіантів здійснення даного винаходу m являє собою 2.

В одному з варіантів здійснення даного винаходу X³ являє собою -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -SO₂NR¹⁹- або -NR²¹- (де R¹⁹ й R²¹ кожен незалежно являє собою водень, C₁-C₂-алкіл або C₁-C₂-алкоксietил).

В одному з варіантів здійснення даного винаходу X³ являє собою -O- або -NR²¹- (де R²¹ являє собою водень або C₁-C₂-алкіл).

В одному з варіантів здійснення даного винаходу X³ являє собою -O-.

В одному з варіантів здійснення даного винаходу X⁴ й X⁵, які можуть бути однаковими або різними, кожен являє собою -O-, -S- або -NR²⁷- (де R²⁷ являє собою водень, C₁-C₂-алкіл або C₁-C₂-алкоксietил).

В одному з варіантів здійснення даного винаходу X⁴ й X⁵, які можуть бути однаковими або різними, кожен являє собою -O- або -NH-.

В одному з варіантів здійснення даного винаходу X⁴ й X⁵ кожний являє собою -O-.

В одному з варіантів здійснення даного винаходу X⁶ являє собою -O-, -S- або -NR³⁸- (де R³⁸ являє собою водень, C₁-C₂-алкіл або C₁-C₂-алкоксietил).

В одному з варіантів здійснення даного винаходу X⁶ являє собою -O- або -NR³⁸- (де R³⁸ являє собою водень або C₁-C₂-алкіл).

В одному з варіантів здійснення даного винаходу X⁶ являє собою -O-.

В одному з варіантів здійснення даного винаходу X⁷ являє собою -O-, -S- або -NR⁴³- (де R⁴³ являє собою водень, C₁-C₂-алкіл або C₁-C₂-алкоксietил).

В одному з варіантів здійснення даного винаходу X⁷ являє собою -O- або -NR⁴³- (де R⁴³ являє собою водень або C₁-C₂-алкіл).

В одному з варіантів здійснення даного винаходу X^7 являє собою -O-.

В одному з варіантів здійснення даного винаходу X^8 являє собою -O-, -S- або -NR⁴⁸- (де R⁴⁸ являє собою водень, C₁-C₂-алкіл або C₁-C₂-алкоксietил).

В одному з варіантів здійснення даного винаходу X^8 являє собою -O- або -NR⁴⁸- (де R⁴⁸ являє собою водень або C₁-C₂-алкіл).

В одному з варіантів здійснення даного винаходу X^8 являє собою -O-.

В одному з варіантів здійснення даного винаходу X^9 являє собою -O-, -S- або -NR⁵³- (де R⁵³ являє собою водень, C₁-C₂-алкіл або C₁-C₂-алкоксietил).

В одному з варіантів здійснення даного винаходу X^9 являє собою -O- або -NR⁵³- (де R⁵³ являє собою водень або C₁-C₂-алкіл).

В одному з варіантів здійснення даного винаходу X^9 являє собою -O-.

В одному з варіантів здійснення даного винаходу R²⁸ являє собою піролідиніл, піперазиніл, піперидиніл, імідазолідиніл, 1,3-діоксолан-2-іл, морфоліно або тіоморфоліно, які можуть нести 1 або 2 замісники, вибраних з оксо, гідрокси, галогену, ціано, C₁-C₃-ціаноалкілу, C₁-C₃-алкілу, C₁-C₃-гідроксіалкілу, C₁-C₃-алкокси, C₁-C₂-алкоксиC₁-C₃-алкілу, C₁-C₂-алкілсульфонілC₁-C₃-алкілу, C₁-C₃-алкоксикарбонілу, C₁-C₃-алкіламіно, ди(C₁-C₃-алкіл)аміно, C₁-C₃-алкіламіноC₁-C₃-алкілу, ди(C₁-C₃-алкіл)аміноC₁-C₃-алкілу, C₁-C₃-алкіламіноC₁-C₃-алкокси, ди(C₁-C₃-алкіл)аміноC₁-C₃-алкокси й групи -(O)-(C₁-C₃-алкіл)_gкільцеD (де f являє собою 0 або 1, g являє собою 0 або 1 і кільце D являє собою гетероциклічну групу, вибрану з піролідинілу, піперазинілу, піперидинілу, імідазолідинілу, морфоліно й тіоморфоліно, де циклічна група може нести один або більше замісників, вибраних із C₁-C₃-алкілу).

В одному з варіантів здійснення даного винаходу R²⁸ являє собою піролідиніл, піперазиніл, піперидиніл, 1,3-діоксолан-2-іл, морфоліно або тіоморфоліно, які можуть нести 1 або 2 замісники, вибраних з оксо, гідрокси, галогену, ціано, C₁-C₃-ціаноалкілу, C₁-C₃-алкілу, C₁-C₃-гідроксіалкілу, C₁-C₃-алкокси, C₁-C₂-алкоксиC₁-C₃-алкілу й C₁-C₂-алкілсульфонілC₁-C₃-алкілу.

В одному з варіантів здійснення даного винаходу R²⁹ являє собою феніл, піридил, імідазоліл, тіазоліл або триазоліл, які можуть нести 1 або 2 замісники, вибраних з оксо, гідрокси, галогену, C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкокси, ціано й -NR³²C(O)R³³ (де R³² й R³³ кожен незалежно вибраний з водню й C₁-C₄-алкілу).

В одному з варіантів здійснення даного винаходу R⁵⁴ и R⁵⁵ кожен вибраний з піролідинілу, піперазинілу, піперидинілу, імідазолідинілу, морфоліно й тіоморфоліно, які можуть нести 1 або 2 замісники, вибраних з оксо, гідрокси, галогену, ціано, C₁-C₃-ціаноалкілу, C₁-C₃-алкілу, C₁-C₃-гідроксіалкілу, C₁-C₃-алкокси, C₁-C₂-алкоксиC₁-C₃-алкілу, C₁-C₂-алкілсульфонілC₁-C₃-алкілу, C₁-C₃-алкоксикарбонілу й групи -(O)-(C₁-C₃-алкіл)_gкільцеD (де f являє собою 0 або 1, g являє собою 0 або 1 і кільце D являє собою

гетероциклічну групу, вибрану з піролідинілу, піперазинілу, піперидинілу, імідазолідинілу, морфоліно й тіоморфоліно, де циклічна група може нести один або більше замісників, вибраних із C₁-C₃-алкілу).

В одному з варіантів здійснення даного винаходу R² вибраний з однієї з п'яти груп:

(i) Q¹X¹, де Q¹ й X¹ мають значення, вказані вище;

(ii) Q¹⁵W³, де Q¹⁵ й W³ мають значення, вказані вище;

(iii) Q²¹W⁴C₁-C₅-алкілX¹-, де Q²¹, W⁴ й X¹ мають значення, вказані вище;

(iv) Q²⁸C₁-C₅-алкілX¹-, Q²⁸C₂-C₅-алкенілX¹- або Q²⁸C₂-C₅-алкінілX¹-, де Q²⁸ й X¹ мають значення, вказані вище; i

(v) Q²⁹C₁-C₅-алкілX¹-, Q²⁹C₂-C₅-алкенілX¹- або Q²⁹C₂-C₅-алкінілX¹-, де Q²⁹ й X¹ мають значення, вказані вище;

i/або R² являє собою 6,7-метилендіокси, 6,7-етилендіокси, гідрокси, C₁-C₃-алкіл, аміно або R⁵X¹- [де X¹ має значення, вказані вище, i R⁵ являє собою метил, етил, бензил, трифторметил, 2,2,2-трифторетил, 2-гідроксіетил, 3-гідроксипропіл, 2-метоксіетил, 3-метоксипропіл, 2-(метилсульфініл)етил, 2-(метилсульфоніл)етил, 2-(етилсульфініл)етил, 2-(етилсульфоніл)етил, 2-(N,N-диметилсульфамойл)етил, 2-(N-метилсульфамойл)етил, 2-сульфамойлетил, 2-(метиламіно)етил, 2-(етиламіно)етил, 2-(N,N-диметиламіно)етил, 2-(N,N-діетиламіно)етил, 2-(N-метил-N-метилсульфоніламіно)етил, 3-(N-метил-N-метилсульфоніламіно)пропіл, 2-морфоліноетил, 3-морфолінопропіл, 2-піперидиноетил, 2-(метилпіперидино)етил, 2-(етилпіперидино)етил, 2-((2-метоксіетил)піперидино)етил, 2-((2-метилсульфоніл)етилпіперидино)етил, 3-((2-метилсульфоніл)етилпіперидино)пропіл, (1-ціанометилпіперидин-3-іл)метил, (1-ціанометилпіперидин-4-іл)метил, 2-(1-ціанометилпіперидин-3-іл)етил, 2-(1-ціанометилпіперидин-4-іл)етил, 3-(1-ціанометилпіперидин-3-іл)пропіл, 3-(1-ціанометилпіперидин-4-іл)пропіл, ((2-метоксіетил)піперидин-3-іл)метил, ((2-метоксіетил)піперидин-4-іл)метил, (1-(2-метилсульфонілетил)піперидин-3-іл)метил, (1-(2-метилсульфонілетил)піперидин-4-іл)метил, 2-((2-метилсульфонілетил)піперидин-3-іл)етил, 2-((2-метилсульфонілетил)піперидин-4-іл)етил, 3-((2-метилсульфонілетил)піперидин-3-іл)пропіл, 3-((2-метилсульфонілетил)піперидин-4-іл)пропіл, 2-(піперидин-4-ілокси)етил, 3-(піперидин-4-ілокси)пропіл, 2-(1-(ціанометил)піперидин-4-ілокси)етил, 3-(1-(ціанометил)піперидин-4-ілокси)пропіл, 2-(1-(2-ціаноетил)піперидин-4-ілокси)етил, 3-(1-(2-ціаноетил)піперидин-4-ілокси)пропіл, 2-(піперазин-1-іл)етил, (піролідин-2-іл)метил, (2-оксо-тетрагідро-2H-піролідин-5-іл)метил, 5(R)-(2-оксо-тетрагідро-2H-піролідин-5-іл)метил, (5S)-(2-оксо-тетрагідро-2H-піролідин-5-іл)метил, (1,3-діоксолан-2-іл)метил, 2-(1,3-діоксолан-2-іл)етил, 2-(2-метоксіетиламіно)етил, 2-(N-(2-метоксіетил)-N-метиламіно)етил, 2-(2-гідроксіетиламіно)етил, 3-(2-

метоксietiламіно)пропіл, 3-(N-(2-метоксietiл)-N-метиламіно)пропіл, 3-(2-гідроксietiламіно)пропіл, 2-метилтіазол-4-ілметил, 2-ацетамідотіазол-4-ілметил, 1-метилімідазол-2-ілметил, 2-(імідазол-1-іл)етил, 2-(2-метилімідазол-1-іл)етил, 2-(2-етилімідазол-1-іл)етил, 3-(2-метилімідазол-1-іл)пропіл, 3-(2-етилімідазол-1-іл)пропіл, 2-(1,2,3-триазол-1-іл)етил, 2-(1,2,3-триазол-2-іл)етил, 2-(1,2,4-триазол-1-іл)етил, 2-(1,2,4-триазол-4-іл)етил, 4-піридилметил, 2-(4-піридил)етил, 3-(4-піридил)пропіл, 2-(4-піридилокси)етил, 2-(4-піридиламіно)етил, 2-(4-оксо-1,4-дигідро-1-піридил)етил, 2-(2-оксо-імідазолідин-1-іл)етил, 3-(2-оксо-імідазолідин-1-іл)пропіл, 2-тіоморфоліноетил, 3-тіоморфолінопропіл, 2-(1,1-діоксотіоморфоліно)етил, 3-(1,1-діоксотіоморфоліно)пропіл, 2-(2-метоксietiтокс)етил, 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етил, 3-(метилсульфініл)пропіл, 3-(метилсульфоніл)пропіл, 3-(етилсульфініл)пропіл, 3-(етилсульфоніл)пропіл, 2-(5-метил-1,2,4-триазол-1-іл)етил, морфоліно, 2-((N-(1-метилімідазол-4-ілсульфоніл)-N-метил)аміно)етил, 2-((N-(3-морфолінопропілсульфоніл)-N-метил)аміно)етил, 3-(4-оксидоморфоліно)пропіл, 2-(2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси)етил, 3-(2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси)пропіл, 2-(2-морфоліноетокси)етил, 3-(2-морфоліноетокси)пропіл, 2-(тетрагідропіран-4-ілокси)етил, 3-(тетрагідропіран-4-ілокси)пропіл, 2-((2-(піролідін-1-іл)етил)карбамоїл)вініл, 3-((2-(піролідін-1-іл)етил)карбамоїл)проп-2-ен-1-іл, 1-(2-морфоліноетил)піперидин-4-ілметил, 1-(2-тіоморфоліноетил)піперидин-4-ілметил, 3-морфоліно-2-гідроксипропіл, (2R)-3-морфоліно-2-гідроксипропіл, (2S)-3-морфоліно-2-гідроксипропіл, 3-піперидино-2-гідроксипропіл, (2R)-3-піперидино-2-гідроксипропіл, (2S)-3-піперидино-2-гідроксипропіл, 3-(1-метилпіперазин-4-іл)-2-гідроксипропіл, (2R)-3-(1-метилпіперазин-4-іл)-2-гідроксипропіл або (2S)-3-(1-метилпіперазин-4-іл)-2-гідроксипропіл].

В одному з варіантів здійснення даного винаходу R^2 вибраний з однієї із трьох груп:

(i) Q^1X^1 , де Q^1 й X^1 мають значення, вказані вище;

(ii) $Q^{15}W^3$, де Q^{15} й W^3 мають значення, вказані вище; i

(iii) $Q^{21}W^4C_1-C_5$ -алкіл X^1 , де Q^{21} , W^4 й X^1 мають значення, вказані вище;

i/або R^2 являє собою гідрокси, C_1-C_3 -алкіл, аміно або R^5X^1 [де X^1 має значення, вказані вище, i R^5 являє собою метил, етил, бензил, трифторметил, 2,2,2-трифторетил, 2-гідроксietiл, 3-гідроксипропіл, 2-метоксietiл, 3-метоксипропіл, 2-(метилсульфініл)етил, 2-(метилсульфоніл)етил, 2-(етилсульфініл)етил, 2-(етилсульфоніл)етил, 2-(N,N-диметилсульфамоїл)етил, 2-(N-метилсульфамоїл)етил, 2-сульфамоїлетил, 2-(метиламіно)етил, 2-(етиламіно)етил, 2-(N,N-диметиламіно)етил, 2-(N,N-діетиламіно)етил, 2-(N-метил-N-метилсульфоніламіно)етил, 3-(N-метил-N-метилсульфоніламіно)пропіл, 2-морфоліноетил, 3-морфолінопропіл, 2-піперидиноетил, 2-(метилпіперидино)етил, 2-(етилпіперидино)етил,

2-((2-метоксietiл)піперидино)етил, 2-((2-метилсульфоніл)етилпіперидино)етил, 3-((2-метилсульфоніл)етилпіперидино)пропіл, 1-(ціанометилпіперидин-3-іл)метил, 1-(ціанометилпіперидин-4-іл)метил, 2-(1-ціанометилпіперидин-3-іл)етил, 2-(1-ціанометилпіперидин-4-іл)етил, 3-(1-ціанометилпіперидин-3-іл)пропіл, 3-(1-ціанометилпіперидин-4-іл)пропіл, ((2-метоксietiл)піперидин-3-іл)метил, ((2-метоксietiл)піперидин-4-іл)метил, 1-(2-метилсульфонілетил)піперидин-3-іл)метил, 1-(2-метилсульфонілетил)піперидин-4-іл)метил, 2-((2-метилсульфонілетил)піперидин-3-іл)етил, 2-((2-метилсульфонілетил)піперидин-4-іл)етил, 3-((2-метилсульфонілетил)піперидин-3-іл)пропіл, 3-((2-метилсульфонілетил)піперидин-4-іл)пропіл, 2-(піперидин-4-ілокси)етил, 3-(піперидин-4-ілокси)пропіл, 2-(1-(ціанометил)піперидин-4-ілокси)етил, 3-(1-(ціанометил)піперидин-4-ілокси)пропіл, 2-(1-(2-ціаноетил)піперидин-4-ілокси)етил, 3-(1-(2-ціаноетил)піперидин-4-ілокси)пропіл, 2-(піперазин-1-іл)етил, (піролідін-2-іл)метил, (2-оксо-тетрагідро-2H-піролідін-5-іл)метил, 5(R)-(2-оксо-тетрагідро-2H-піролідін-5-іл)метил, 5(S)-(2-оксо-тетрагідро-2H-піролідін-5-іл)метил, (1,3-діоксолан-2-іл)метил, 2-(1,3-діоксолан-2-іл)етил, 2-(2-метоксietiламіно)етил, 2-(N-(2-метоксietiл)-N-метиламіно)етил, 2-(2-гідроксietiламіно)етил, 3-(2-метоксietiламіно)пропіл, 3-(N-(2-метоксietiл)-N-метиламіно)пропіл, 3-(2-гідроксietiламіно)пропіл, 2-метилтіазол-4-ілметил, 2-ацетамідотіазол-4-ілметил, 1-метилімідазол-2-ілметил, 2-(імідазол-1-іл)етил, 2-(2-метилімідазол-1-іл)етил, 2-(2-етилімідазол-1-іл)етил, 3-(2-етилімідазол-1-іл)пропіл, 3-(2-етилімідазол-1-іл)пропіл, 2-(1,2,3-триазол-1-іл)етил, 2-(1,2,3-триазол-2-іл)етил, 2-(1,2,4-триазол-1-іл)етил, 2-(1,2,4-триазол-4-іл)етил, 4-піридилметил, 2-(4-піридил)етил, 3-(4-піридил)пропіл, 2-(4-піридилокси)етил, 2-(4-піридиламіно)етил, 2-(4-оксо-1,4-дигідро-1-піридил)етил, 2-(2-оксо-імідазолідин-1-іл)етил, 3-(2-оксо-імідазолідин-1-іл)пропіл, 2-тіоморфоліноетил, 3-тіоморфолінопропіл, 2-(1,1-діоксотіоморфоліно)етил, 3-(1,1-діоксотіоморфоліно)пропіл, 2-(2-метоксietiтокс)етил, 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етил, 3-(метилсульфініл)пропіл, 3-(метилсульфоніл)пропіл, 3-(етилсульфініл)пропіл, 3-(етилсульфоніл)пропіл, 2-(5-метил-1,2,4-триазол-1-іл)етил, морфоліно, 2-((N-(1-метилімідазол-4-ілсульфоніл)-N-метил)аміно)етил, 2-((N-(3-морфолінопропілсульфоніл)-N-метил)аміно)етил, 3-(4-оксидоморфоліно)пропіл, 2-(2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси)етил, 3-(2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси)пропіл, 2-(2-морфоліноетокси)етил, 3-(2-морфоліноетокси)пропіл, 2-(тетрагідропіран-4-ілокси)етил, 3-(тетрагідропіран-4-ілокси)пропіл, 2-((2-(піролідін-1-іл)етил)карбамоїл)вініл, 3-((2-(піролідін-1-іл)етил)карбамоїл)проп-2-ен-1-іл, 1-(2-морфоліноетил)піперидин-4-ілметил, 1-(2-тіоморфоліноетил)піперидин-4-ілметил, 3-морфоліно-2-гідроксипропіл, (2R)-3-морфоліно-2-

гідроксипропіл, (2S)-3-морфоліно-2-гідроксипропіл, 3-піперидино-2-гідроксипропіл, (2R)-3-піперидино-2-гідроксипропіл, (2S)-3-піперидино-2-гідроксипропіл, 3-(1-метилпіперазин-4-іл)-2-гідроксипропіл, (2R)-3-(1-метилпіперазин-4-іл)-2-гідроксипропіл або (2S)-3-(1-метилпіперазин-4-іл)-2-гідроксипропіл].

В одному з варіантів здійснення даного винаходу R^2 вибраний з однієї з п'яти груп:

(i) Q^1X^1 , де Q^1 й X^1 мають значення, вказані вище;

(ii) $Q^{15}W^3$, де Q^{15} й W^3 мають значення, вказані вище;

(iii) $Q^{21}W^4C_1-C_5$ -алкіл X^1 -, де Q^{21} , W^4 й X^1 мають значення, вказані вище;

(iv) $Q^{28}C_1-C_5$ -алкіл X^1 -, $Q^{28}C_2-C_5$ -алкеніл X^1 - або $Q^{28}C_2-C_5$ -алкініл X^1 -, де Q^{28} й X^1 мають значення, вказані вище; і

(v) $Q^{29}C_1-C_5$ -алкіл X^1 -, $Q^{29}C_2-C_5$ -алкеніл X^1 - або $Q^{29}C_2-C_5$ -алкініл X^1 -, де Q^{29} й X^1 мають значення, вказані вище;

і/або R^2 являє собою 6,7-метилендіокси, 6,7-етилендіокси, гідрокси, C_1-C_3 -алкіл, аміно або R^5X^1 - [де X^1 являє собою -O- і R^5 являє собою метил, етил, бензил, трифторметил, 2,2,2-трифторетил, 2-гідроксietил, 3-гідроксипропіл, 2-метоксietил, 3-метоксипропіл, 2-(метилсульфоніл)етил, 2-(метилсульфоніл)етил, 2-(етилсульфоніл)етил, 2-(етилсульфоніл)етил, 2-(N,N-диметилсульфамойл)етил, 2-(N-метилсульфамойл)етил, 2-сульфамойлетил, 2-(метиламіно)етил, 2-(етиламіно)етил, 2-(N,N-диметиламіно)етил, 2-(N,N-діетиламіно)етил, 2-(N-метил-N-метилсульфоніламіно)етил, 3-(N-метил-N-метилсульфоніламіно)пропіл, 2-морфоліноетил, 3-морфолінопропіл, 2-піперидиноетил, 2-(метилпіперидино)етил, 2-(етилпіперидино)етил, 2-((2-метоксietил)піперидино)етил, 2-((2-метилсульфоніл)етилпіперидино)етил, 3-((2-метилсульфоніл)етилпіперидино)пропіл, (1-ціанометилпіперидин-3-іл)метил, (1-ціанометилпіперидин-4-іл)метил, 2-(1-ціанометилпіперидин-3-іл)етил, 2-(1-ціанометилпіперидин-4-іл)етил, 3-(1-ціанометилпіперидин-3-іл)пропіл, 3-(1-ціанометилпіперидин-4-іл)пропіл, ((2-метоксietил)піперидин-3-іл)метил, ((2-метоксietил)піперидин-4-іл)метил, (1-(2-метилсульфонілетил)піперидин-3-іл)метил, (1-(2-метилсульфонілетил)піперидин-4-іл)метил, 2-((2-метилсульфонілетил)піперидин-3-іл)етил, 2-((2-метилсульфонілетил)піперидин-4-іл)етил, 3-((2-метилсульфонілетил)піперидин-3-іл)пропіл, 3-((2-метилсульфонілетил)піперидин-4-іл)пропіл, 2-(піперидин-4-ілокси)етил, 3-(піперидин-4-ілокси)пропіл, 2-(1-(ціанометил)піперидин-4-ілокси)етил, 3-(1-(ціанометил)піперидин-4-ілокси)пропіл, 2-(1-(2-ціаноетил)піперидин-4-ілокси)етил, 3-(1-(2-ціаноетил)піперидин-4-ілокси)пропіл, 2-(піперазин-1-іл)етил, (піролідин-2-іл)метил, (2-оксо-тетрагідро-2H-піролідин-5-іл)метил, 5(R)-(2-оксо-тетрагідро-2H-піролідин-5-іл)метил, 5(S)-(2-оксо-тетрагідро-2H-піролідин-5-іл)метил, (1,3-діоксолан-2-іл)метил, 2-(1,3-діоксолан-2-іл)етил, 2-(2-метоксietиламіно)етил, 2-

(N-(2-метоксietил)-N-метиламіно)етил, 2-(2-гідроксietиламіно)етил, 3-(2-метоксietиламіно)пропіл, 3-(N-(2-метоксietил)-N-метиламіно)пропіл, 3-(2-гідроксietиламіно)пропіл, 2-метилтіазол-4-ілметил, 2-ацетамідотіазол-4-ілметил, 1-метилімідазол-2-ілметил, 2-(імідазол-1-іл)етил, 2-(2-метилімідазол-1-іл)етил, 2-(2-етилімідазол-1-іл)етил, 3-(2-метилімідазол-1-іл)пропіл, 3-(2-етилімідазол-1-іл)пропіл, 2-(1,2,3-триазол-1-іл)етил, 2-(1,2,3-триазол-2-іл)етил, 2-(1,2,4-триазол-1-іл)етил, 2-(1,2,4-триазол-4-іл)етил, 4-піридилметил, 2-(4-піридил)етил, 3-(4-піридил)пропіл, 2-(4-піридилокси)етил, 2-(4-піридиламіно)етил, 2-(4-оксо-1,4-дигідро-1-піридил)етил, 2-(2-оксо-імідазолідин-1-іл)етил, 3-(2-оксо-імідазолідин-1-іл)пропіл, 2-тіоморфоліноетил, 3-тіоморфолінопропіл, 2-(1,1-діоксо-тіоморфоліно)етил, 3-(1,1-діоксо-тіоморфоліно)пропіл, 2-(2-метоксietокси)етил, 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етил, 3-(метилсульфоніл)пропіл, 3-(метилсульфоніл)пропіл, 3-(етилсульфоніл)пропіл, 2-(5-метил-1,2,4-триазол-1-іл)етил, морфоліно, 2-((N-(1-метилімідазол-4-ілсульфоніл)-N-метил)аміно)етил, 2-((N-(3-морфолінопропілсульфоніл)-N-метил)аміно)етил, 3-(4-оксидоморфоліно)пропіл, 2-(2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси)етил, 3-(2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси)пропіл, 2-(2-морфоліноетокси)етил, 3-(2-морфоліноетокси)пропіл, 2-(тетрагідропіран-4-ілокси)етил, 3-(тетрагідропіран-4-ілокси)пропіл, 2-((2-(піролідин-1-іл)етил)карбамоїл)вініл, 3-((2-(піролідин-1-іл)етил)карбамоїл)проп-2-ен-1-іл, 1-(2-морфоліноетил)піперидин-4-ілметил, 1-(2-тіоморфоліноетил)піперидин-4-ілметил, 3-морфоліно-2-гідроксипропіл, (2R)-3-морфоліно-2-гідроксипропіл, (2S)-3-морфоліно-2-гідроксипропіл, 3-піперидино-2-гідроксипропіл, (2R)-3-піперидино-2-гідроксипропіл, (2S)-3-піперидино-2-гідроксипропіл, 3-(1-метилпіперазин-4-іл)-2-гідроксипропіл, (2R)-3-(1-метилпіперазин-4-іл)-2-гідроксипропіл або (2S)-3-(1-метилпіперазин-4-іл)-2-гідроксипропіл].

В одному з варіантів здійснення даного винаходу R^2 вибраний з однієї із трьох груп:

(i) Q^1X^1 , де Q^1 й X^1 мають значення, вказані вище;

(ii) $Q^{15}W^3$, де Q^{15} й W^3 мають значення, вказані вище; і

(iii) $Q^{21}W^4C_1-C_5$ -алкіл X^1 -, де Q^{21} , W^4 й X^1 мають значення, вказані вище;

і/або R^2 являє собою гідрокси, C_1-C_3 -алкіл, аміно або R^5X^1 - [де X^1 являє собою -O- і R^5 являє собою метил, етил, бензил, трифторметил, 2,2,2-трифторетил, 2-гідроксietил, 3-гідроксипропіл, 2-метоксietил, 3-метоксипропіл, 2-(метилсульфоніл)етил, 2-(метилсульфоніл)етил, 2-(етилсульфоніл)етил, 2-(етилсульфоніл)етил, 2-(N,N-диметилсульфамойл)етил, 2-(N-метилсульфамойл)етил, 2-сульфамойлетил, 2-(метиламіно)етил, 2-(етиламіно)етил, 2-(N,N-диметиламіно)етил, 2-(N,N-діетиламіно)етил, 2-(N-метил-N-метилсульфоніламіно)етил, 3-(N-метил-N-метилсульфоніламіно)пропіл, 2-морфоліноетил, 2-

3-морфолінопропіл, 2-піперидиноетил, 2-(метилпіперидино)етил, 2-(етилпіперидино)етил, 2-((2-метоксіетил)піперидино)етил, 2-((2-метилсульфоніл)етил)піперидино)етил, 3-((2-метилсульфоніл)етил)піперидино)пропіл, (1-ціанометил)піперидин-3-іл)метил, (1-ціанометил)піперидин-4-іл)метил, 2-(1-ціанометил)піперидин-3-іл)етил, 2-(1-ціанометил)піперидин-4-іл)етил, 3-(1-ціанометил)піперидин-3-іл)пропіл, 3-(1-ціанометил)піперидин-4-іл)пропіл, ((2-метоксіетил)піперидин-3-іл)метил, ((2-метоксіетил)піперидин-4-іл)метил, (1-(2-метилсульфоніл)етил)піперидин-3-іл)метил, (1-(2-метилсульфоніл)етил)піперидин-4-іл)метил, 2-((2-метилсульфоніл)етил)піперидин-3-іл)етил, 2-((2-метилсульфоніл)етил)піперидин-4-іл)етил, 3-((2-метилсульфоніл)етил)піперидин-3-іл)пропіл, 3-((2-метилсульфоніл)етил)піперидин-4-іл)пропіл, 2-(піперидин-4-ілокси)етил, 3-(піперидин-4-ілокси)пропіл, 2-(1-(ціанометил)піперидин-4-ілокси)етил, 3-(1-(ціанометил)піперидин-4-ілокси)пропіл, 2-(1-(2-ціаноетил)піперидин-4-ілокси)етил, 3-(1-(2-ціаноетил)піперидин-4-ілокси)пропіл, 2-(піперазин-1-іл)етил, (піролідин-2-іл)метил, (2-оксо-тетрагідро-2H-піролідин-5-іл)метил, 5(R)-(2-оксо-тетрагідро-2H-піролідин-5-іл)метил, 5(S)-(2-оксо-тетрагідро-2H-піролідин-5-іл)метил, (1,3-діоксолан-2-іл)метил, 2-(1,3-діоксолан-2-іл)етил, 2-(2-метоксіетиламіно)етил, 2-(N-(2-метоксіетил)-N-метиламіно)етил, 2-(2-гідроксіетиламіно)етил, 3-(2-метоксіетиламіно)пропіл, 3-(N-(2-метоксіетил)-N-метиламіно)пропіл, 3-(2-гідроксіетиламіно)пропіл, 2-метилімідазол-4-ілметил, 2-ацетамідотіазол-4-ілметил, 1-метилімідазол-2-ілметил, 2-(імідазол-1-іл)етил, 2-(2-метилімідазол-1-іл)етил, 2-(2-етилімідазол-1-іл)пропіл, 3-(2-етилімідазол-1-іл)пропіл, 2-(1,2,3-триазол-1-іл)етил, 2-(1,2,3-триазол-2-іл)етил, 2-(1,2,4-триазол-1-іл)етил, 2-(1,2,4-триазол-4-іл)етил, 4-піридилметил, 2-(4-піридил)етил, 3-(4-піридил)пропіл, 2-(4-піридилокси)етил, 2-(4-піридиламіно)етил, 2-(4-оксо-1,4-дигідро-1-піридил)етил, 2-(2-оксо-імідазолідин-1-іл)етил, 3-(2-оксо-імідазолідин-1-іл)пропіл, 2-тіоморфоліноетил, 3-тіоморфолінопропіл, 2-(1,1-діоксо-тіоморфоліно)етил, 3-(1,1-діоксо-тіоморфоліно)пропіл, 2-(2-метоксіетокси)етил, 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етил, 3-(метилсульфініл)пропіл, 3-(метилсульфоніл)пропіл, 3-(етилсульфініл)пропіл, 3-(етилсульфоніл)пропіл, 2-(5-метил-1,2,4-триазол-1-іл)етил, морфоліно, 2-((N-(1-метилімідазол-4-ілсульфоніл)-N-метил)аміно)етил, 2-((N-(3-морфолінопропілсульфоніл)-N-метил)аміно)етил, 3-(4-оксидоморфоліно)пропіл, 2-(2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси)етил, 3-(2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси)пропіл, 2-(2-морфоліноетокси)етил, 3-(2-морфоліноетокси)пропіл, 2-(тетрагідропіран-4-ілокси)етил, 3-(тетрагідропіран-4-ілокси)пропіл, 2-((2-(піролідин-1-іл)етил)карбамоїл)вініл, 3-((2-(піролідин-1-іл)етил)карбамоїл)проп-2-ен-1-іл, 1-(2-морфоліноетил)піперидин-4-ілметил, 1-(2-

тіоморфоліноетил)піперидин-4-ілметил, 3-морфоліно-2-гідроксипропіл, (2R)-3-морфоліно-2-гідроксипропіл, (2S)-3-морфоліно-2-гідроксипропіл, 3-піперидино-2-гідроксипропіл, (2R)-3-піперидино-2-гідроксипропіл, (2S)-3-піперидино-2-гідроксипропіл, 3-(1-метилпіперазин-4-іл)-2-гідроксипропіл, (2R)-3-(1-метилпіперазин-4-іл)-2-гідроксипропіл або (2S)-3-(1-метилпіперазин-4-іл)-2-гідроксипропіл].

В одному з варіантів здійснення даного винаходу R^2 замісники перебувають в 6- і/або 7-положеннях хіназолінового кільця.

В одному з варіантів здійснення даного винаходу R^2 вибраний з однієї з п'яти груп:

(i) Q^1X^1 , де Q^1 й X^1 мають значення, вказані вище;

(ii) $Q^{15}W^3$, де Q^{15} й W^3 мають значення, вказані вище;

(iii) $Q^{21}W^4C_1-C_5$ -алкіл X^1 , де Q^{21} , W^4 й X^1 мають значення, вказані вище;

(iv) $Q^{28}C_1-C_5$ -алкіл X^1 , $Q^{28}C_2-C_5$ -алкеніл X^1 або $Q^{28}C_2-C_5$ -алкініл X^1 , де Q^{28} й X^1 мають значення, вказані вище; і

(v) $Q^{29}C_1-C_5$ -алкіл X^1 , $Q^{29}C_2-C_5$ -алкеніл X^1 або $Q^{29}C_2-C_5$ -алкініл X^1 , де Q^{29} й X^1 мають значення, вказані вище;

і/або R^2 являє собою метокси, або R^2 являє собою 6,7-метилендіокси або 6,7-етилендіокси.

В одному з варіантів здійснення даного винаходу R^2 вибраний з однієї з п'яти груп:

(i) Q^1X^1 , де Q^1 й X^1 мають значення, вказані вище;

(ii) $Q^{15}W^3$, де Q^{15} й W^3 мають значення, вказані вище;

(iii) $Q^{21}W^4C_1-C_5$ -алкіл X^1 , де Q^{21} , W^4 й X^1 мають значення, вказані вище;

(iv) $Q^{28}C_1-C_5$ -алкіл X^1 , $Q^{28}C_2-C_5$ -алкеніл X^1 або $Q^{28}C_2-C_5$ -алкініл X^1 , де Q^{28} й X^1 мають значення, вказані вище; і

(v) $Q^{29}C_1-C_5$ -алкіл X^1 , $Q^{29}C_2-C_5$ -алкеніл X^1 або $Q^{29}C_2-C_5$ -алкініл X^1 , де Q^{29} й X^1 мають значення, вказані вище;

і/або R^2 являє собою метокси.

В одному з варіантів здійснення даного винаходу R^2 вибраний з однієї з трьох груп:

(i) Q^1X^1 , де Q^1 й X^1 мають значення, вказані вище;

(ii) $Q^{15}W^3$, де Q^{15} й W^3 мають значення, вказані вище; і

(iii) $Q^{21}W^4C_1-C_5$ -алкіл X^1 , де Q^{21} , W^4 й X^1 мають значення, вказані вище;

і/або R^2 являє собою метокси.

В одному з варіантів здійснення даного винаходу R^2 являє собою Q^1X^1 , де Q^1 й X^1 мають значення, вказані вище, і/або R^2 являє собою метокси.

В одному з варіантів здійснення даного винаходу R^2 являє собою $Q^{15}W^3$, де Q^{15} й W^3 мають значення, вказані вище, і/або R^2 являє собою метокси.

В одному з варіантів здійснення даного винаходу R^2 являє собою $Q^{21}W^4C_1-C_5$ -алкіл X^1 , де Q^{21} , W^4 й X^1 мають значення, вказані вище, і/або R^2 являє собою метокси.

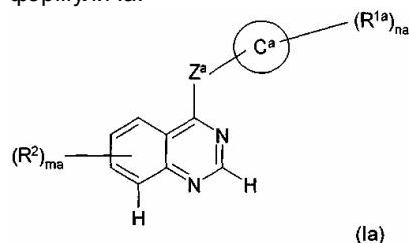
В одному з варіантів здійснення даного винаходу R^2 являє собою $Q^{28}C_1-C_5$ -алкіл X^1 -, $Q^{28}C_2-C_5$ -алкеніл X^1 - або $Q^{28}C_2-C_5$ -алкініл X^1 -, де Q^{28} й X^1 мають значення, вказані вище, і/або R^2 являє собою метокси.

В одному з варіантів здійснення даного винаходу R^2 являє собою $Q^{29}C_1-C_5$ -алкіл X^1 -, $Q^{29}C_2-C_5$ -алкеніл X^1 - або $Q^{29}C_2-C_5$ -алкініл X^1 -, де Q^{29} й X^1 мають значення, вказані вище, і/або R^2 являє собою метокси.

В одному з варіантів здійснення даного винаходу R^2 являє собою 6,7-метилендіокси або 6,7-етилендіокси.

Відповідно до іншого варіанта здійснення даного винаходу, забезпечуються сполуки формули I.

Відповідно до іншого варіанта здійснення даного винаходу, забезпечуються сполуки формули Ia:



[у якій:
кільце C^a являє собою індоліл, індазоліл або азаіндоліл;

R^{1a} вибраний з оксо, гідрокси, C_1-C_2 -алкоксиметилу, аміно, галогену, C_1-C_3 -алкілу, C_1-C_3 -алкокси, трифторметилу, ціано, нітро, C_1-C_3 -алканолу,

(i) Q^1X^1 , де Q^1 й X^1 мають значення, вказані вище,

(ii) $Q^{15}W^3$, де Q^{15} й W^3 мають значення, вказані вище,

(iii) $Q^{21}W^4C_1-C_5$ -алкіл X^1 -, де Q^{21} , W^4 й X^1 мають значення, вказані вище;

R^2 має значення, вказані вище;

та являє собою 0, 1, 2 або 3;

Z^a являє собою -O- або -S-;

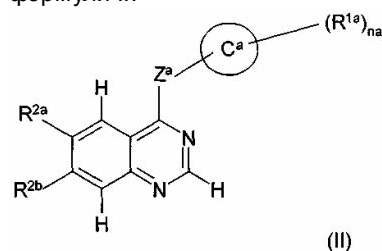
і па являє собою 0, 1 або 2;

за умови, що принаймні один R^2 вибраний з (i), (ii), (iii), (iv) або (v) вищевказаних значень R^2 , і/або R^{1a} вибраний з (i), (ii) і (iii), як вказано вище,

або R^2 являє собою 6,7-метилендіокси або 6,7-етилендіокси;

і їх солі, і їх проліки, наприклад, складні ефіри, аміді й сульфіді, переважно складні ефіри й аміді.

Відповідно до іншого варіанта здійснення даного винаходу, забезпечуються сполуки формули II:



[у якій:

кільце C^a являє собою індоліл, індазоліл або азаіндоліл;

R^{1a} вибраний з оксо, гідрокси, C_1-C_2 -алкоксиметилу, аміно, галогену, C_1-C_3 -алкілу, C_1-C_3 -алкокси, трифторметилу, ціано, нітро, C_1-C_3 -алканолу,

(i) Q^1X^1 , де Q^1 й X^1 мають значення, вказані вище;

(ii) $Q^{15}W^3$, де Q^{15} й W^3 мають значення, вказані вище;

(iii) $Q^{21}W^4C_1-C_5$ -алкіл X^1 -, де Q^{21} , W^4 й X^1 мають значення, вказані вище;

R^{2a} й R^{2b} , кожен незалежно вибраний з водню, гідрокси, галогену, ціано, нітро, трифторметилу, C_1-C_3 -алкілу, C_1-C_3 -алкокси, C_1-C_3 -алкілсульфанілу, $-NR^{3a}R^{4a}$ (де R^{3a} й R^{4a} , які можуть бути однаковими або різними, кожен являє собою водень або C_1-C_3 -алкіл),

(i) Q^1X^1 , де Q^1 й X^1 мають значення, вказані вище,

(ii) $Q^{15}W^3$, де Q^{15} й W^3 мають значення, вказані вище,

(iii) $Q^{21}W^4C_1-C_5$ -алкіл X^1 -, де Q^{21} , W^4 й X^1 мають значення, вказані вище,

(iv) $Q^{28}C_1-C_5$ -алкіл X^1 -, $Q^{28}C_2-C_5$ -алкеніл X^1 - або $Q^{28}C_2-C_5$ -алкініл X^1 -, де Q^{28} й X^1 мають вищевказані значення або

(v) $Q^{29}C_1-C_5$ -алкіл X^1 -, $Q^{29}C_2-C_5$ -алкеніл X^1 - або $Q^{29}C_2-C_5$ -алкініл X^1 -, де Q^{29} й X^1 мають вищевказані значення,

або R^{2a} й R^{2b} разом утворюють 6,7-метилендіокси або 6,7-етилендіокси;

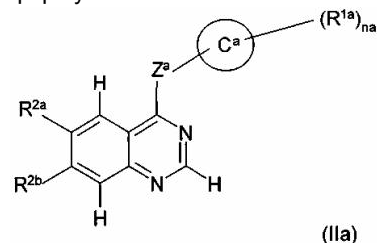
Z^a являє собою -O- або -S-;

і па являє собою 0, 1 або 2;

за умови, що принаймні один з R^{2a} й R^{2b} вибраний з (i), (ii), (iii), (iv) або (v), як вказано вище, і/або R^{1a} вибраний з (i), (ii) і (iii), як вказано вище, або R^{2a} й R^{2b} разом утворюють 6,7-метилендіокси або 6,7-етилендіокси;

і їх солі, і їх проліки, наприклад, складні ефіри, аміді й сульфіді, переважно складні ефіри й аміді.

Відповідно до іншого варіанта здійснення даного винаходу, забезпечуються сполуки формули IIa:



[у якій:

кільце C^a являє собою індоліл, індазоліл або азаіндоліл;

R^{1a} вибраний з оксо, гідрокси, C_1-C_2 -алкоксиметилу, аміно, галогену, C_1-C_3 -алкілу, C_1-C_3 -алкокси, трифторметилу, ціано, нітро, C_1-C_3 -алканолу,

(i) Q^1X^1 , де Q^1 й X^1 мають значення, вказані вище;

(ii) $Q^{15}W^3$, де Q^{15} й W^3 мають значення, вказані вище; і

(iii) $Q^{21}W^4C_1-C_5$ -алкіл X^1 -, де Q^{21} , W^4 й X^1 мають значення, вказані вище;

R^{2a} й R^{2b} , кожен незалежно вибраний з водню, гідрокси, галогену, ціано, нітро, трифторметилу, C_1-C_3 -алкілу, C_1-C_3 -алкокси, C_1-C_3 -алкілсульфанілу, $-NR^{3a}$ (де R^{3a} й R^{4a} , які можуть бути однаковими або різними, кожен являє собою водень або C_1-C_3 -алкіл),

(i) Q^1X^1 , де Q^1 й X^1 мають значення, вказані вище;

(ii) $Q^{15}W^3$, де Q^{15} й W^3 мають значення, вказані вище; і

(iii) $Q^{21}W^4C_1-C_5$ -алкіл X^1 -, де Q^{21} , W^4 й X^1 мають значення, вказані вище;

Z^a являє собою -O- або -S-;

і па являє собою 0, 1 або 2;

за умови, що принаймні один з R^{2a} й R^{2b} вибраний з (i), (ii) і (iii), як вказано вище, і/або R^{1a} вибраний з (i), (ii) і (iii), як вказано вище;

і їх солі, і їх проліки, наприклад, складні ефіри, аміді й сульфіді, переважно складні ефіри й аміді.

Відповідно до іншого варіанта здійснення даного винаходу, забезпечуються сполуки формули На, як вказано вище, де принаймні один з R^{2a} й R^{2b} вибраний з (i), (ii) і (iii) як вказано вище.

В одному з варіантів здійснення даного винаходу Z^a являє собою -O-.

В одному з варіантів здійснення даного винаходу C^a являє собою індол-5-іл, індол-6-іл, 7-азаіндол-5-іл, індазол-5-іл, індазол-6-іл.

В одному з варіантів здійснення даного винаходу C^a являє собою індол-5-іл, 7-азаіндол-5-іл або індазол-5-іл.

В одному з варіантів здійснення даного винаходу C^a являє собою індол-5-іл.

В одному з варіантів здійснення даного винаходу C^a являє собою 7-азаіндол-5-іл.

В одному з варіантів здійснення даного винаходу R^{1a} являє собою галоген або C_1-C_3 -алкіл.

В одному з варіантів здійснення даного винаходу R^{1a} являє собою фтор або метил.

В одному з варіантів здійснення даного винаходу R^{2a} являє собою метокси й R^{2b} вибраний з однієї з наступних п'яти груп:

(i) Q^1X^1 , де Q^1 й X^1 мають значення, вказані вище;

(ii) $Q^{15}W^3$, де Q^{15} й W^3 мають значення, вказані вище;

(iii) $O^{21}W^4C_1-C_5$ -алкіл X^1 -, де Q^{21} , W^4 й X^1 мають значення, вказані вище;

(iv) $Q^{28}C_1-C_5$ -алкіл X^1 -, $Q^{28}C_2-C_5$ -алкеніл X^1 - або $Q^{28}C_2-C_5$ -алкініл X^1 -, де Q^{28} й X^1 мають вищевказані значення; і

(v) $Q^{29}C_1-C_5$ -алкіл X^1 -, $Q^{29}C_2-C_5$ -алкеніл X^1 - або $Q^{29}C_2-C_5$ -алкініл X^1 -, де Q^{29} й X^1 мають вищевказані значення.

В одному з варіантів здійснення даного винаходу R^{2a} являє собою метокси й R^{2b} вибраний з однієї з наступних трьох груп:

(i) Q^1X^1 , де Q^1 й X^1 мають значення, вказані вище;

(ii) $Q^{15}W^3$, де Q^{15} й W^3 мають значення, вказані вище; і

(iii) $O^{21}W^4C_1-C_5$ -алкіл X^1 -, де Q^{21} , W^4 й X^1 мають значення, вказані вище.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу R^{2b} являє собою метокси й R^{2a} вибраний з однієї з наступних п'яти груп:

(i) Q^1X^1 , де Q^1 й X^1 мають значення, вказані вище;

(ii) $Q^{15}W^3$, де Q^{15} й W^3 мають значення, вказані вище;

(iii) $Q^{21}W^4C_1-C_5$ -алкіл X^1 -, де Q^{21} , W^4 й X^1 мають значення, вказані вище;

(iv) $Q^{28}C_1-C_5$ -алкіл X^1 -, $Q^{28}C_2-C_5$ -алкеніл X^1 - або $Q^{28}C_2-C_5$ -алкініл X^1 -, де Q^{28} й X^1 мають значення, вказані вище; і

(v) $Q^{29}C_1-C_5$ -алкіл X^1 -, $Q^{29}C_2-C_5$ -алкеніл X^1 - або $Q^{29}C_2-C_5$ -алкініл X^1 -, де Q^{29} й X^1 мають значення, вказані вище.

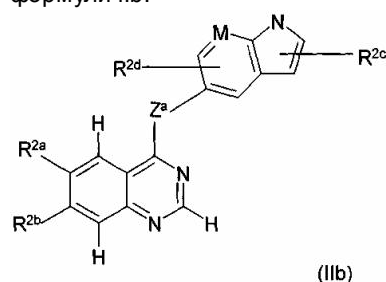
В іншому варіанті здійснення даного винаходу R^{2b} являє собою метокси й R^{2a} вибраний з однієї з наступних трьох груп:

(i) Q^1X^1 , де Q^1 й X^1 мають значення, вказані вище;

(ii) $Q^{15}W^3$, де Q^{15} й W^3 мають значення, вказані вище; і

(iii) $Q^{21}W^4C_1-C_5$ -алкіл X^1 -, де Q^{21} , W^4 й X^1 мають значення, вказані вище.

Відповідно до іншого варіанта здійснення даного винаходу, забезпечуються сполуки формули IIb:



[у якій:

M являє собою -CH- або -N-;

R^{2c} зв'язаний з атомом вуглецю 5-членного кільця й вибраний з водню й метилу;

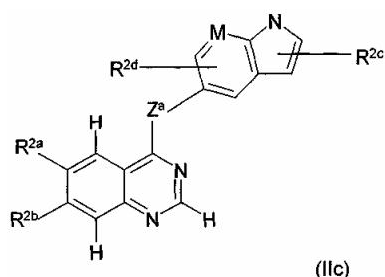
R^{2d} зв'язаний з атомом вуглецю 6-членного кільця й вибраний з водню й фтору;

Z^a , R^{2a} й R^{2b} , мають значення, вказані вище;

за умови, що принаймні один з R^{2a} й R^{2b} вибраний з (i), (ii), (iii), (iv) і (v), як вказано вище;

і їх солі, і їх проліки, наприклад, складні ефіри, аміді й сульфіді, переважно складні ефіри й аміді.

Відповідно до іншого варіанта здійснення даного винаходу, забезпечуються сполуки формули IIe:



(Ilc)

[у якій:

М являє собою -CH- або -N-;

R^{2c} зв'язаний з атомом вуглецю 5-членного кільця й вибраний з водню й метилу;

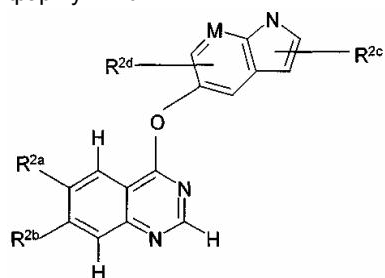
R^{2d} зв'язаний з атомом вуглецю 6-членного кільця й вибраний з водню й фтору;

Z^a , R^{2a} й R^{2b} мають значення, вказані вище;

за умови, що принаймні один з R^{2a} й R^{2b} вибраний з (i), (ii) і (iii), як вказано вище;

і їх солі, і їх проліки, наприклад, складні ефіри, амідні й сульфідні, переважно складні ефіри й амідні.

Відповідно до іншого варіанта здійснення даного винаходу, забезпечуються сполуки формули Ild:



(Ild)

[у якій:

М являє собою -CH- або -N-;

R^{2c} зв'язаний з атомом вуглецю 5-членного кільця й вибраний з водню й метилу;

R^{2d} зв'язаний з атомом вуглецю 6-членного кільця й вибраний з водню й фтору;

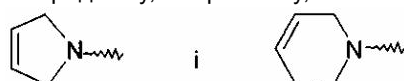
один з R^{2a} й R^{2b} являє собою метокси, а інший являє собою Q^1X^1 , де X^1 має значення, вказані вище, і Q^1 вибраний з однієї з наступних десяти груп:

1) Q^2 (де Q^2 являє собою гетероциклічну групу, вибрану з піролідинілу, піперидинілу, піперазинілу,



де гетероциклічна група має принаймні один замісник, вибраний з C_2 - C_5 -алкенілу, C_2 - C_5 -алкінілу, C_1 - C_4 -фторалкілу, C_1 - C_4 -алканолу, аміно C_1 - C_6 -алканолу, C_1 - C_4 -алкіламіно C_1 - C_6 -алканолу, ди(C_1 - C_4 -алкіл)аміно C_1 - C_6 -алканолу, C_1 - C_4 -фторалканолу, карбамоїлу, C_1 - C_4 -алкілкарбамоїлу, ди(C_1 - C_4 -алкіл)карбамоїлу, карбамоїл C_1 - C_6 -алкілу, C_1 - C_4 -алкілкарбамоїл C_1 - C_6 -алкілу, ди(C_1 - C_4 -алкіл)карбамоїл C_1 - C_6 -алкілу, C_1 - C_4 -алкілсульфонілу й C_1 - C_4 -фторалкілсульфонілу й де гетероциклічна група необов'язково може мати 1 або 2 додаткових замісники, вибраних з C_2 - C_5 -алкенілу, C_2 - C_5 -алкінілу, C_1 - C_4 -фторалкілу, C_1 - C_4 -аміно C_1 - C_6 -алканолу, C_1 - C_4 -алкіламіно C_1 - C_6 -алканолу, ди(C_1 -

C_4 -алкіл)аміно C_1 - C_6 -алканолу, C_1 - C_4 -фторалканолу, карбамоїлу, C_1 - C_4 -алкілкарбамоїлу, ди(C_1 - C_4 -алкіл)карбамоїлу, карбамоїл C_1 - C_6 -алкілу, C_1 - C_4 -алкілкарбамоїл C_1 - C_6 -алкілу, ди(C_1 - C_4 -алкіл)карбамоїл C_1 - C_6 -алкілу, C_1 - C_4 -алкілсульфонілу, C_1 - C_6 -фторалкілсульфонілу, оксо-, гідрокси-, галогену-, ціано-, C_1 - C_4 -ціаноалкілу, C_1 - C_4 -алкілу, C_1 - C_4 -гідроксидалкілу, C_1 - C_4 -алкокси-, C_1 - C_4 -алкокси C_1 - C_4 -алкілу, C_1 - C_4 -алкілсульфоніл C_1 - C_4 -алкілу, C_1 - C_4 -алкоксикарбонілу, C_1 - C_4 -аміноалкілу, C_1 - C_4 -алкіламіно-, ди(C_1 - C_4 -алкіл)аміно-, C_1 - C_4 -алкіламіно C_1 - C_4 -алкілу, ди(C_1 - C_4 -алкіл)аміно C_1 - C_4 -алкілу, C_1 - C_4 -алкіламіно C_1 - C_4 -алкокси-, ди(C_1 - C_4 -алкіл)аміно C_1 - C_4 -алкокси й групи $-(O)-$ (C_1 - C_4 -алкіл)кільце D (де f являє собою 0 або 1, g являє собою 0 або 1 і кільце D вибрано з піролідинілу, піперазинілу,



де гетероциклічна група може нести один або декілька замісників, вибраних із C_1 - C_4 -алкілу));

2) C_1 - C_5 -алкіл W^1Q^2 (де W^1 являє собою -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -OC(O)-, -NQ³C(O)-, -C(O)NQ⁴-, -SO₂NQ⁵-, -NQ⁶SO₂- або -NQ⁷- (де Q^3 , Q^4 , Q^5 , Q^6 й Q^7 кожен незалежно являє собою водень, C_1 - C_2 -алкіл, C_1 - C_2 -алкокси C_2 - C_3 -алкіл, C_2 - C_5 -алкеніл, C_2 - C_5 -алкініл або C_1 - C_4 -галоалкіл) і Q^2 має значення, вказані вище);

3) C_1 - C_5 -алкіл Q^2 (де Q^2 має значення, вказані вище);

4) C_2 - C_5 -алкеніл Q^2 (де Q^2 має значення, вказані вище);

5) C_2 - C_5 -алкініл Q^2 (де Q^2 має значення, вказані вище);

6) C_1 - C_4 -алкіл W^2C_1 - C_4 -алкіл C^2 (де W^2 являє собою -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NQ⁸C(O)-, -C(O)NQ⁹-, -SO₂NQ¹⁰-, -NQ¹¹SO₂- або -NQ¹²- (де Q^8 , Q^9 , Q^{10} , Q^{11} й Q^{12} кожен незалежно являє собою водень, C_1 - C_3 -алкіл, C_1 - C_3 -алкокси C_2 - C_3 -алкіл, C_2 - C_5 -алкеніл, C_2 - C_5 -алкініл або C_1 - C_4 -галоалкіл) і Q^2 має значення, вказані вище);

7) C_2 - C_5 -алкеніл W^2C_1 - C_4 -алкіл Q^2 (де W^2 й Q^2 мають значення, вказані вище);

8) C_2 - C_5 -алкініл W^2C_1 - C_4 -алкіл Q^2 (де W^2 й Q^2 мають значення, вказані вище);

9) C_1 - C_4 -алкіл $Q^{13}(C_1$ - C_4 -алкіл),(W^2) Q^{14} (де W^2 має значення, вказані вище, j являє собою 0 або 1, k являє собою 0 або 1, і Q^{13} й Q^{14} кожен незалежно вибраний з піролідинілу, піперидинілу, піперазинілу,



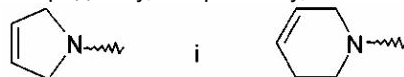
де гетероциклічна група може нести 1, 2 або 3 замісники, вибраних з C_2 - C_5 -алкенілу, C_2 - C_5 -алкінілу, C_1 - C_4 -фторалкілу, C_1 - C_4 -алканолу, аміно C_1 - C_6 -алканолу, C_1 - C_4 -алкіламіно C_1 - C_6 -алканолу, ди(C_1 - C_4 -алкіл)аміно C_1 - C_6 -алканолу, C_1 - C_4 -фторалканолу, карбамоїлу, C_1 - C_4 -алкілкарбамоїлу, ди(C_1 - C_4 -алкіл)карбамоїлу, карбамоїл C_1 - C_6 -алкілу, C_1 - C_4 -алкілкарбамоїл C_1 - C_6 -алкілу, ди(C_1 - C_4 -алкіл)карбамоїл C_1 - C_6 -алкілу, C_1 - C_4 -алкілсульфонілу, C_1 - C_4 -

фторалкілсульфонілу, оксо, гідрокси, галогену, ціано, С₁-С₄-ціаноалкілу, С₁-С₄-алкілу, С₁-С₄-гідроксіалкілу, С₁-С₄-алкокси, С₁-С₄-алкоксиС₁-С₄-алкілу, С₁-С₄-алкілсульфонілС₁-С₄-алкілу, С₁-С₄-алкоксикарбонілу, С₁-С₄-аміноалкілу, С₁-С₄-алкіламіно, ди(С₁-С₄-алкіл)аміно, С₁-С₄-алкіламіноС₁-С₄-алкілу, ди(С₁-С₄-алкіл)аміноС₁-С₄-алкілу, С₁-С₄-алкіламіноС₁-С₄-алкокси, ди(С₁-С₄-алкіл)аміноС₁-С₄-алкокси й групи $-(O)-(C_1-C_4\text{-алкіл})_f$ кільце D (де f являє собою 0 або 1, g являє собою 0 або 1 і кільце D вибрано з піролідинілу, піперидинілу, піперазинілу,



де гетероциклічна група може нести один або декілька замісників, вибраних із С₁-С₄-алкілу), за умови, що принаймні один з Q¹³ й Q¹⁴ несе принаймні один замісник, вибраний з С₂-С₅-алкенілу, С₂-С₅-алкінілу, С₁-С₄-фторалкілу, С₁-С₄-алканолілу, аміноС₁-С₆-алканолілу, С₁-С₄-алкіламіноС₁-С₆-алканолілу, ди(С₁-С₄-алкіл)аміноС₁-С₆-алканолілу, С₁-С₄-фторалканолілу, карбамоїлу, С₁-С₄-алкілкарбамоїлу, ди(С₁-С₄-алкіл)карбамоїлу, карбамоїлС₁-С₆-алкілу, С₁-С₄-алкілкарбамоїлу, ди(С₁-С₄-алкіл)карбамоїлу, С₁-С₄-алкілсульфонілу й С₁-С₄-фторалкілсульфонілу);

і 10) С₁-С₄-алкілQ¹³С₁-С₄-алканоліО¹⁴ⁿ, де Q¹³ має значення, вказані вище, і не являє собою водень й Q¹⁴ⁿ вибраний з піролідинілу, піперидинілу, піперазинілу,

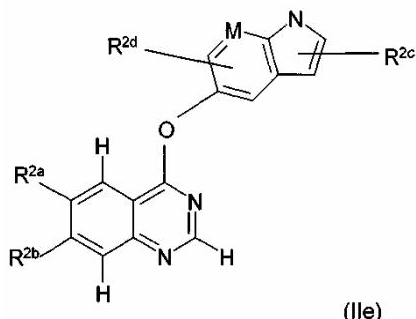


де Q¹⁴ⁿ зв'язана із С₁-С₆-алканолілом за допомогою атома азоту;

і додатково де будь-яка С₁-С₅-алкільна, С₂-С₅-алкенільна або С₂-С₅-алкінільна група в Q¹X¹, яка зв'язана з X¹, може нести один або декілька замісників, вибраних з гідрокси, галогену й аміно);

і їх солі, і їх проліки, наприклад, складні ефіри, аміді й сульфіді, переважно складні ефіри й аміді.

Відповідно до іншого варіанта здійснення даного винаходу, забезпечуються сполуки формули ІІе:



(IIe)

[у якій:

M являє собою -CH- або -N-;

R^{2c} зв'язаний з атомом вуглецю 5-членного кільця й вибраний з водню й метилу;

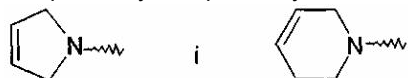
R^{2d} зв'язаний з атомом вуглецю 6-членного кільця й вибраний з водню й фтору;

один з R^{2a} й R^{2b} являє собою метокси, а інший являє собою Q¹X¹, де X¹ має значення, вказані вище, і Q¹ вибраний з однієї з наступних дев'яти груп:

1) Q² (де Q² являє собою гетероциклічну групу, вибрану з піролідинілу, піперидинілу, піперазинілу,



де гетероциклічна група має принаймні один замісник, вибраний з С₂-С₅-алкенілу, С₂-С₅-алкінілу, С₁-С₄-фторалкілу, С₁-С₄-алканолілу, С₁-С₄-фторалканолілу, С₁-С₄-алкілсульфонілу й С₁-С₄-фторалкілсульфонілу й де гетероциклічна група необов'язково може мати 1 або 2 додаткових замісники, вибраних з С₂-С₅-алкенілу, С₂-С₅-алкінілу, С₁-С₄-фторалкілу, С₁-С₄-алканолілу, С₁-С₄-фторалканолілу, С₁-С₄-алкілсульфонілу, С₁-С₄-фторалкілсульфонілу, оксо, гідрокси, галогену, ціано, С₁-С₄-ціаноалкілу, С₁-С₄-алкілу, С₁-С₄-гідроксіалкілу, С₁-С₄-алкокси, С₁-С₄-алкоксиС₁-С₄-алкілу, С₁-С₄-алкілсульфонілС₁-С₄-алкілу, С₁-С₄-алкоксикарбонілу, С₁-С₄-аміноалкілу, С₁-С₄-алкіламіно, ди(С₁-С₄-алкіл)аміно, С₁-С₄-алкіламіноС₁-С₄-алкілу, ди(С₁-С₄-алкіл)С₁-С₄-алкілу, С₁-С₄-алкіламіноС₁-С₄-алкокси, ди(С₁-С₄-алкіл)аміноС₁-С₄-алкокси й групи $-(O)-(C_1-C_4\text{-алкіл})_f$ кільце D (де f являє собою 0 або 1, g являє собою 0 або 1 і кільце D вибрано з піролідинілу, піперидинілу, піперазинілу,



де гетероциклічна група може нести один або декілька замісників, вибраних із С₁-С₄-алкілу);

2) С₁-С₅-алкілW¹Q² (де W¹ являє собою -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -OC(O)-, -NQ³C(O)-, -C(O)NQ⁴-, -SO₂NQ⁵-, -NQ⁶SO₂- або -NQ⁷- (де Q³, Q⁴, Q⁵, Q⁶ й Q⁷ кожен незалежно являє собою водень, С₁-С₂-алкіл, С₁-С₂-алкоксиС₂-С₃-алкіл, С₂-С₅-алкеніл, С₂-С₅-алкініл або С₁-С₄-галоалкіл) і Q² має значення, вказані вище);

3) С₁-С₅-алкілO² (де Q² має значення, вказані вище);

4) С₂-С₅-алкенілO² (де Q² має значення, вказані вище);

5) С₂-С₅-алкінілO² (де Q² має значення, вказані вище);

6) С₁-С₄-алкілW²С₁-С₄-алкілQ² (де W² являє собою -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NQ⁸C(O)-, -C(O)NQ⁹-, -SO₂NQ¹⁰-, -NQ¹¹SO₂- або -NQ¹²- (де Q⁸, Q⁹, Q¹⁰, Q¹¹ й Q¹² кожен незалежно являє собою водень, С₁-С₃-алкіл, С₁-С₃-алкоксиС₂-С₃-алкіл, С₂-С₅-алкеніл, С₂-С₅-алкініл або С₁-С₄-галоалкіл) і Q² має значення, вказані вище);

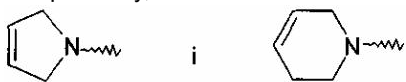
7) С₂-С₅-алкенілW²С₁-С₄-алкілO² (де W² й Q² мають значення, вказані вище);

8) С₂-С₅-алкінілW²С₁-С₄-алкілO² (де W² й Q² мають значення, вказані вище); і

9) С₁-С₄-алкілO¹³(С₁-С₄-алкіл)(W²)_kQ¹⁴ (де W² має значення, вказані вище, j являє собою 0 або 1, k являє собою 0 або 1, і Q¹³ й Q¹⁴ кожен незалежно вибраний з піролідинілу, піперидинілу, піперазинілу,



де гетероциклічна група може нести 1, 2 або 3 замісники, вибраних з C_2 - C_5 -алкенілу, C_2 - C_5 -алкінілу, C_1 - C_4 -фторалкілу, C_1 - C_4 -алканолу, C_1 - C_4 -фторалканолу, C_1 - C_4 -алкілсульфонілу, C_1 - C_4 -фторалкілсульфонілу, оксо, гідрокси, галогену, ціано, C_1 - C_4 -ціаноалкілу, C_1 - C_4 -алкілу, C_1 - C_4 -гідроксіалкілу, C_1 - C_4 -алкокси, C_1 - C_4 -алкокси C_1 - C_4 -алкілу, C_1 - C_4 -алкілсульфоніл C_1 - C_4 -алкілу, C_1 - C_4 -алкоксикарбонілу, C_1 - C_4 -аміноалкілу, C_1 - C_4 -ди(C_1 - C_4 -алкіл)аміно, C_1 - C_4 -алкіламіно C_1 - C_4 -алкілу, ди(C_1 - C_4 -алкіл)аміно C_1 - C_4 -алкілу, C_1 - C_4 -алкіламіно C_1 - C_4 -алкокси, ди(C_1 - C_4 -алкіл)аміно C_1 - C_4 -алкокси й групи $-(O)-(C_1-C_4-алкіл)_k$ кільце D, (де f являє собою 0 або 1, g являє собою 0 або 1 й кільце D вибране з піролідинілу, піперидинілу, піперазинілу,



де гетероциклічна група може нести один або декілька замісників, вибраних з C_1 - C_4 -алкілу, за умови, що принаймні один з Q^{13} й Q^{14} несе принаймні один замісник, вибраний з C_2 - C_5 -алкенілу, C_2 - C_5 -алкінілу, C_1 - C_4 -фторалкілу, C_1 - C_4 -алканолу, C_1 - C_4 -фторалканолу, C_1 - C_4 -алкілсульфонілу й C_1 - C_4 -фторалкілсульфонілу);

i додатково де будь-яка C_1 - C_5 -алкільна, C_2 - C_5 -алкенільна або C_2 - C_5 -алкінільна група в Q^1X^1 , яка зв'язана з X^1 , може нести один або декілька замісників, вибраних з гідрокси, галогену й аміно);

i їх солі, i їх проліки, наприклад, складні ефіри, аміді й сульфіді, переважно складні ефіри й аміді.

В одному з варіантів здійснення даного винаходу один з R^{2a} й R^{2b} являє собою метокси, а інший являє собою Q^1X^1 , де X^1 являє собою -O- i Q^1 вибраний з однієї з наступних чотирьох груп:

1) Q^2 (де Q^2 являє собою гетероциклічну групу, вибрану з піролідинілу, піперидинілу, піперазинілу,



де гетероциклічна група має один замісник, вибраний з C_2 - C_5 -алкенілу, C_2 - C_5 -алкінілу, C_1 - C_4 -фторалкілу, C_1 - C_4 -алканолу, C_1 - C_4 -аміно C_1 - C_6 -алканолу, C_1 - C_4 -алкіламіно C_1 - C_6 -алканолу, ди(C_1 - C_4 -алкіл)аміно C_1 - C_6 -алканолу, C_1 - C_6 -фторалканолу, карбамолу, C_1 - C_4 -алкілкарбамолу, ди(C_1 - C_4 -алкіл)карбамолу, карбамол C_1 - C_4 -б-алкілу, C_1 - C_4 -алкілкарбамол C_1 - C_6 -алкілу, ди(C_1 - C_4 -алкіл)карбамол C_1 - C_6 -алкілу, C_1 - C_4 -алкілсульфонілу й C_1 - C_4 -фторалкілсульфонілу;

2) C_1 - C_5 -алкіл Q^2 (де Q^2 має значення, вказані вище);

3) C_1 - C_4 -алкіл W^2C_1 - C_4 -алкіл Q^2 (де W^2 й Q^2 мають значення, вказані вище);

4) C_1 - C_4 -алкіл $Q^{13}(C_1-C_4-алкіл)W^2$ к Q^{14} (де W^2 має значення, вказані вище, j являє собою 0 або 1, k являє собою 0 або 1, i Q^{13} й Q^{14} кожен незалежно вибраний з піролідинілу, піперидинілу, піперазинілу,



де гетероциклічна група може нести 1, 2 або 3 замісники, вибраних з C_2 - C_5 -алкенілу, C_2 - C_5 -алкінілу, C_1 - C_4 -фторалкілу, C_1 - C_4 -алканолу, C_1 - C_4 -аміно C_1 - C_6 -алканолу, C_1 - C_4 -алкіламіно C_1 - C_6 -алканолу, ди(C_1 - C_4 -алкіл)аміно C_1 - C_6 -алканолу, C_1 - C_6 -фторалканолу, карбамолу, C_1 - C_4 -алкілкарбамолу, ди(C_1 - C_4 -алкіл)карбамолу, карбамол C_1 - C_6 -алкілу, C_1 - C_4 -алкілкарбамол C_1 - C_6 -алкілу, ди(C_1 - C_4 -алкіл)карбамол C_1 - C_6 -алкілу, C_1 - C_4 -алкілсульфонілу, C_1 - C_4 -фторалкілсульфонілу, оксо, гідрокси, галогену, ціано, C_1 - C_4 -ціаноалкілу, C_1 - C_4 -алкілу, C_1 - C_4 -гідроксіалкілу, C_1 - C_4 -алкокси, C_1 - C_4 -алкокси C_1 - C_4 -алкілу;

за умови, що принаймні один з Q^{13} й Q^{14} несе принаймні один замісник, вибраний з C_2 - C_5 -алкенілу, C_2 - C_5 -алкінілу, C_1 - C_4 -фторалкілу, C_1 - C_4 -алканолу, C_1 - C_4 -аміно C_1 - C_6 -алканолу, C_1 - C_4 -алкіламіно C_1 - C_6 -алканолу, ди(C_1 - C_4 -алкіл)аміно C_1 - C_6 -алканолу, C_1 - C_6 -фторалканолу, карбамолу, C_1 - C_4 -алкілкарбамолу, ди(C_1 - C_4 -алкіл)карбамолу, карбамол C_1 - C_6 -алкілу, C_1 - C_4 -алкілкарбамол C_1 - C_6 -алкілу, ди(C_1 - C_4 -алкіл)карбамол C_1 - C_6 -алкілу, C_1 - C_4 -алкілсульфонілу й C_1 - C_4 -фторалкілсульфонілу);

i додатково де будь-яка C_1 - C_5 -алкільна група в Q^1X^1 , яка зв'язана з X^1 , може нести один або декілька замісників, вибраних з гідрокси, галогену й аміно).

В одному з варіантів здійснення даного винаходу один з R^{2a} й R^{2b} являє собою метокси, а інший являє собою Q^1X^1 , де X^1 являє собою -O- i Q^1 вибраний з однієї з наступних чотирьох груп:

1) Q^2 (де Q^2 являє собою гетероциклічну групу, вибрану з піролідинілу, піперидинілу, піперазинілу,



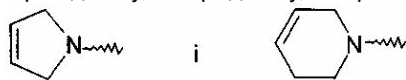
де гетероциклічна група має один замісник, вибраний з C_2 - C_5 -алкенілу, C_2 - C_5 -алкінілу, C_1 - C_4 -фторалкілу, C_1 - C_4 -алканолу, C_1 - C_4 -фторалканолу, C_1 - C_4 -алкілсульфонілу й C_1 - C_4 -фторалкілсульфонілу;

2) C_1 - C_5 -алкіл Q^2 (де Q^2 має значення, вказані вище);

3) C_1 - C_4 -алкіл W^2C_1 - C_4 -алкіл Q^2 (де W^2 й Q^2 мають значення, вказані вище);

4) C_1 - C_4 -алкіл $Q^{13}(C_1-C_4-алкіл)(W^2)_kQ^{14}$ (де W^2 має значення, вказані вище,

j являє собою 0 або 1, k являє собою 0 або 1, i Q^{13} й Q^{14} кожен незалежно вибраний з піролідинілу, піперидинілу, піперазинілу,



де гетероциклічна група може нести 1, 2 або 3 замісники, вибраних з C_2 - C_5 -алкенілу, C_2 - C_5 -алкінілу, C_1 - C_4 -фторалкілу, C_1 - C_4 -алканолу, C_1 - C_4 -фторалканолу, C_1 - C_4 -алкілсульфонілу, C_1 - C_4 -фторалкілсульфонілу, оксо, гідрокси, галогену, ціано, C_1 - C_4 -ціаноалкілу, C_1 - C_4 -алкілу, C_1 - C_4 -

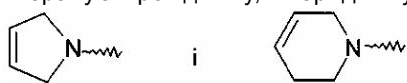
гідроксіалкілу, С₁-С₄-алкокси, С₁-С₄-алкоксиС₁-С₄-алкілу;

за умови, що принаймні один з Q¹³ й Q¹⁴ несе принаймні один замісник, вибраний з С₂-С₅-алкенілу, С₂-С₅-алкінілу, С₁-С₄-фторалкілу, С₁-С₄-алканолу, С₁-С₄-фторалканолу, С₁-С₄-алкілсульфонілу й С₁-С₄-фторалкілсульфонілу);

і додатково де будь-яка С₁-С₅-алкільна група в Q¹X¹-, яка зв'язана з X¹, може нести один або декілька замісників, вибраних з гідрокси, галогену й аміно).

В одному з варіантів здійснення даного винаходу один з R^{2a} й R^{2b} являє собою метокси, а інший являє собою Q¹X¹-, де X¹ являє собою -О- і Q¹ вибраний з однієї з наступних чотирьох груп:

1) Q² (де Q² являє собою гетероциклічну групу, вибрану з піролідинілу, піперидинілу, піперазинілу,



де гетероциклічна група має один замісник, вибраний з С₂-С₅-алкенілу, С₂-С₅-алкінілу, С₁-С₄-алканолу, аміноС₁-С₆-алканолу, С₁-С₄-алкіламіноС₁-С₆-алканолу, ди(С₁-С₄-алкіл)аміноС₁-С₆-алканолу, С₁-С₆-фторалканолу, карбамоїлу, С₁-С₄-алкілкарбамоїлу, ди(С₁-С₄-алкіл)карбамоїлу, карбамоїлС₁-С₆-алкілу, С₁-С₄-алкілкарбамоїлС₁-С₆-алкілу, ди(С₁-С₄-алкіл)карбамоїлС₁-С₆-алкілу, С₁-С₄-алкілсульфонілу й С₁-С₄-фторалкілсульфонілу;

2) С₁-С₅-алкілQ² (де Q² має значення, вказані вище);

3) С₁-С₄-алкілW²С₁-С₄-алкілQ² (де W² й Q² мають значення, вказані вище);

4) С₁-С₄-алкілQ¹³(С₁-С₄-алкіл)(W²)Q¹⁴ (де W² має значення, вказані вище, j являє собою 0 або 1, k являє собою 0 або 1, i Q¹³ й Q¹⁴ кожен незалежно вибраний з піролідинілу, піперидинілу, піперазинілу,



де гетероциклічна група може нести 1, 2 або 3 замісники, вибраних з С₂-С₅-алкенілу, С₂-С₅-алкінілу, С₁-С₄-алканолу, аміноС₁-С₆-алканолу, С₁-С₄-алкіламіноС₁-С₆-алканолу, ди(С₁-С₄-алкіл)аміноС₁-С₆-алканолу, С₁-С₆-фторалканолу, карбамоїлу, С₁-С₄-алкілкарбамоїлу, ди(С₁-С₄-алкіл)карбамоїлу, карбамоїлС₁-С₆-алкілу, С₁-С₄-алкілкарбамоїлС₁-С₆-алкілу, ди(С₁-С₄-алкіл)карбамоїлС₁-С₆-алкілу, С₁-С₄-алкілсульфонілу, С₁-С₄-фторалкілсульфонілу, оксо, гідрокси, галогену, ціано, С₁-С₄-ціаноалкілу, С₁-С₄-алкілу, С₁-С₄-гідроксіалкілу, С₁-С₄-алкокси, С₁-С₄-алкоксиС₁-С₄-алкілу;

за умови, що принаймні один з Q¹³ й Q¹⁴ несе принаймні один замісник, вибраний з С₂-С₅-алкенілу, С₂-С₅-алкінілу, С₁-С₄-алканолу, аміноС₁-С₆-алканолу, С₁-С₄-алкіламіноС₁-С₆-алканолу, ди(С₁-С₄-алкіл)аміноС₁-С₆-алканолу, С₁-С₆-фторалканолу, карбамоїлу, С₁-С₄-алкілкарбамоїлу, ди(С₁-С₄-алкіл)карбамоїлу, карбамоїлС₁-С₆-алкілу, С₁-С₄-алкілкарбамоїлС₁-С₆-алкілу, ди(С₁-С₄-алкіл)карбамоїлС₁-С₆-алкілу,

С₁-С₄-алкілсульфонілу й С₁-С₄-фторалкілсульфонілу);

і додатково де будь-яка С₁-С₅-алкільна група в Q¹X¹-, яка зв'язана з X¹, може нести один або декілька замісників, вибраних з гідрокси, галогену й аміно).

В одному з варіантів здійснення даного винаходу один з R^{2a} й R^{2b} являє собою метокси, а інший являє собою Q¹X¹-, де X¹ являє собою -О- і Q¹ вибраний з однієї з наступних чотирьох груп:

1) Q² (де Q² являє собою гетероциклічну групу, вибрану з піролідинілу, піперидинілу, піпезазинілу,



де гетероциклічна група має один замісник, вибраний з С₂-С₅-алкенілу, С₂-С₅-алкінілу, С₁-С₄-алканолу, С₁-С₄-фторалканолу, С₁-С₄-алкілсульфонілу й С₁-С₄-фторалкілсульфонілу;

2) С₁-С₅-алкілQ² (де Q² має значення, вказані вище);

3) С₁-С₄-алкілW²С₁-С₄-алкілQ² (де W² й Q² мають значення, вказані вище);

4) С₁-С₄-алкілQ¹³(С₁-С₄-алкіл)(W²)Q¹⁴ (де W² має значення, вказані вище, j являє собою 0 або 1, k являє собою 0 або 1, i Q¹³ й Q¹⁴ кожен незалежно вибраний з піролідинілу, піперидинілу, піперазинілу,

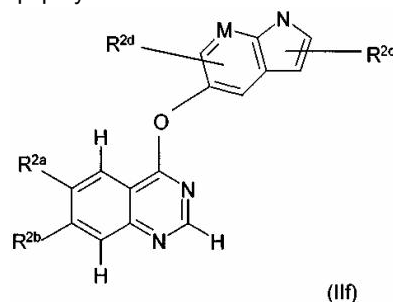


де гетероциклічна група може нести 1, 2 або 3 замісники, вибраних з С₂-С₅-алкенілу, С₂-С₅-алкінілу, С₁-С₄-алканолу, С₁-С₄-фторалканолу, С₁-С₄-алкілсульфонілу, С₁-С₄-фторалкілсульфонілу, оксо, гідрокси, галогену, ціано, С₁-С₄-ціаноалкілу, С₁-С₄-алкілу, С₁-С₄-гідроксіалкілу, С₁-С₄-алкокси, С₁-С₄-алкоксиС₁-С₄-алкілу;

за умови, що принаймні один з Q¹³ й Q¹⁴ несе принаймні один замісник, вибраний з С₂-С₅-алкенілу, С₂-С₅-алкінілу, С₁-С₄-алканолу, С₁-С₄-фторалканолу, С₁-С₄-алкілсульфонілу й С₁-С₄-фторалкілсульфонілу);

і додатково де будь-яка С₁-С₅-алкільна група в Q¹X¹-, яка зв'язана з X¹, може нести один або декілька замісників, вибраних з гідрокси, галогену й аміно).

Відповідно до іншого варіанта здійснення даного винаходу, забезпечуються сполуки формули IIIf:



[у якій:
М являє собою -CH- або -N-;

R^{2c} зв'язаний з атомом вуглецю 5-членного кільця й вибраний з водню й метилу;

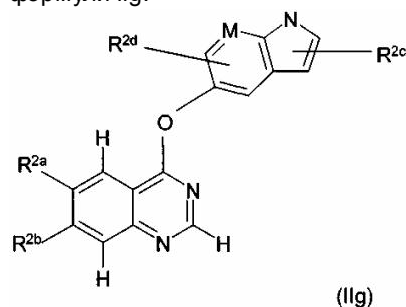
R^{2d} зв'язаний з атомом вуглецю 6-членного кільця й вибраний з водню й фтору;

R^{2a} й R^{2b} кожен незалежно вибраний з метокси, $Q^{15}W^3$ (де Q^{15} й W^3 мають значення, вказані вище) і $Q^{21}W^4C_1-C_5$ -алкіл X^1 - (де Q^{21} , W^4 й X^1 мають вищевказані значення);

за умови, що R^{2a} й R^{2b} обидва не можуть являти собою метокси;

і їх солі, і їх проліки, наприклад, складні ефіри, аміди й сульфіді, переважно складні ефіри й аміди.

Відповідно до іншого варіанта здійснення даного винаходу, забезпечуються сполуки формули IIg:



(IIg)

[у якій:

М являє собою -CH- або -N-;

R^{2c} зв'язаний з атомом вуглецю 5-членного кільця й вибраний з водню й метилу;

R^{2d} зв'язаний з атомом вуглецю 6-членного кільця й вибраний з водню й фтору;

R^{2a} й R^{2b} кожен незалежно вибраний з метокси,

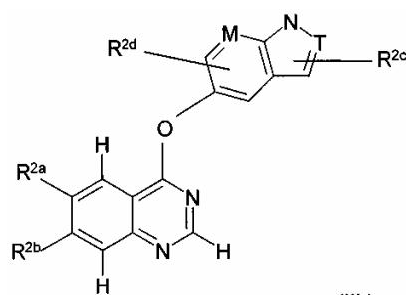
$Q^{15}W^3$ (де W^3 являє собою -NQ¹⁶C(O)-, -C(O)NQ¹⁷-, -SO₂NQ¹⁸-, -NQ¹⁹SO₂- або -NQ²⁰- (де Q^{16} , Q^{17} , Q^{18} , Q^{19} й Q^{20} кожен незалежно являє собою C₂-C₅-алкеніл або C₂-C₅-алкініл), і Q^{15} являє собою C₂-C₅-алкеніл або C₂-C₅-алкініл), і

$Q^{21}W^4C_1-C_5$ -алкіл X^1 - (де W^4 являє собою -NQ²²C(O)-, -C(O)NQ²³-, -SO₂NQ²⁴-, -NQ²⁵SO₂- або -NQ²⁶- (де Q^{22} , Q^{23} , Q^{24} , Q^{25} й Q^{26} кожен незалежно являє собою водень, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-алкокс, C₂-C₃-алкіл, C₂-C₅-алкеніл, C₂-C₅-алкініл або C₁-C₄-галоалкіл), і Q^{21} являє собою C₂-C₅-алкеніл або C₂-C₅-алкініл, і X^1 має значення, вказані вище);

за умови, що R^{2a} й R^{2b} обидва не можуть являти собою метокси;

і їх солі, і їх проліки, наприклад, складні ефіри, аміди й сульфіді, переважно складні ефіри й аміди.

Відповідно до іншого варіанта здійснення даного винаходу, забезпечуються сполуки формули IIh:



(IIh)

[у якій:

М й Т кожен незалежно являє собою атом вуглецю або атом азоту, за умови, що М й Т обидва не можуть являти собою азот;

R^{2c} зв'язаний з атомом вуглецю 5-членного кільця й вибраний з водню й метилу;

R^{2d} зв'язаний з атомом вуглецю 6-членного кільця й вибраний з водню й фтору;

або R^{2a} й R^{2b} утворюють 6,7-метилендіоксид або

один з R^{2a} й R^{2b} являє собою метокси, а інший вибраний з однієї з наступних чотирьох груп:

(а) Q^1X^1 -

де X^1 являє собою -O- і Q^1 вибраний з однієї з наступних трьох груп:

1) Q^2 (де Q^2 являє собою гетероциклічну групу, вибрану з піролідінілу, піперидінілу й піперазінілу, де гетероциклічна група має один замісник, вибраний з C₂-C₅-алкенілу, C₂-C₅-алкінілу, C₁-C₆-фторалкілу, C₁-C₆-алканолілу, аміноC₁-C₆-алканолілу, C₁-C₄-алкіламіноC₁-C₆-алканолілу, ди(C₁-C₄-алкіл)аміноC₁-C₆-алканолілу, карбамоїлу, C₁-C₄-алкілкарбамоїлу, ди(C₁-C₄-алкіл)карбамоїлу, карбамоїлC₁-C₆-алкілу, C₁-C₄-алкілкарбамоїлC₁-C₆-алкілу, ди(C₁-C₄-алкіл)карбамоїлC₁-C₆-алкілу й C₁-C₆-валкілсульфонілу;

2) C₁-C₅-алкіл Q^2 (де Q^2 має значення, вказані вище); і

3) C₁-C₄-алкіл $W^2C_1-C_4$ -алкіл Q^2 (де W^2 являє собою -O- і Q^2 має значення, вказані вище);

і додатково де будь-яка C₁-C₆-алкільна група в Q^1X^1 -, яка зв'язана з X^1 , може нести один або декілька замісників, вибраних з гідрокси);

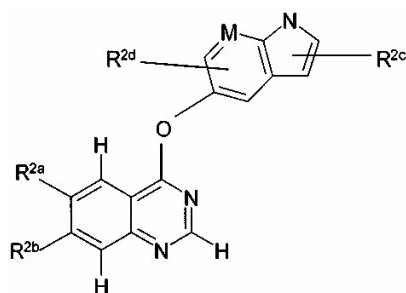
(b) $O^{21}W^4C_1-C_6-C_5$ -алкіл X^1 - (де X^1 являє собою -O-, W^4 являє собою NQ²⁶ (де Q^{26} являє собою водень або C₁-C₃-алкіл) і Q^{21} являє собою C₂-C₅-алкініл);

(c) $O^{28}C_1-C_5$ -алкіл X^1 -, де X^1 являє собою -O- і Q^{28} являє собою імідазолідинільну групу, яка має два оксо замісники й одну C₁-C₆-алкільну групу, де C₁-C₆-алкільна група має гідроксизамісник біля атома вуглецю, який зв'язаний з імідазолідинільною групою; і

(d) $O^{29}C_1-C_5$ -алкіл X^1 -, де X^1 являє собою -O- і Q^{29} являє собою групу 1,4-діокса-8-азаспіро[4.5]дец-8-ил;

і їх солі, і їх проліки, наприклад, складні ефіри, аміди й сульфіді, переважно складні ефіри й аміди.

Відповідно до іншого варіанта здійснення даного винаходу, забезпечуються сполуки формули IIi:



(III)

[у якій:

M являє собою -CH- або -N-;

R^{2c} зв'язаний з атомом вуглецю 5-членного кільця й вибраний з водню й метилу;

R^{2d} зв'язаний з атомом вуглецю 6-членного кільця й вибраний з водню й фтору;

один з R^{2a} й R^{2b} являє собою метокси, а інший вибраний з Q¹X¹- (де X¹ являє собою -O- і Q¹ являє собою C₁-C₅-алкілQ² (де Q² являє собою гетероциклічну групу, вибрану з піролідинілу, піперидинілу й піперазинілу, де гетероциклічна група має один замісник, вибраний з C₂-C₅-алкенілу, C₂-C₅-алкінілу, C₁-C₄-фторалкілу, C₁-C₄-алканолілу й C₁-C₄-алкілсульфонілу)) і Q²¹W⁴C₁-C₅-алкілX¹- (де X¹ являє собою -O-, W⁴ являє собою NQ²⁶ (де Q²⁶ являє собою водень або C₁-C₃-алкіл) і Q²¹ являє собою C₂-C₅-алкініл);

і їх солі, і їх проліки, наприклад, складні ефіри, амідні й сульфідні, переважно складні ефіри й амідні.

В одному з варіантів здійснення даного винаходу R^{2a} являє собою метокси.

В одному з варіантів здійснення даного винаходу R^{2b} вибраний з однієї з наступних чотирьох груп:

(a) Q¹X¹-

де X¹ являє собою -O- і Q¹ вибраний з однієї з наступних трьох груп:

1) Q² (де Q² являє собою гетероциклічну групу, вибрану з піролідинілу, піперидинілу й піперазинілу, де гетероциклічна група має один замісник, вибраний з C₂-C₅-алкенілу, C₂-C₅-алкінілу, C₁-C₆-фторалкілу, C₁-C₆-алканолілу, аміноC₁-C₆-алканолілу, C₁-C₄-алкіламіноC₁-C₆-алканолілу, ди(C₁-C₄-алкіл)аміноC₁-C₆-алканолілу, карбамоїлу, C₁-C₄-алкілкарбамоїлу, ди(C₁-C₄-алкіл)карбамоїлу, карбамоїлC₁-C₆-алкілу, C₁-C₄-алкілкарбамоїлC₁-C₆-алкілу, ди(C₁-C₄-алкіл)карбамоїлC₁-C₆-алкілу й C₁-C₆-алкілсульфонілу;

2) C₁-C₅-алкілQ² (де Q² має значення, вказані вище); і

3) C₁-C₄-алкілW²C₁-C₄-алкілQ² (де W² являє собою -O- і Q² має значення, вказані вище);

і додатково де будь-яка C₁-C₅-алкільна група в Q¹X¹-, яка зв'язана з X¹, може нести один або декілька замісників, вибраних з гідрокси);

(b) Q²¹W⁴C₁-C₅-алкілX¹- (де X¹ являє собою -O-, W⁴ являє собою NQ²⁶ (де Q²⁶ являє собою водень або C₁-C₃-алкіл) і Q²¹ являє собою C₂-C₅-алкініл);

(c) O²⁶C₁-C₅-алкілX¹-, де X¹ являє собою -O- і Q²⁶ являє собою імідазолідинільну групу, яка має два оксо замісники й одну C₁-C₆-алкільну групу, де C₁-C₆-алкільна група має гідроксизамісник біля

атома вуглецю, який зв'язаний з імідазолідинільною групою; і

(d) Q²⁹C₁-C₅-алкілX¹-, де X¹ являє собою -O- і Q²⁹ являє собою групу 1,4-діокса-8-азаспіро[4.5]дец-8-ил.

В одному з варіантів здійснення даного винаходу R^{2b} вибраний з Q¹X¹- (де X¹ являє собою -O- і Q¹ являє собою C₁-C₅-алкілQ² (де Q² являє собою гетероциклічну групу, вибрану з піролідинілу, піперидинілу й піперазинілу, де гетероциклічна група має один замісник, вибраний з C₂-C₅-алкенілу, C₂-C₅-алкінілу, C₁-C₄-алканолілу й C₁-C₄-алкілсульфонілу)) і Q²¹W⁴C₁-C₅-алкілX¹- (де X¹ являє собою -O-, W⁴ являє собою NQ²⁶ (де Q²⁶ являє собою водень або C₁-C₃-алкіл) і Q²¹ являє собою C₂-C₅-алкеніл).

Переважними сполуками згідно із даним винаходом є:

4-(7-азаіндол-5-ілокси)-7-метокси-6-(3-(4-метилсульфонілпіперазин-1-іл)пропокси)хіназолін,

6-(3-(4-ацетилпіперазин-1-іл)пропокси)-4-(7-азаіндол-5-ілокси)-7-метоксихіназолін,

4-[(4-фтор-2-метил-1Н-індол-5-іл)окси]-7-[(2S)-1-ізобутирилпіролідін-2-іл]метокси]-6-метоксихіназолін,

4-(7-азаіндол-5-ілокси)-6-метокси-7-[3-(4-карбамоїлпіперазин-1-іл)пропокси]хіназолін,

6-[2-(4-ацетилпіперазин-1-іл)етокси]-4-[(4-фтор-1Н-індол-5-іл)окси]-7-метоксихіназолін,

6-[(1-ацетилпіперидин-4-іл)метокси]-4-[(4-фтор-1Н-індол-5-іл)окси]-7-метоксихіназолін,

7-[2-(4-ацетилпіперазин-1-іл)етокси]-4-(7-азаіндол-5-ілокси)-6-метоксихіназолін,

4-(7-азаіндол-5-ілокси)-7-[3-(4-карбамоїлметил)піперазин-1-іл)пропокси]-6-метоксихіназолін,

4-(7-азаіндол-5-ілокси)-7-[2-[4-(2-фторетил)піперазин-1-іл)етокси]-6-метоксихіназолін,

4-(7-азаіндол-5-ілокси)-6-метокси-7-[3-(4-проп-2-ін-1-ілпіперазин-1-іл)пропокси]хіназолін,

7-[1-(N,N-диметиламіноацетил)піперидин-4-ілметокси]-4-[(4-фтор-2-метил-1Н-індол-5-ілокси)-6-метоксихіназолін,

і їх солі.

Більш переважними сполуками згідно із даним винаходом є:

6-(3-(4-ацетилпіперазин-1-іл)пропокси)-4-(4-фтор-2-метиліндол-5-ілокси)-7-метоксихіназолін,

7-(3-(4-ацетилпіперазин-1-іл)пропокси)-4-(7-азаіндол-5-ілокси)-6-метоксихіназолін,

4-(7-азаіндол-5-ілокси)-6-метокси-7-(3-(4-метилсульфонілпіперазин-1-іл)пропокси)хіназолін,

4-(7-азаіндол-5-ілокси)-6-метокси-7-[2-(N-метил-N-проп-2-іл-1-іламіно)етокси]хіназолін,

4-(4-фтор-2-метиліндол-5-ілокси)-7-метокси-6-(3-(4-метилсульфонілпіперазин-1-іл)пропокси)хіназолін,

4-(4-фтор-2-метиліндол-5-ілокси)-6-метокси-7-(3-(4-метилсульфонілпіперазин-1-іл)пропокси)хіназолін,

6-(3-(4-ацетилпіперазин-1-іл)пропокси)-4-(4-фторіндол-5-ілокси)-7-метоксихіназолін,

7-[(1-ацетилпіперидин-4-іл)метокси]-4-[(4-фтор-2-метил-1Н-індол-5-іл)окси]-6-метоксиназолін,

7-[(2S)-1-ацетилпіролідін-2-ілметокси]-4-[(4-фтор-2-метил-1Н-індол-5-іл)окси]-6-метоксиназолін,

7-[(2R)-1-ацетилпіролідін-2-ілметокси]-4-[(4-фтор-2-метил-1Н-індол-5-іл)окси]-6-метоксиназолін,

4-[(4-фтор-2-метил-1Н-індол-5-іл)окси]-6-метокси-7-[1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-ілметокси]хіназолін,

4-[(4-фтор-2-метил-1Н-індол-5-іл)окси]-6-метокси-7-{3-[4-(2,2,2-трифторетил)піперазин-1-іл]пропокси}хіназолін,

4-[(4-фтор-2-метил-1Н-індол-5-іл)окси]-6-метокси-7-{3-[4-(2,2,2-трифторетил)піперазин-1-іл]етокси}хіназолін,

7-{2-[4-(2-фторетил)піперазин-1-іл]етокси}-4-[(4-фтор-2-метил-1Н-індол-5-іл)окси]-6-метоксиназолін,

7-{2-[2-(4-ацетилпіперазин-1-іл)етокси]етокси}-4-[(4-фтор-2-метил-1Н-індол-5-іл)окси]-6-метоксиназолін,

4-[(4-фтор-2-метил-1Н-індол-5-іл)окси]-7-[(1-ізобутирилпіперидин-4-іл)метокси]-6-метоксиназолін,

4-[(4-фтор-2-метил-1Н-індол-5-іл)окси]-7-[(2R)-1-ізобутирилпіролідін-2-іл]метокси]-6-метоксиназолін,

4-[(4-фтор-2-метил-1Н-індол-5-іл)окси]-6-метокси-7-[(1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл)метокси]хіназолін,

4-[(4-фтор-2-метил-1Н-індол-5-іл)окси]-6-метокси-7-[(2S)-1-(метилсульфоніл)піролідін-2-іл]метокси]хіназолін,

4-[(4-фтор-2-метил-1Н-індол-5-іл)окси]-6-метокси-7-[(2R)-1-(метилсульфоніл)піролідін-2-іл]метокси]хіназолін,

7-{3-(4-алілпіперазин-1-іл)пропокси}-4-(7-азаіндол-5-ілокси)-6-метоксиназолін,

4-[(4-фтор-2-метиліндол-5-іл)окси]-6-метокси-7-{3-[4-(2-пропіл)піперазин-1-іл]пропокси}хіназолін,

7-{3-[4-(2-фторетил)піперазин-1-іл]пропокси}-4-[(4-фтор-2-метил-1Н-індол-5-іл)окси]-6-метоксиназолін,

7-{3-(4-ацетилпіперазин-1-іл)пропокси}-4-(1Н-індол-5-ілокси)-6-метоксиназолін,

7-[(2S)-1-карбамоїлпіролідін-2-ілметокси]-4-[(4-фтор-2-метил-1Н-індол-5-іл)окси]-6-метоксиназолін,

7-{3-[4-карбамоїлпіперазин-1-іл]пропокси}-4-[(4-фтор-2-метил-1Н-індол-5-іл)окси]-6-метоксиназолін,

7-{3-[2,5-діоксо-4-(1-гідрокси-1-метилетил)імідазолідін-1-іл]пропокси}-4-[(4-фтор-2-метил-1Н-індол-5-ілокси)-6-метоксиназолін,

6-[(1-ацетилпіперидин-4-іл)окси]-4-[(4-фтор-1Н-індол-5-іл)окси]-7-метокси-6-[(1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл)окси]хіназолін,

4-[(4-фтор-1Н-індол-5-іл)окси]-7-метокси-6-[(1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл)окси]хіназолін,

4-[(4-фтор-2-метил-1Н-індол-5-іл)окси]-6-метокси-7-{2-[N-метил-N-(2-пропіл)аміно]етокси}хіназолін,

7-{3-(4-ацетилпіперазин-1-іл)пропокси}-6-метокси-4-[(2-метил-1Н-індол-5-іл)окси]хіназолін,

7-{3-(4-ацетилпіперазин-1-іл)пропокси}-4-[(4-фтор-1Н-індол-5-іл)окси]-6-метоксиназолін,

7-{3-(4-карбамоїлметилпіперазин-1-іл)пропокси}-4-[(4-фтор-2-метил-1Н-індол-5-іл)окси]-6-метоксиназолін,

7-{3-[4-(2-фторетил)піперазин-1-іл]пропокси}-6-метокси-4-[(2-метил-1Н-індол-5-іл)окси]хіназолін,

4-[(4-фтор-2-метил-1Н-індол-5-іл)окси]-7-[(2R)-2-гідрокси-3-[4-проп-2-ін-1-ілпіперазин-1-іл]пропокси]-6-метоксиназолін,

7-[(2R)-3-[(1,4-діокса-8-азаспіро[4.5]дец-8-ил)]-2-гідроксипропокси]-4-[(4-фтор-2-метил-1Н-індол-5-іл)окси]-6-метоксиназолін,

7-[(2R)-3-[4-ацетилпіперазин-1-іл]-2-гідроксипропокси]-4-[(4-фтор-2-метил-1Н-індол-5-іл)окси]-6-метоксиназолін, і їх солі.

Переважною сполукою згідно із даним винаходом є 7-(3-(4-ацетилпіперазин-1-іл)пропокси)-4-(4-фтор-2-метиліндол-5-ілокси)-6-метоксиназолін і його солі.

Переважною сполукою згідно із даним винаходом є 7-{2-(4-ацетилпіперазин-1-іл)етокси}-4-[(4-фтор-2-метил-1Н-індол-5-іл)окси]-6-метоксиназолін і його солі.

Сполуки згідно із даним винаходом включають:

6-(3-(4-ацетилпіперазин-1-іл)пропокси)-4-(4-фтор-2-метиліндол-5-ілокси)-7-метоксиназолін,

4-(7-азаіндол-5-ілокси)-7-метокси-6-(3-(4-метилсульфонілпіперазин-1-іл)пропокси)хіназолін,

6-(3-(4-ацетилпіперазин-1-іл)пропокси)-4-(7-азаіндол-5-ілокси)-7-метоксиназолін,

4-(7-азаіндол-5-ілокси)-6-метокси-7-(3-(4-метилсульфонілпіперазин-1-іл)пропокси)хіназолін,

4-(7-азаіндол-5-ілокси)-6-метокси-7-[2-(N-метил-N-проп-2-ін-1-іламіно)етокси]хіназолін,

4-(4-фтор-2-метиліндол-5-ілокси)-7-метокси-6-(3-(4-метилсульфонілпіперазин-1-іл)пропокси)хіназолін,

4-(4-фтор-2-метиліндол-5-ілокси)-6-метокси-7-(3-(4-метилсульфонілпіперазин-1-іл)пропокси)хіназолін, і

6-(3-(4-ацетилпіперазин-1-іл)пропокси)-4-(4-фторіндол-5-ілокси)-7-метоксиназолін і їх солі.

Сполуки згідно із даним винаходом включають:

7-(3-(4-ацетилпіперазин-1-іл)пропокси)-4-(7-азаіндол-5-ілокси)-6-метоксиназолін, і 7-(3-(4-ацетилпіперазин-1-іл)пропокси)-4-(4-фтор-2-метиліндол-5-ілокси)-6-метоксиназолін

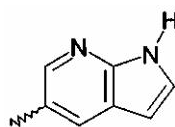
і їх солі.

Ще однією сполукою згідно із даним винаходом є 4-(7-азаіндол-5-ілокси)-7-(3-(4-(2-фторетил)піперазин-1-іл)пропокси)-6-метоксиназолін і його солі.

Для запобігання невизначеності, мається на увазі, що згадування в даному винаході групи, що кваліфікується «як вище вказано» або «як вказано вище» означає, що вказана група охоплює перше й найбільш широке із вказаних значень, а також

кожне й всі переважні значення, наведені для цієї групи.

У даному винаході, якщо спеціально не вказано інакше, термін "алкіл" включає як алкільні групи із прямим ланцюгом, так і з розгалуженим ланцюгом, однак щодо конкретних алкільних груп, таких як "пропіл", маються на увазі тільки групи із прямим ланцюгом. Аналогічна умова застосовується й щодо інших родових термінів. Якщо спеціально не вказано інакше, термін "алкіл" переважно стосується ланцюгів з 1-6 атомами вуглецю, переважно 1-4 атомами вуглецю. Термін "алкокси", як застосовується в даному винаході, якщо спеціально не вказано інакше, включає "алкіл"-О- групи, у яких "алкіл" має значення, вказані вище. Термін "арил", як застосовується в даному винаході, якщо спеціально не вказано інакше, стосується C_6 - C_{10} -арильної групи, яка, якщо це є бажаним, може нести один або більше замісників, вибраних з галогену, алкілу, алкокси, нітро, трифторметилу й ціано, (де алкіл й алкокси мають значення, вказані вище). Термін "арилокси", як застосовується в даному винаході, якщо спеціально не вказано інакше, включає "арил"-О- групи, у яких "арил" має значення, вказані вище. Термін "сульфонілокси", як застосовується в даному винаході, стосується алкілсульфонілокси й арилсульфонілокси груп, у яких "алкіл" й "арил" мають значення, вказані вище. Термін "алканойл", як застосовується в даному винаході, якщо спеціально не вказано інакше, включає форміл й алкіл $C=O$ груп, у яких "алкіл" має значення, вказані вище, наприклад, Сгalkanойл являє собою етанойл і стосується $CH_3C=O$, С-іалканойл являє собою форміл і стосується CHO . Бутанойл стосується $CH_3-CH_2-CH_2-C(O)$, ізобутирил стосується $(CH_3)_2-CH-C(O)$. У даному винаході, якщо спеціально не вказано інакше, термін "алкеніл" включає як алкенільні групи із прямим ланцюгом, так і з розгалуженим ланцюгом, однак щодо конкретних алкенільних груп, таких як 2-бутеніл, маються на увазі тільки групи із прямим ланцюгом. Якщо спеціально не вказано інакше, термін "алкініл" переважно стосується ланцюгів з 2-5 атомами вуглецю, переважно 3-4 атомами вуглецю. Якщо спеціально не вказано інакше, термін "галоалкіл" стосується алкільної групи, як вказано вище, що несе одну або більше галогенових груп, такої як, наприклад, трифторметил. У даному винаході термін азаїндолил стосується частини (1H-піроло[2,3-b]піридиніл) і аналогічна умова застосовується для подібних груп. Наприклад, 7-азаїндолил являє собою (1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл) і являє собою групу:



У даному винаході мається на увазі, що сполука формули I або її сіль можуть проявляти таутомерію й що наведені в даному винаході формули можуть представляти тільки одну з можливих таутомерних форм. Мається на увазі, що винахід охоплює будь-яку таутомерну форму, яка інгібує VEGF рецепторну тирозинкіназну активність і не обмежується тільки будь-якою з таутомерних форм, що використовується в наведених формулах. Наведені в цьому винаході формули можуть представляти тільки одну з можливих таутомерних форм і мається на увазі, що винахід охоплює всі можливі таутомерні форми представлених сполук, а не тільки ті форми, які графічно можливо представити в даному винаході.

Також слід взяти до уваги, що сполуки формули I або їх солі можуть мати асиметричний атом вуглецю. Такий асиметричний атом вуглецю також залучений до таутомерії, описаної вище, і мається на увазі, що даний винахід охоплює будь-яку хіральну форму (включаючи як чисті енантіомери, так і насичені енантіомерами й рацемічні суміші), а також будь-яку таутомерну форму, яка інгібує VEGF рецепторну тирозинкіназну активність, і не обмежується тільки будь-якою таутомерною формою або хіральною формою, що використовується в наведених формулах. Мається на увазі, що винахід охоплює всі оптичні й діастереомери, які інгібують VEGF рецепторну тирозинкіназну активність. Крім того, мається на увазі, що в назвах хіральних сполук (R,S) позначають будь-яку насичену енантіомерами або рацемічну суміш, тоді як (R) і (S) позначають енантіомери. За відсутності (R,S), (R) або (S) у назві мається на увазі, що назва стосується будь-якої насиченої енантіомерами або рацемічної суміші, де насичена енантіомерами суміш містить R й S енантіомери в будь-яких відносних пропорціях і рацемічна суміш містить R й S енантіомери в співвідношенні 50:50.

Також мається на увазі, що певні сполуки формули I й їх солі можуть існувати у вигляді сольватів, а також у вигляді несольватованих форм, таких як, наприклад, гідратовані форми. Також мається на увазі, що під обсяг винаходу підпадають всі такі сольватовані форми, які інгібують VEGF рецепторну тирозинкіназну активність.

Для запобігання будь-якої невизначеності, мається на увазі, що якщо X^1 являє собою, наприклад, групу формули $-NR^6C(O)-$, то в такому випадку атом азоту, що несе R^6 групу, приєднаний до хіназолінового кільця, а карбонільна ($C(O)$) група приєднана до R^5 , тоді як якщо X^1 являє собою, наприклад, групу формули $-C(O)NR^7-$, то в такому випадку карбонільна група приєднана до хіназолінового кільця, а атом азоту, що несе R^7 групу, приєднаний до R^5 . Така ж умова застосовується до інших двох атомів X^1 зв'язувальних груп, таких як $-NR^9SO_2-$ і $-SO_2NR^8-$.

Якщо X^1 являє собою $-NR^{10}-$, то в такому випадку атом азоту, що несе R^{10} групу, приєднаний до хіназолінового кільця й до R^5 . Аналогічна умова застосовується до інших груп. Крім того, мається на увазі, що якщо X^1 являє собою $-NR^{10}-$ і R^{10} являє собою C_1-C_3 -алкокси C_2-C_3 -алкіл, то в такому випадку C_1-C_3 -алкільна частина приєднана до атома азоту X^1 й аналогічна умова застосовується до інших груп.

Для запобігання будь-якої невизначеності, мається на увазі, що в сполучі формули I, якщо R^5 являє собою, наприклад, групу формули C_1-C_3 -алкіл $X^9C_1-C_3$ -алкіл R^{29} , то в такому випадку кінцева C_1-C_3 -алкільна частина приєднана до X^1 , подібним чином, якщо R^5 являє собою, наприклад, групу формули C_2-C_5 -алкен R^{28} , то в такому випадку C_2-C_5 -алкенільна частина приєднана до X^1 й аналогічна умова застосовується до інших груп. Якщо R^5 являє собою групу $1-R^{29}$ проп-1-ен-3-іл, то в такому випадку перший атом вуглецю приєднаний до групи R^{29} , а третій атом вуглецю приєднаний до X^1 й аналогічна умова застосовується до інших груп.

Для запобігання будь-якої невизначеності, мається на увазі, що в сполучі формули I, якщо R^5 являє собою, наприклад, R^{28} й R^{28} являє собою піролідинільне кільце, що несе групу $-(O-)(C_1-C_4$ -алкіл) $_D$ кільце D, то в такому випадку $-O-$ або C_1-C_4 -алкіл приєднаний до піролідинільного кільця, за винятком випадків, коли обидва f й g дорівнюють 0, то в цьому випадку кільце D приєднане до піролідинільного кільця й аналогічна умова застосовується до інших груп.

Для запобігання будь-якої невизначеності, мається на увазі, що якщо R^{29} несе C_1-C_4 -аміноалкільний замісник, то в такому випадку C_1-C_4 -алкільна частина приєднана до R^{29} , тоді як, якщо R^{29} несе C_1-C_4 -алкіламіно замісник, то в такому випадку аміно частина приєднана до R^{29} й аналогічна умова застосовується до інших груп.

Для запобігання будь-якої невизначеності, мається на увазі, що якщо R^{28} несе C_1-C_4 -алкокси C_1-C_4 -алкільний замісник, то в такому випадку C_1-C_4 -алкільна частина приєднана до R^{28} й аналогічна умова застосовується до інших груп.

Для запобігання будь-якої невизначеності, мається на увазі, що якщо Q^1 являє собою групу C_1-C_5 -алкіл W^1Q^2 , то в такому випадку C_1-C_5 -алкільна група приєднана до X^1 , який, у свою чергу, приєднаний до хіназолінового кільця. Подібним чином, якщо Q^1 являє собою групу C_2-C_5 -алкеніл O^2 , то в такому випадку C_2-C_5 -алкенільна група приєднана до X^1 , який, у свою чергу, приєднаний до хіназолінового кільця. Аналогічна умова застосовується й до подібних груп.

Для запобігання будь-якої невизначеності, мається на увазі, що якщо R^2 являє собою групу $Q^{15}W^3$, то в такому випадку W^3 група приєднана до хіназолінового кільця.

Для запобігання будь-якої невизначеності, мається на увазі, що якщо R^2 являє собою групу $Q^{21}W^4C_1-C_5$ -алкіл X^1 , то в такому випадку X^1 група приєднана до хіназолінового кільця.

Для запобігання будь-якої невизначеності, мається на увазі, що якщо R^2 являє собою групу $O^{28}C_1-C_5$ -алкіл X^1 , то в такому випадку X^1 група приєднана до хіназолінового кільця й аналогічна умова застосовується до подібних груп.

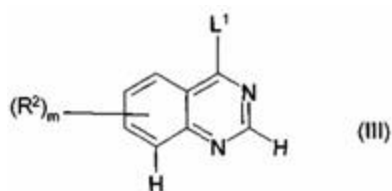
Даний винахід стосується сполук формули I, як описано вище, а також їх солей. Солі для застосування у фармацевтичних композиціях повинні бути фармацевтично прийнятними солями, але й інші солі можуть бути корисними для одержання сполук формули I й їх фармацевтично прийнятних солей. Фармацевтично прийнятні солі за винаходом можуть, наприклад, включати кислото-адитивні солі сполук формули I, як описано вище, які є достатньо основними для утворення таких солей. Такі кислото-адитивні солі включають, наприклад, солі з неорганічними або органічними кислотами, які утворюють фармацевтично прийнятні аніони, такі як з гідрогалогенідами (переважно із соляною або бромистоводневою кислотою, з яких соляна кислота є більш переважною) або із сірчаною або фосфорною кислотою, або із трифтороцтовою, лимонною або малеїновою кислотою. Крім того, якщо сполуки формули I є достатньо кислотними, то фармацевтично прийнятні солі можуть утворюватися з неорганічною або органічною основою, яка утворює фармацевтично прийнятний катіон. Такі солі з неорганічними або органічними основами, включають, наприклад, сіль лужного металу, таку як, натрієва або калієва сіль, сіль лужноземельного металу, таку як, кальцієва або магнієва сіль, сіль амонію, або, наприклад, сіль із метиламіном, диметиламіном, триметиламіном, піперидином, морфоліном або трис-(2-гідроксietил)аміном.

Сполука формули I, або її сіль, і інші сполуки за винаходом (як описано в даному описі) може бути отримана за допомогою будь-якого відомого способу, який є придатним для одержання споріднених хімічних сполук. Такі способи включають, наприклад, способи, описані [в міжнародній патентній заявці WO 00/47212 й у європейських патентних заявках №0520722, 0566226, 0602851 й 0635498]. Такі способи також включають, наприклад, твердофазний синтез. Такі способи забезпечують додатковий варіант здійснення винаходи й описані далі. Необхідні вихідні речовини можуть бути отримані за допомогою стандартних методик органічної хімії. Одержання таких вихідних речовин описано в супровідних прикладах, які не обмежують винахід. Альтернативно, необхідні вихідні речовини одержують за допомогою методик, які аналогічні до наведених, які знаходяться у компетенції середнього фахівця в даній галузі органічної хімії.

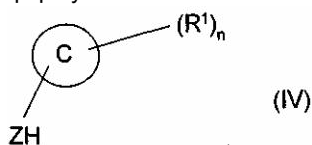
Таким чином, наступні способи (a) - (e) і (i) - (vi) становлять подальші варіанти здійснення даного винаходу.

Синтез сполук Формули I

(a) Сполуки формули I й їх солі можуть бути отримані шляхом взаємодії сполуки формули III:



(де R^2 й m мають значення, вказані вище, і L^1 являє собою переносиму частину), із сполукою формули IV:



(де кільце C , R^1 , Z й n мають значення, вказані вище), одержуючи сполуки формули I й їх солі. Придатна переносима частина L^1 являє собою, наприклад, галоген, алкокси (переважно C_1 - C_4 -алкокси), арилокси, алкілсульфаніл, арилсульфаніл, алкоксилкілсульфаніл або сульфенілокси групу наприклад, хлор, бром, метокси, фенокси, метилсульфаніл, 2-метоксietилсульфаніл, метансульфонілокси або толуол-4-сульфонілокси групу.

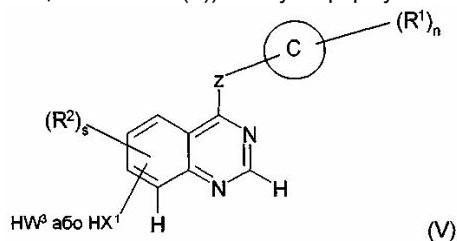
Реакцію переважно здійснювати в присутності основи. Такою основою є, наприклад, органічна амінова основа, така як, наприклад, піридин, 2,6-лутидин, колідин, 4-диметиламінопіридин, триетиламін, морфолін, N-метилморфолін або діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен, тетраметилгуанідин або, наприклад, карбонат або гідроксид лужного або лужноземельного металу, наприклад карбонат натрію, карбонат калію, карбонат кальцію, карбонат цезію, гідроксид натрію або гідроксид калію. Альтернативно, такою основою є, наприклад, гідрид лужного металу, наприклад, гідрид натрію, або амід лужного або лужноземельного металу, наприклад амід натрію, біс(триметилсиліл)амід натрію, амід калію або біс(триметилсиліл)амід калію. Реакцію переважно здійснювати в присутності інертного розчинника або розріджувача, наприклад, простого ефіру, такого як тетрагідрофуран або 1,4-діоксан, ароматичного вуглеводневого розчинника, такого як толуол, або біполярного апротонного розчинника, такого як N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, N-метилпіролідін-2-он або диметилсульфоксид. Реакцію переважно здійснювати при температурі в інтервалі, наприклад, наприклад, 10-150°C, переважно в інтервалі 20-90°C.

У тих випадках, коли R^1 або R^2 містить гетероциклічне кільце із замісником, представляється можливим вводити замісник після здійснення вищеописаного способу (а), використовуючи стандартні методики органічної хімії. Таким чином, наприклад, сполука формули III, як визначено вище, але в якій R^2 містить незаміщене гетероциклічне кільце, може піддаватися взаємодії із сполукою формули IV, як вказано вище, з одержанням проміжної сполуки, у якій R^2 містить незаміщене гетероциклічне кільце. Потім проміжна сполука може бути заміщена на гетероциклічному кільці в R^2 , використовуючи

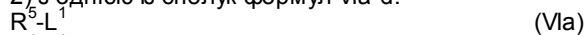
стандартні методики органічної хімії, з одержанням кінцевої сполуки формули I.

Якщо є бажаним одержувати кислу сіль, то вільну основу можна піддавати взаємодії з кислотою, такою як гідрогалогенід, наприклад хлористий водень, сірчана кислота, сульфонова кислота, наприклад метансульфонова кислота, або карбонова кислота, наприклад оцтова або лимонна кислота, використовуючи звичайну методику.

(б) Одержання тих сполук формули I й їх солей, у яких принаймні один R^2 являє собою R^5X^1 , Q^1X^1 , $Q^{15}W^3$ або $O^{21}W^4C_1-C_5$ -алкіл X^1 , де R^5 , Q^1 , Q^{15} , W^3 , Q^{21} й W^4 мають значення, вказані вище, і X^1 являє собою -O-, -S-, -OC(O)- або -NR¹⁰- (де R^{10} незалежно являє собою водень, C_1 - C_3 -алкіл або C_1 - C_3 -алкокси C_2 - C_3 -алкіл) можна здійснити шляхом взаємодії, якщо це є прийнятним, у присутності основи (як вказано вище в способі (а)) сполуки формули V:

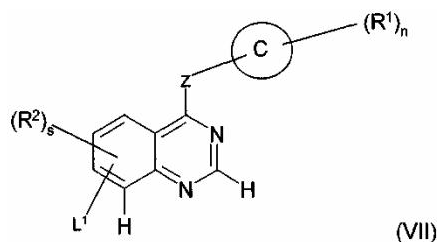


(де кільце C , Z , W^3 , R^1 , R^2 й n мають значення, вказані вище, і X^1 має значення, вказані вище в цьому розділі, і s являє собою ціле число від 0 до 2) з однією із сполук формул VIa-d:



(де R^5 , Q^1 , Q^{15} , Q^{21} й W^4 й L^1 мають значення, вказані вище), L^1 являє собою переносиму частину, наприклад галоген або сульфенілокси групу, таку як бром, метансульфонілокси або толуол-4-сульфонілокси групу, або L^1 може бути отримана in situ зі спирту в стандартних умовах Мітцунобу ["Organic Reactions", John Wiley & Sons Inc, 1992, том 42, глава 2, David L Hughes]. Реакцію переважно здійснювати в присутності основи (як вказано вище в способі (а)) і переважно в присутності інертного розчинника або розріджувача (як вказано вище в способі (а)), переважно при температурі в інтервалі, наприклад, 10-150°C, переважно приблизно при 50°C.

(в) Сполуки формули I й їх солі, у яких принаймні один R^2 являє собою R^5X^1 , Q^1X^1 , $Q^{15}W^3$ або $O^{21}W^4C_1-C_5$ -алкіл X^1 , де R^5 , Q^1 , Q^{15} , W^3 , Q^{21} й W^4 мають значення, вказані вище, і X^1 являє собою -O-, -S-, -OC(O)- або -NR¹⁰- (де R^{10} являє собою водень, C_1 - C_3 -алкіл або C_1 - C_3 -алкокси C_2 - C_3 -алкіл) можуть бути отримані шляхом взаємодії сполуки формули VI:



(VII)

з однією із сполук формул VIIa-d:

R^5-X^1-H (VIIa)

Q^1-X^1-H (VIIb)

$Q^{15}-W^3-H$ (VIIc)

$O^{21}W^4-C_1-C_5\text{-алкіл}X^1-H$ (VIIId)

(де $L^1, R^1, R^2, R^5, Q^1, Q^{15}, W^3, Q^{21}, W^4$, кільце C, Z, п і s усі мають значення, вказані вище, і X^1 має значення, вказані вище в цьому розділі). Реакцію переважно можна здійснювати в присутності основи (як вказано вище в способі (а)) і переважно в присутності інертного розчинника або розріджувача (як вказано вище в способі (а)), переважно при температурі в інтервалі, наприклад, 10-150°C, переважно приблизно при 100°C.

(г) Сполуки формули I й їх солі, у яких принаймні один R^2 являє собою R^5X^1 , Q^1X^1 , $O^{21}W^4C_1-C_5\text{-алкіл}X^1$, $O^{28}C_1-C_5\text{-алкіл}X^1$ або $O^{29}C_1-C_5\text{-алкіл}X^1$, де X^1 має значення, вказані вище, R^5 являє собою $C_1-C_5\text{-алкіл}R^{113}$, де R^{113} вибраний з однієї з наступних дев'яти груп:

1) $X^{19}C_1-C_3\text{-алкіл}$ (де X^{19} являє собою $-O-$, $-S-$, $-SO_2-$, $-NR^{114}C(O)-$ або $-NR^{115}SO_2-$ (де R^{114} й R^{115} , які можуть бути однаковими або різними, кожен являє собою водень, $C_1-C_3\text{-алкіл}$ або $C_1-C_3\text{-алкокси}C_2-C_3\text{-алкіл}$);

2) $NR^{116}R^{117}$ (де R^{116} й R^{117} , які можуть бути однаковими або різними, кожен являє собою водень, $C_1-C_3\text{-алкіл}$ або $C_1-C_3\text{-алкокси}C_2-C_3\text{-алкіл}$);

3) $X^{20}C_1-C_5\text{-алкіл}X^5R^2$ (де X^{20} являє собою $-O-$, $-S-$, $-SO_2-$, $-NR^{118}C(O)-$, $-NR^{119}SO_2-$ або $-NR^{120}-$ (де R^{118} , R^{119} , і R^{120} , які можуть бути однаковими або різними, кожен являє собою водень, $C_1-C_3\text{-алкіл}$ або $C_1-C_3\text{-алкокси}C_2-C_3\text{-алкіл}$) і X^5 і R^2 мають значення, вказані вище);

4) R^{28} (де R^{28} має значення, вказані вище);

5) $X^{21}R^{29}$ (де X^{21} являє собою $-O-$, $-S-$, $-SO_2-$, $-NR^{121}C(O)-$, $-NR^{122}SO_2-$, або $-NR^{123}-$ (де R^{121} , R^{122} , і R^{123} , які можуть бути однаковими або різними, кожен являє собою водень, $C_1-C_3\text{-алкіл}$ або $C_1-C_3\text{-алкокси}C_2-C_3\text{-алкіл}$) і R^{29} має значення, вказані вище); і

6) $X^{22}C_1-C_3\text{-алкіл}R^{29}$ (де X^{22} являє собою $-O-$, $-S-$, $-SO_2-$, $-NR^{124}C(O)-$, $-NR^{125}SO_2-$ або $-NR^{126}-$ (де R^{124} , R^{125} й R^{126} кожен незалежно являє собою водень, $C_1-C_3\text{-алкіл}$ або $C_1-C_3\text{-алкокси}C_2-C_3\text{-алкіл}$) і R^{29} має значення, вказані вище);

7) R^{29} (де R^{29} має значення, вказані вище);

8) $X^{22}C_1-C_4\text{-алкіл}R^{28}$ (де X^{22} й R^{28} мають значення, вказані вище); і

9) $R^{54}(C_1-C_4\text{-алкіл})_q(X^9)_rR^{55}$ (де q, r, X^9 , R^{54} й R^{55} мають значення, вказані вище);

Q^1 являє собою $C_1-C_5\text{-алкіл}O^{27}$, де Q^{27} вибраний з:

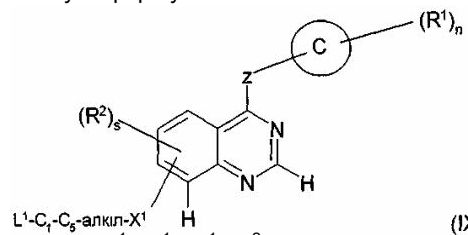
10) W^1Q^2 (де W^1 й Q^2 мають значення, вказані вище);

11) Q^2 (де Q^2 має значення, вказані вище);
12) $W^2C_1-C_4\text{-алкіл}Q^2$ (де W^2 й Q^2 мають значення, вказані вище);

13) $Q^{13}(C_1-C_4\text{-алкіл})_j(W^2)_kQ^{14}$ (де W^2 , j, k, Q^{13} й Q^{14} мають значення, вказані вище); і

14) $Q^{13}(C_1-C_4\text{-алкоіл})Q^{14n}$ (де Q^{13} й Q^{14n} мають значення, вказані вище), і Q^{21} , W^4 , Q^{28} й Q^{29} мають значення, вказані вище,

можуть бути отримані шляхом взаємодії сполуки формули IX:



(IX)

(де L^1, X^1, R^1, R^2 , кільце C, Z, п і s мають значення, вказані вище) з однією із сполук формул Xa-e:

$R^{113}-H$ (Xa)

$Q^{27}-H$ (Xb)

$Q^{21}-W^4-H$ (Xc)

$Q^{28}-H$ (Xd)

$Q^{29}-H$ (Xe)

(де R^{113} , Q^{27} , Q^{28} , Q^{29} , Q^{21} й W^4 мають значення, вказані вище), одержуючи сполуку формули I або її сіль. Реакцію переважно можна здійснювати в присутності основи (як вказано вище в способі (а)) і переважно в присутності інертного розчинника або розріджувача (як вказано вище в способі (а)), і при температурі в інтервалі, наприклад 0 - 150°C, переважно приблизно при 50°C.

Способи (а), (б) і (г) є кращими в порівнянні зі способом (в).

Способи (а) і (б) є більш переважними.

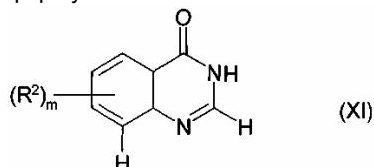
(д) Одержання тих сполук формули I й їх солей, у яких один або більше замісників $(R^2)_m$ представлені $-NR^{127}R^{128}$, де один (а інший являє собою водень) або обидва R^{127} й R^{128} являють собою $C_1-C_3\text{-алкіл}$, можна здійснювати шляхом взаємодії сполук формули I, де замісник $(R^2)_m$ являє собою аміногрупу й алкілувального засобу, переважно в присутності основи, як вказано вище. Такі алкілувальні засоби являють собою $C_1-C_3\text{-алкільні}$ частини, які несуть переносиму частину, як вказано вище, такі як $C_1-C_3\text{-алкілгалогеніди}$, наприклад, $C_1-C_3\text{-алкіл хлорид}$, бромід або йодид. Реакцію переважно здійснювати в присутності інертного розчинника або розріджувача (як вказано вище в способі (а)) і при температурі в інтервалі, наприклад, 10-100°C, переважно приблизно при температурі навколишнього середовища. Одержання сполук формули I й їх солей, у яких один або більше замісників R^2 являють собою аміногрупу, можна здійснювати шляхом відновлення відповідної сполуки формули I, у якій замісник(ки) у відповідному(них) положенні(ях) хіназолінової групи являє собою/являють собою нітрогрупу(и). Відновлення переважно можна здійснювати, як описано в способі (і) далі. Одержання сполуки формули I і її солі, у якій замісник(ки) у відповідному(них)

положенні(ях) хіназолінової групи являє собою/являють собою нітрогрупу(и), можна здійснювати за допомогою способів, описаних вище й надалі в способах (а-г) і (і-в), використовуючи сполуку, вибрану із сполук формул (I-XXII), у яких замісник(ки) у відповідному(них) положенні(ях) хіназолінової групи являє собою/являють собою нітрогрупу(и).

(е) Сполуки формули I й їх солі, у яких X^1 являє собою $-SO-$ або $-SO_2-$, можуть бути отримані шляхом окислення з відповідної сполуки, у якій X^1 являє собою $-S-$ або $-SO-$ (де X^1 являє собою $-SO_2-$ є необхідним у кінцевому продукті). Придатні умови окислення й реагенти для таких реакцій добре відомі фахівцям в даній галузі хімії.

Синтез проміжних сполук

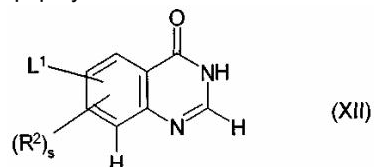
(і) Сполуки формули III й їх солі, у яких L^1 являє собою галоген, можуть бути отримані, наприклад, шляхом галогенування сполуки формули XI:



де R^2 й m мають значення, вказані вище).

Придатні галогенувальні засоби включають галогенангідриди неорганічних кислот, наприклад, тіонілхлорид, хлорид фосфору (III), оксихлорид фосфору (V) і хлорид фосфору (V). Реакцію галогенування можна здійснювати в присутності інертного розчинника або розріджувача, такого як, наприклад, галогенувальний розчинник, такий як метиленхлорид, трихлорметан або тетрахлорид вуглецю, або ароматичного вуглеводневого розчинника, такого як бензол або толуол, або реакцію можна здійснювати без розчинника. Переважно реакцію здійснювати при температурі в інтервалі, наприклад 10-150°C, переважно в інтервалі 40-100°C.

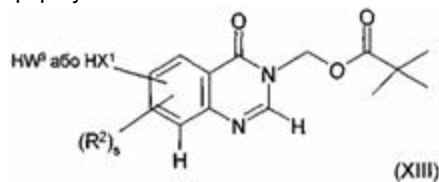
Сполуки формули XI й їх солі можуть бути отримані, наприклад, шляхом взаємодії сполуки формули XII:



(де R^2 , s й L^1 мають значення, вказані вище) з однією із сполук формул VIIa-d, як вказано вище. Реакцію переважно можна здійснювати в присутності основи (як вказано вище в способі (а)) і переважно в присутності інертного розчинника або розріджувача (як вказано вище в способі (а)), переважно при температурі в інтервалі, наприклад 10-150°C, переважно приблизно при 100°C.

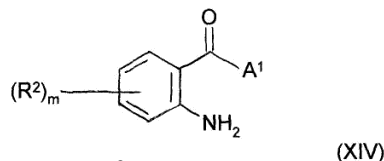
Сполуки формули XI й їх солі, у яких принаймні один R^2 являє собою R^5X^1 , Q^1X^1 , $Q^{15}W^3$ або $O^{21}W^4C_1-C_5$ -алкіл X^1 , де R^5 , Q^1 , Q^{15} , W^3 , Q^{21} й W^4 мають значення, вказані вище, і де X^1 являє собою $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)NR^7-$, $-SO_2NR^8-$ або $-NR^{10}-$ (де R^7 , R^8 й R^{10} кожен незалежно являє собою водень, C_1-C_3 -алкіл або

C_1-C_3 -алкокси C_1-C_3 -алкіл), також можуть бути отримані, наприклад, шляхом взаємодії сполуки формули XIII:



(де R^2 , W^3 й s мають значення, вказані вище, і X^1 має значення, вказані вище в цьому розділі) з однією із сполук формул VIa-d, як вказано вище. Реакцію можна здійснювати, наприклад, як описано для способу (б) вище. Потім півалоїлоксиметильну групу можна відщеплювати шляхом взаємодії продукту з основою, такою як, наприклад, нашатирий спирт, триетиламін у воді, гідроксид або алкоксид лужного або лужноземельного металу, переважно нашатирий спирт, водний гідроксид натрію або водний гідроксид калію, у полярному протонному розчиннику, такому як спирт, наприклад метанол або етанол. Переважно реакцію здійснювати при температурі в інтервалі 20-100°C, переважно в інтервалі 20-50°C.

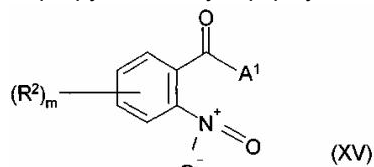
Сполуки формули XI й їх солі також можуть бути отримані шляхом циклізації сполуки формули XIV:



(де R^2 й m мають значення, вказані вище, і A^1 являє собою гідрокси, алкокси (переважно C_1-C_4 -алкокси) або аміногрупу), у такий спосіб одержуючи сполуку формули XI або її сіль. Циклізацію можна здійснювати шляхом взаємодії сполуки формули XIV, де A^1 являє собою гідрокси або алкокси групу, з формамідом або його еквівалентом, ефективним для викликання циклізації, одержуючи в такий спосіб сполуку формули XI або її сіль, таку як хлорид [3-(диметиламіно)-2-азапроп-2-еніліден]диметиламонію. Циклізацію переважно здійснювати в присутності формаміду як розчинника або в присутності інертного розчинника або розріджувача, такого як простий ефір, наприклад, 1,4-діоксан. Циклізацію переважно здійснювати при підвищеній температурі, переважно в діапазоні від 80 до 200°C. Сполуки формули XI також можуть бути отримані шляхом циклізації сполуки формули XIV, у якій A^1 являє собою аміногрупу, з мурашиною кислотою або її еквівалентом, який є ефективним для викликання циклізації, одержуючи в такий спосіб сполуку формули XI або її сіль. Еквіваленти мурашиної кислоти, які є ефективними для викликання циклізації, включають, наприклад, три C_1-C_4 -алкоксиметан, наприклад триметоксиметан і триметоксиметан. Циклізацію переважно здійснювати в присутності каталітичної кількості безводної кислоти, такої як сульфорова кислота, наприклад *p*-толуолсульфокислота, і в

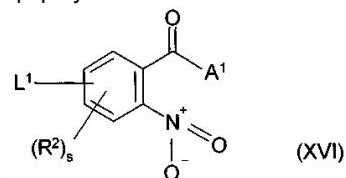
присутності інертного розчинника або розріджувача, такого як, наприклад, галогенований розчинник, такий як метилхлорид, трихлорметан або тетрахлорид вуглецю, простий ефір, такий як діетиловий ефір або тетрагідрофуран, або ароматичного вуглеводневого розчинника, такого як толуол. Циклізацію переважно здійснювати при температурі в інтервалі, наприклад 10-100°C, переважно в інтервалі від 20 до 50°C.

Сполуки формули XIV й їх солі можуть бути отримані, наприклад, шляхом відновлення нітрогрупи в сполуці формули XV:



(де R^2 , m й A^1 мають значення, вказані вище), одержуючи сполуку формули XIV, як визначено вище. Відновлення нітрогрупи переважно можна здійснювати за допомогою будь-якої з методик, відомих для такого перетворення. Відновлення можна здійснювати, наприклад, шляхом перемішування розчину нітросполуки в атмосфері водню при тиску від 1 до 4 атмосфер у присутності інертного розчинника або розріджувача, як вказано вище, у присутності металу, який є ефективним для каталізування реакцій гідрювання, такого як паладій або платина. Додатковим відновником є, наприклад, активованій метал, такий як активоване залізо (отримане, наприклад, шляхом промивання залізного порошку розведеним розчином кислоти, такої як соляна кислота). Таким чином, наприклад, відновлення можна здійснювати шляхом нагрівання нітросполуки в атмосфері водню при тиску 2 атмосфери в присутності активованого металу й розчинника або розріджувача, такого як суміш води зі спиртом, наприклад метанолом або етанолом, при температурі в інтервалі, наприклад, від 50 до 150°C, переважно приблизно при 70°C.

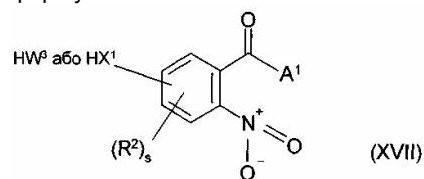
Сполуки формули XV й їх солі можуть бути отримані, наприклад, шляхом взаємодії сполуки формули XVI:



(де R^2 , s , L^1 й A^1 мають значення, вказані вище) з однією із сполук формул VIIa-d, як визначено вище, одержуючи сполуку формули XV. Реакцію сполук формули XVI й VIIa-d переважно здійснювати в умовах, описаних для способу (в) вище.

Сполуки формули XV й їх солі, у яких принаймні один R^2 являє собою R^5X^1 , Q^1X^1 , $Q^{15}W^3$ або $Q^{21}W^4C_1-C_5$ -алкіл X^1 , де R^5 , Q^1 , Q^{15} , W^3 , Q^{21} й W^4 мають значення, вказані вище, і в яких X^1 являє собою -O-, -S-, -SO₂-, -C(O)-, -C(O)NR⁷-, -SO₂NR⁸- або -NR¹⁰- (де R^7 , R^8 й R^{10} кожен незалежно являє собою водень, C₁-C₃-алкіл або

C₁-C₃-алкоксиC₂-C₃-алкіл), також можуть бути отримані, наприклад, шляхом взаємодії сполуки формули XVII:



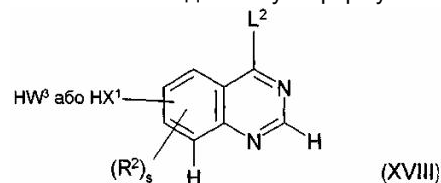
(де R^2 , s й A^1 мають значення, вказані вище, і X^1 має значення, вказані вище в цьому розділі) з однією із сполук формул VIa-d, як визначено вище, одержуючи сполуку формули XV, як визначено вище. Реакцію сполук формул XVII й VIa-d переважно здійснювати в умовах, описаних для способу (б) вище.

Сполуки формули III й їх солі, у яких принаймні один R^2 являє собою R^5X^1 у яких X^1 являє собою -CH₂-, можуть бути отримані, наприклад, як описано вище, із сполуки формули XV (де R^2 являє собою -CH₃) або XIII (у якій HX^1 -являє собою -CH₃), шляхом бромовання або хлорування радикала, одержуючи групу -CH₂Br або -CH₂Cl, яка потім може піддаватися взаємодії із сполукою формули R⁵-H у стандартних умовах для таких реакцій заміщення.

Сполуки формули III й їх солі, у яких принаймні один R^2 являє собою R^5X^1 у яких X^1 являє собою простий зв'язок, можуть бути отримані, наприклад, як описано вище, із сполуки формули XI, у якій група R⁵ уже присутня у проміжних сполуках (наприклад, у сполуці формули XV), що використовуються для одержання сполуки формули XI.

Сполуки формули III й їх солі, у яких принаймні один R^2 являє собою R^5X^1 у яких X^1 являє собою -NR⁶C(O)- або -NR⁹SO₂-, можуть бути отримані, наприклад, із сполуки формули XIII, у якій HX^1 -являє собою групу -NHR⁶- або -NHR⁹- (отриману, наприклад, з аміногрупи (яку потім функціоналізують, при необхідності) шляхом відновлення нітрогрупи), яку піддають реакції із хлорангідридом кислоти або сульфонілом і л хлоридом сполуки формули R⁵COCl або R⁵SO₂Cl.

Сполуки формули III й їх солі, у яких принаймні один R^2 являє собою R^5X^1 , Q^1X^1 , $Q^{15}W^3$ або $Q^{21}W^4C_1-C_5$ -алкіл X^1 , де R^5 , Q^1 , Q^{15} , W^3 , Q^{21} й W^4 мають значення, вказані вище, і в яких X^1 являє собою -O-, -S-, -SO₂-, -OC(O)-, -C(O)NR⁷-, -SO₂NR⁸- або -NR¹⁰- (де R^7 , R^8 й R^{10} кожен незалежно являє собою водень, C₁-C₃-алкіл або C₁-C₃-алкоксиC₂-C₃-алкіл), також можуть бути отримані, наприклад, шляхом взаємодії сполуки формули XVIII:

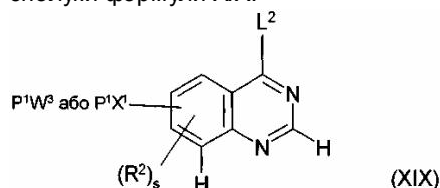


(де R^2 , W^3 й s мають значення, вказані вище, X^1 має значення, вказані вище в цьому розділі, і L^2 являє собою переносиму захисну частину) з однією із сполук формул VIa-d, як визначено вище,

одержуючи в такий спосіб сполуку формули III, у якій L^1 представлено L^2 .

Переважаю застосовують сполуку формули XVIII, у якій L^2 являє собою фенокси групу, яка може нести, якщо це є бажаним, аж до 5 замісників, переважно аж до 2 замісників, вибраних з галогену, нітро й ціано. Реакцію можна переважно здійснювати в умовах, описаних для способу (б) вище.

Сполуки формули XVIII й їх солі можуть бути отримані, наприклад, шляхом зняття захисту із сполуки формули XIX:



(де R^2 , W^3 , s й L^2 мають значення, вказані вище, P^1 являє собою захисну групу й X^1 має значення, вказані вище в цьому розділі для сполук формули XVIII). Вибір захисної групи P^1 очевидний для середнього фахівця в даній галузі органічної хімії, наприклад, такі групи описані в стандартних роботах, таких як ["Protective Groups in Organic Synthesis" T.W. Greene й R.G.M. Wuts, 2nd Ed. Wiley 1991], включаючи похідні N-сульфонілу (наприклад, п-толуолсульфоніл), карбамати (наприклад, трет-бутилкарбоніл), похідні N-алкілу (наприклад, 2-хлоретил, бензил) і похідні аміноацеталю (наприклад бензилоксиметил). Видалення такої захисної групи може здійснюватися за допомогою будь-якої методики, відомої для такого перетворення, включаючи ті умови реакції, які наведені в стандартних роботах, таких як згадані вище, або шляхом спорідненої методики. Зняття захисту може здійснюватися за допомогою методик, які добре відомі з літератури, наприклад, якщо P^1 являє собою бензильну групу, то зняття захисту можна здійснювати шляхом гідрогенолізу або обробки трифтороцтовою кислотою.

Одну сполуку формули III можна, якщо це є бажаним, перетворювати на іншу сполуку формули III, у якій частина L^1 є іншою. Таким чином, наприклад, сполуку формули III, у якій L^1 не являє собою галоген, наприклад, необов'язково заміщений фенокси, можна перетворювати на сполуку формули III, у якій L^1 являє собою галоген шляхом гідролізу сполуки формули III (у якій L^1 не являє собою галоген), одержуючи сполуку формули XI, як визначено вище, з наступним введенням галогеніду в отриману в такий спосіб сполуку формули XI, як визначено вище, одержуючи сполуку формули III, у якій L^1 являє собою галоген.

(ii) Сполуки формули IV й їх солі, у яких кільце С являє собою індоліл, можуть бути отримані за допомогою будь-якого із способів, відомих у даній галузі, таких як, наприклад, описані в ["Indoles Part I", "Indoles Part II", 1972 John Wiley & Sons Ltd й "Indoles Part III" 1979, John Wiley & Sons Ltd, під ред. W. J. Houlihan].

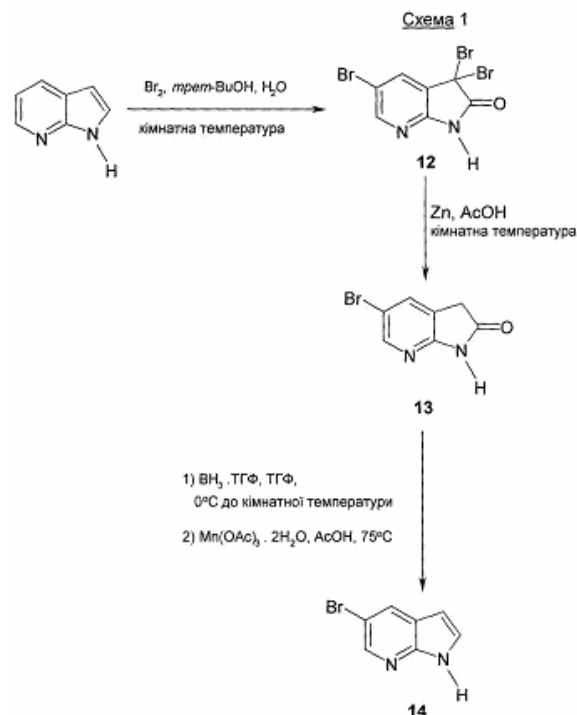
Приклади одержання індолів наведені в прикладах 1 й 10 далі.

Сполуки формули IV й їх солі, у яких кільце С являє собою хінолініл, можуть бути отримані за допомогою будь-якого зі способів, відомих у даній галузі, таких як, наприклад, описані в ["The Chemistry of Heterocyclic Compounds: Quinolines Parts I, II and III", 1982 (публікації в різних галузях науки) John Wiley & Sons Ltd, під ред. G. Jones, і в "Comprehensive Heterocyclic Chemistry Vol II by A. R. Katritzky", 1984 Pergamon Press, під ред. A. J. Boulton й A. McKillop].

Сполуки формули IV й їх солі, у яких кільце С являє собою індазоліл, можуть бути отримані за допомогою будь-якого зі способів, відомих у даній галузі, таких як, наприклад, описані в [Petitcolas, Bull. Soc. Chim. Fr. 1950, 466 й Davies, J. Chem. Soc. 1955, 2412].

Сполуки формули IV й їх солі, у яких кільце С являє собою азаіндоліл, можуть бути отримані за допомогою будь-якого зі способів, відомих у даній галузі, таких як, наприклад, описані в [Heterocycles 50, (2), 1065-1080, 1999]. Також вони можуть бути отримані відповідно до способу із прикладу 2, описаного далі.

В [Heterocycles 50, (2), 1065-1080, 1999] описаний спосіб, показаний на схемі 1 далі, у якому 7-азаіндол галогенують, одержуючи 3,3,5-трибром-2-оксо-1,3-дигідропіроло[2,3-*b*]піридин (12). 12 потім обробляють цинком в оцтовій кислоті, одержуючи 5-бром-2-оксо-1,3-дигідропіроло[2,3-*b*]піридин (13) і 13 потім піддають двостадійній обробці, одержуючи 5-бром-7-азаіндол (14). Цей синтез показаний на схемі 1:



Несподівано нами було виявлено, що краще синтезувати 5-бром-7-азаіндол за допомогою трьох стадій, наведених на схемі 2:

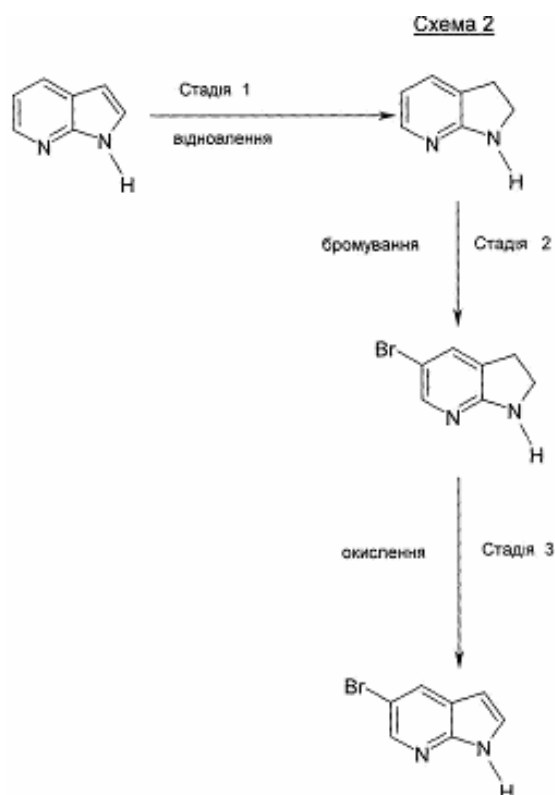


Схема 2 несподівано є кращою, ніж схема 1. Для схеми 2 потрібні менші кількості реагенту й вона є більш адаптованою для здійснення в промисловому масштабі, оскільки вона є більш дешевою, більш ефективною й менш шкідлива для навколишнього середовища в порівнянні зі схемою 1.

Стадія 1:

Відновлення можна здійснювати за допомогою будь-якої з методик, відомих для такого перетворення. Відновлення можна здійснювати, наприклад, шляхом обробки розчину 7-азайндола в спирті, наприклад, етанолі, або іншому розчиннику, наприклад, декагідронафталіні, вологим нікелем Ренея й потім перемішування суміші в атмосфері водню під тиском, наприклад, під тиском 5 атмосфер, при температурі від 50 до 150°C, переважно приблизно при 95°C, впродовж, наприклад, 2 днів, одержуючи, після очищення, 7-азайндолін.

Стадія 2:

Бромовання можна здійснювати за допомогою будь-якої з методик, відомих для такої реакції. Бромовання можна здійснювати, наприклад, шляхом змішування 7-азайндоліну, моногідрату п-толуолсульфокислоти й 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну в метиленхлориді й перемішування суміші, наприклад, при температурі навколишнього середовища впродовж, наприклад, 3 годин. При екстракції й очищенні одержували 5-бром-7-азайндолін.

Стадія 3:

Окислення можна здійснювати за допомогою будь-якої з методик, відомих для такого перетворення. Окислювання можна здійснювати, наприклад, шляхом змішування 5-бром-7-азайндоліну й осадження, активним оксидом марганцю (IV) у толуолі, потім нагрівання суміші при температурі від 50 до 150°C, переважно приблизно при 90°C, одержуючи 5-бром-7-азайндола.

В [Heterocycles 50, (2), 1065-1080, 1999] 5-бром-7-азайндола (986мг, 5,0ммоль) розчиняли, в інертній атмосфері, у суміші ДМФА (32мл) і метанолу (20мл). До цього розчину послідовно додавали метилат натрію (14,3г, 265ммоль) і бромід міді (I) (1,43г, 10,0ммоль) при температурі навколишнього середовища. Суміш нагрівали із зворотним холодильником впродовж 2,5 годин, одержуючи, після екстракції й очищення, 5-метокси-7-азайндола (530мг, 72%).

Нами було виявлено, що вихід цієї реакції несподівано й істотно збільшується від 72% до 97%, якщо реагенти застосовуються в пропорційно менших кількостях, включаючи, наприклад, суміш різних розчинників. Таким чином, у прикладі 2 далі:

"Розчин 5-бром-7-азайндола (8,6г, 44ммоль), бромиду міді (I) (12,6г, 88ммоль) і метилату натрію (100г, 1,85ммоль) у суміші "дегазованого" ДМФА (260мл) і метанолу (175мл) перемішували при температурі навколишнього середовища в атмосфері азоту, і потім нагрівали із зворотним холодильником впродовж 3,5 годин."

Після екстракції й часткового очищення цієї суміші одержували неочищену тверду речовину, 5-метокси-7-азайндола (6,3г, 97%), яку використовували на наступній стадії без подальшого очищення.

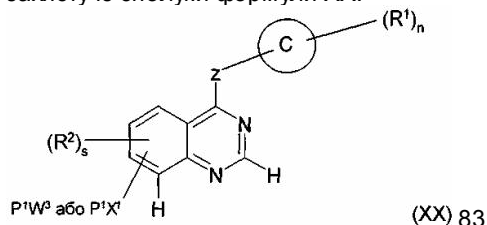
5-гідрокси-7-азайндола може бути отриманий з 5-метокси-7-азайндола за допомогою наступного способу.

Додавали трибромід бору в метиленхлориді до розчину 5-метокси-7-азайндола в метиленхлориді, охолодженого приблизно при -30°C. Суміш залишали нагрітисся до температури навколишнього середовища й перемішували впродовж, наприклад, всієї ночі. Суміш вливали в суміш води з льодом й рН водної фази встановлювали приблизно на 6. Відокремлювали органічну фазу й додатково екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднували органічні фази, промивали їх соляним розчином, висушували, наприклад, над сульфатом магнію, і потім їх випарювали. Потім залишок може бути очищений, наприклад, шляхом колонкової хроматографії, елюючи сумішами зростаючої полярності метиленхлориду й метанолу, одержуючи 5-гідрокси-7-азайндола.

Альтернативно, 5-метокси-7-азайндола може бути суспендований у метиленхлориді, перемішаний в атмосфері азоту, охолоджений на холодній водяній бані й до нього по краплях доданий 1,0М розчин трибромиду бору в метиленхлориді впродовж, наприклад, 30 хвилин. Потім суміш залишали перемішуватися при температурі навколишнього середовища впродовж, наприклад, 4 годин, перед

загартуванням шляхом доведення рН розчину приблизно до 7, наприклад, шляхом додавання по краплях 5н. гідроксиду натрію. Отриману двофазну суміш залишали розділитися й органічну фазу збирали й випарювали у вакуумі. Залишок може бути оброблений водною фазою, отриманою вище, рН суміші доводили ще раз приблизно до 7 і піддавали безперервній екстракції етилацетатом впродовж, наприклад, 18 годин. Потім отриману етилацетатну суспензію випарювали у вакуумі, одержуючи продукт, який може бути очищений, наприклад, за допомогою колонкової хроматографії, використовуючи діоксид кремнію Kieselgel 60 і розчинник метиленхлорид/метанол/880 гідроксид амонію (100/8/1), одержуючи 5-гідроксіазаїндол.

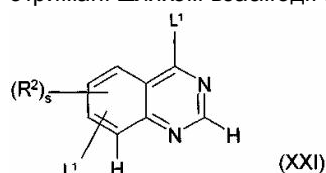
(iii) Сполуки формули V, як визначено вище, і їх солі, можуть бути отримані шляхом зняття захисту із сполуки формули XX:



(де кільце C, Z, R¹, R², P¹, W³, n й s мають значення, вказані вище, і X¹ має значення, вказані вище в розділі для сполук формули V) шляхом способу, наприклад, як описано на стадії (i) вище.

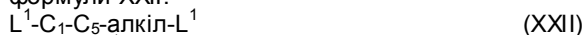
Сполуки формули XX й їх солі можуть бути отримані шляхом взаємодії сполук формул XIX й IV, як визначено вище, в умовах, описаних для способу (а) вище, одержуючи сполуку формули XX або її сіль.

(iv) Сполуки формули VII й їх солі можуть бути отримані шляхом взаємодії сполуки формули XXI:



(де R², s і кожен L¹ мають значення, вказані вище, і L¹ в 4-му положенні, й інший L¹ у додатковому положенні на хіназоліновому кільці можуть бути однаковими або різними) із сполукою формули IV, як визначено вище, реакцію, наприклад, можна здійснювати за допомогою способу, як описано для способу (а) вище.

(v) Сполуки формули IX, як вказано вище, і їх солі можуть бути отримані шляхом взаємодії сполук формули V, як вказано вище, зі сполуками формули XXII:



(де L¹ має значення, вказані вище), одержуючи сполуки формули IX або їх солі. Реакцію можна здійснювати, наприклад, за допомогою способу, як описано в способі (б) вище,

(vi) Проміжні сполуки, у яких X¹ являє собою -SO- або -SO₂-, можуть бути отримані шляхом окислення з відповідної сполуки, у якій X¹ являє собою -S- або -SO- (якщо X¹ являє собою -SO₂- є необхідним у кінцевому продукті).

Придатні умови окислення й реагенти для таких реакцій добре відомі для фахівця в даній галузі хімії.

Якщо потрібна фармацевтично прийнятна сіль сполуки формули I, то вона може бути отримана, наприклад, шляхом взаємодії вказаної сполуки, наприклад, з кислотою, використовуючи звичайну методику, де кислота має фармацевтично прийнятний аніон.

Багато проміжних продуктів, описаних в даному винаході, є новими, і вони є додатковим варіантом здійснення винаходу. Одержання цих сполук здійснюється, як описано у винаході, і/або за допомогою способів, добре відомих фахівцеві в даній галузі органічної хімії.

Наприклад, проміжні продукти 7-бензилокси-4-(4-фтор-2-метиліндол-5-ілокси)-6-метоксихіназолін й 4-(4-фтор-2-метиліндол-5-ілокси)-7-гідрокси-6-метоксихіназолін, які обидва описані в прикладі 7, є новими й кожний може застосовуватися для приготування сполук згідно із даним винаходом й сполук із [заявки WO 00/47212]. 7-Бензилокси-4-(4-фтор-2-метиліндол-5-ілокси)-6-метоксихіназолін й 4-(4-фтор-2-метиліндол-5-ілокси)-7-гідрокси-6-метоксихіназолін кожний може застосовуватися для приготування сполук, які інгібують ангіогенез та/або підвищують проникність судин.

Відповідно до одного варіанта здійснення даного винаходу, забезпечується 7-бензилокси-4-(4-фтор-2-метиліндол-5-ілокси)-6-метоксихіназолін або його сіль.

Відповідно до одного варіанта здійснення даного винаходу, забезпечується 4-(4-фтор-2-метиліндол-5-ілокси)-7-гідрокси-6-метоксихіназолін або його сіль.

Відповідно до одного варіанта здійснення даного винаходу, забезпечується застосування 7-бензилокси-4-(4-фтор-2-метиліндол-5-ілокси)-6-метоксихіназоліну або його солі для приготування сполуки згідно із даним винаходом або сполуки з [WO 00/47212].

Відповідно до одного варіанта здійснення даного винаходу, забезпечується застосування 4-(4-фтор-2-метиліндол-5-ілокси)-7-гідрокси-6-метоксихіназоліну або його солі для приготування сполуки згідно із даним винаходом або сполуки з [WO 00/47212].

Є бажаним ідентифікувати сполуки, які інгібують ангіогенез та/або підвищують проникність судин, які підсилюють інгібування тирозинкіназної активності, зв'язаної з рецептором VEGF KDR й які є селективними по відношенню до KDR у порівнянні з Flt-1, які мають менш тривалу фармакокінетику в плазмі крові й які є неактивними або тільки слабо активними в hERG дослідженні й це є об'єктом даного винаходу.

Ці властивості можуть бути оцінені, наприклад, використовуючи одну або більше методик, описаних далі:

(а) Дослідження інгібування рецепторної тирозинкінази в умовах *in vitro* У цьому дослідженні визначали здатність тестованої сполуки інгібувати тирозинкіназну активність. ДНК, яка кодує цитоплазматичні домени рецептора VEGF, FGF або EGF, може бути отримані шляхом

синтезу цілого гена [Edwards M, International Biotechnology Lab 5(3), 19-25, 1987] або шляхом клонування. Потім її можна експресувати у придатній експресійній системі для одержання поліпептиду з тирозинкіназною активністю. Наприклад, було виявлено, що цитоплазматичні домени рецептора VEGF, FGF й EGF, які отримані шляхом експресії рекомбінантного білка в клітинах комах, мають природну тирозинкіназну активність. У випадку рецептора VEGF Flt-1 (реєстраційний номер у банку генів X51602), фрагмент ДНК 1,7кб, який кодує майже весь цитоплазматичний домен, що починається з метіоніну в положенні 783 і включає термінуючий кодон, описаний Shibuya й ін. [Oncogene, 1990, 5: 519-524], виділяли із кДНК і клонували в бакуловірусному переносимому векторі (наприклад pAcYMI [див. The Baculovirus Expression System: A Laboratory Guide, L.A. King й R. D. Possee, Chapman й Hall, 1992] або pAc360 або pBlueBacHis (доступний з Invitrogen Corporation)). Цією рекомбінантною конструкцією контрансфектували клітини комах (наприклад, *Spodoptera frugiperda* 21(Sf21)) вірусною ДНК (наприклад, Phamingen BaculoGold), одержуючи рекомбінантний бакуловірус. (Подробиці методів конструювання рекомбінантних молекул ДНК й одержання й застосування рекомбінантних бакуловірусів можна знайти в стандартних посібниках, [наприклад Sambrook й ін., 1989, Molecular cloning - A Laboratory Manual, 2nd edition, Cold Spring Harbour Laboratory Press and O'Reilly й ін., 1992, Baculovirus Expression Vectors - A Laboratory Manual, W. H. Freeman and Co, New York]). Для інших тирозинкіназ, які застосовуються в дослідженнях, цитоплазматичні фрагменти, які починаються з метіоніну в положенні 806 (KDR, реєстраційний номер у банку генів L04947), метіоніну в положенні 668 (EGF рецептор, реєстраційний номер у банку генів X00588) і метіоніну в положенні 399 (FGF R1 рецептор, реєстраційний номер у банку генів X51803) можуть бути клоновані й експресовані подібним чином.

Для експресії cFlt-1 тирозинкіназної активності, клітини Sf21 інфікували безблящечним cFlt-1 рекомбінантним вірусом при кратності інфікування 3 і збирали через 48 годин. Зібрані клітини промивали охолодженням льодом фосфатно-соляним буферним розчином (PBS) (10ммоль фосфату натрію pH7,4, 138ммоль хлориду натрію, 2,7ммоль хлориду калію), потім ресуспендували в охолоджену льодом HNTG/PMSF (20ммоль Hepes pH7,5, 150ммоль хлориду натрію, 10%/об. гліцерину, 1%/об. Тритону X100, 1,5ммоль хлориду магнію, 1ммоль етиленгліколь-бісфаміноетилового ефіру) N,N,N',N'-тетраоцтової кислоти (EGTA), 1ммоль PMSF (фториду фенілметилсульфонілу); PMSF додавали безпосередньо перед застосуванням із свіжоприготовленого 100ммоль розчину в метанолі), використовуючи 1мл HNTG/PMSF на 10млн. клітин. Суспензію центрифугували впродовж 10 хвилин при 13 тис. об. за хвилину при 4°C, супернатант (матричний розчин ферменту) видаляли й зберігали в аліквотах при -70°C. Кожну нову партію матричного розчину ферменту титрували в

дослідженні шляхом розведення ферментним розріджувачем (100ммоль Hepes pH7,4, 0,2ммоль ортованадату натрію, 0.1%/об. Тритону X100, 0,2ммоль дитіотреїту). Для типової партії, матричний розчин ферменту розбавляли 1 до 2000 розріджувачем ферменту й 50 мкл розведеного ферменту застосовували в кожній досліджуваній лунці.

Матричний розчин субстрату готували з випадкового співполімеру, який містить тирозин, наприклад Poly (Glu, Ala, Tyr) 6:3:1 (Sigma P3899), який зберігали як 1 мг/мл матричний розчин в PBS при -20°C і розводили 1 до 500 PBS для покриття планшета.

Напередодні дослідження 100мкл розведеного розчину субстрату розливали в усі лунки планшета для дослідження (Nunc maxisorp 96-лункові імюнопланшети), які запечатували й залишали на всю ніч при 4°C.

У день дослідження розчин субстрату відкидали й досліджувані лунки планшета один раз промивали PBST (PBS, який містить 0,05%/об. Твін 20) і один раз 50ммоль Hepes pH7,4.

Тестовані сполуки розводили 10% диметилсульфоксидом (ДМСО) і 25мкл розведеної сполуки переносили в лунки в проміті планшети для дослідження. "Загальні" контрольні лунки містили 10% ДМСО замість сполуки. В усі тестовані лунки додавали 25мкл 40ммоль хлориду марганцю (II), що містить 8ммоль аденозин-5'-трифосфату (АТФ), за винятком "холостих" контрольних лунок, які містили хлорид марганцю (II) без АТФ. Для початку реакцій у кожен лунку додавали 50мкл свіжорозведеного ферменту й планшети інкубували при температурі навколишнього середовища впродовж 20 хвилин. Потім рідину відкидали й лунки двічі промивали PBST. У кожен лунку додавали 100мкл мишиного IgG анти-фосфотирозинового антитіла (Upstate Biotechnology Inc. продукт 05-321), розведеного 1 до 6000 в PBST, що містить 0,5% мас/об. бичачого сироваткового альбуміну (BSA), і планшети інкубували впродовж 1 години при температурі навколишнього середовища перед відкиданням рідини й промиванням лунок двічі PBST. У кожен лунку додавали 100мкл розчину 2,2'-азин-біс(3-етилбензтіазолін-6-сульфонової кислоти) (ABTS), свіжоприготовлений за допомогою однієї 50мг ABTS таблетки (Boehringer 1204 521) в 50мл свіжоприготовленого 50ммоль фосфатно-цитратного буфера pH5,0+0,03% перборату натрію (приготовленого з 1 капсули фосфатно-цитратного буфера з перборатом натрію (PCSB) (Sigma P4922) на 100мл дистильованої води). Потім планшети інкубували впродовж 20-60 хвилин при температурі навколишнього середовища, доти, поки значення оптичної густини "загальних" контрольних лунок, виміряне при 405нм за

допомогою спектрофотометра для аналізу планшета, не дорівнювало приблизно 1,0. "Холості" (без АТФ) і "загальні" (без сполуки) контрольні значення застосовували для визначення межі розведення тестованої сполуки, яка забезпечує 50% інгібування активності ферменту. (б) Дослідження проліферації клітин HUVEC в умовах *in vitro* У цьому дослідженні оцінювали здатність тестованої сполуки інгібувати проліферацію стимульованих фактором росту ендотеліальних клітин пупкової вени людини (HUVEC).

HUVEC клітини виділяли в MCDB 131 (Гібко BRL)+7,5 %/об. фетальної телячої сироватки (FCS) і висівали (при пасажі 2-8), в MCDB 131+2%/об. FCS+3мкг/мл гепарину +1мкг/мл гідрокортизону, при концентрації 100клітин/лунку в 96-лункові планшети. Мінімум через 4 години їх обробляли певною дозою відповідного фактора росту (тобто VEGF 3нг/мл, EGF 3нг/мл або л-FGF 0,3нг/мл) і сполукою. Потім культури інкубували протягом 4 днів при 37°C в атмосфері 7,5% CO₂. На 4-й день культури обробляли імпульсами 1мкКі/лунку тимідином, міченим тритієм (Amersham продукт TRA 61) і інкубували впродовж 4 годин. Клітини збирали, використовуючи колектор для 96-лункового планшета (Tomtek), і потім аналізували для визначення включення тритію за допомогою лічильника β-імпульсів для планшета. Інкоровану в клітини радіоактивність, виражену в імп. за хвилину, використовували для вимірювання інгібування стимульованої фактором росту клітинної проліферації за допомогою сполук.

(в) Модель солідної пухлини в умовах *in vivo*

У цьому дослідженні оцінювали здатність сполук інгібувати ріст солідної пухлини.

Ксенотрансплантовану пухлину CaLu-6 одержували шляхом підшкірної ін'єкції в бічну частину тулуба самок атимічних мишей Swiss з генотипом пі/пі 1×10⁶ CaLu-6 клітин/мишу в 100мкл 50%/об. розчину Matrigel у культуральному живильному середовищі без сироватки. Через 10 днів після імплантації клітин мишей розділяли на групи по 8-10 тварин для того, щоб одержати порівнянні групи за об'ємом пухлини. Пухлини вимірювали за допомогою штангенциркуля й об'єми пухлин підраховували як:

$$(l \times w) \times \sqrt{(l \times w) \times (\pi/6)},$$

де l являє собою найбільший діаметр й w - перпендикулярний до нього діаметр. Тестовані сполуки вводили перорально один раз на день принаймні впродовж 21 дня, і контрольні тварини одержували розріджувач сполуки. Пухлини вимірювали двічі на тиждень. Рівень інгібування росту пухлини підраховували шляхом порівняння значень об'єму пухлини контрольної групи відносно групи, підданої лікуванню, використовуючи Т-коефіцієнт Стюдента та/або ранговий сумарний тест Манна-Уїтні. Інгібуючу дію тестованої сполуки вважали достовірною, якщо $p < 0,05$.

(г) Дослідження інгібування калієвого каналу, який кодується hERG

У цьому дослідженні визначали здатність тестованої сполуки інгібувати залишковий струм, що проходить через калієвий канал, який кодується «ether-a-go-go»-зв'язаним геном людини (hERG).

Клітини нирки ембріона людини (HEK), які експресують hERG-кодований канал, вирощували в мінімально необхідному живильному середовищі Ігла (EMEM; номер каталогу Sigma-Aldrich M2279), доповненим 10% фетальної телячої сироватки (Labtech International; номер продукту 4-101-500), з 10% M1 доповненням без сироватки (Egg Technologies; номер продукту 70916) і 0,4мг/мл Geneticin G418 (Sigma-Aldrich; номер каталогу G7034). За один або два дні перед кожним експериментом клітини ізолювали з колб із культивованою тканиною за допомогою акутази (Accutase) (TCS Biologicals), використовуючи стандартні способи культивування тканини. Потім їх поміщали на покривні стекла й залишали в лунках 12-лункового планшета й покривали 2мл ростового живильного середовища.

Для кожної реєструємої клітини, покривне скло, яке містить клітини, поміщали на дно камери Perspex, який містить розчин для інкубації (див. нижче) при температурі навколишнього середовища (~20°C). Цю камеру фіксували на предметному столику інвертованого фазово-контрастного мікроскопа. Безпосередньо після поміщення покривного скла в камеру, розчин для інкубації перфузували в камері з резервуара, який подає самотливом, впродовж 2 хвилин при швидкості - 2мл/хв. Після цього перфузію зупиняли.

Невелику піпетку, зроблену з борсилікатної скляної трубки, (GC120F, Harvard Apparatus), використовуючи P-97 мікропіпетковий виштовхувач (Sutter Instrument Co.) наповнювали розчином для піпетки (див. далі). Піпетку приєднували до головного блоку «patch-clamp» підсилювача (Axopatch 200B, Axon Instruments) за допомогою проводу із срібла/хлориду срібла. Заземлювач головного блоку з'єднували із заземлюючим електродом. Він складався з проводу із срібла/хлориду срібла, зануреного в 3% агар, приготовлений з 0,85% хлориду натрію.

Клітини записувалися в конфігурації «ціла клітина» «patch clamp» методу. Після "пробою", який здійснювали при вихідному потенціалі -80мВ (встановлюється підсилювачем), і відповідному коректуванню додаткового опору і ємнісного опору контролів, електрофізіологічне забезпечення (Clatrex, Axon Instruments) застосовували для встановлення вихідного потенціалу (-80мВ) і подачі протоколу напруги. Цей протокол застосовували кожні 15 секунд і він складався з 1 с стадії до +40мВ із наступною 1 с стадією до -50мВ. Для відповідного струму на кожний накладений протокол напруги відфільтровували низькі частоти за допомогою підсилювача при 1кГц. Потім оперативно одержували відфільтрований сигнал шляхом перетворення цього аналогового сигналу від підсилювача в цифровий у цифровому перетворювачі. Потім сигнал, перетворений у цифрову форму, записували за допомогою

комп'ютерного програмного забезпечення Clampex (Axon Instruments). Протягом вихідного потенціалу й на стадії до +40мВ робили вибірку струму при 1кГц. Потім частоту вибірки встановлювали до 5кГц для залишку протоколу напруги.

Композиції, рН й осмолярність розчину для інкубації й розчину для піпетки зведені в таблиці, представлені нижче.

Сіль	Розчин для піпетки (ммоль)	Розчин для інкубації (ммоль)
NaCl	-	137
KCl	130	4
MgCl ₂	1	1
CaCl ₂	-	1,8
HEPES	10	10
глюкоза	-	10
Na ₂ ATO	5	-
EGTA	5	-

Параметр	Розчин для піпетки	Розчин для інкубації
рН	7,18-7,22	7,40
встановлення рН за допомогою	1М КОН	1М NaOH
осмолярність (мОсм)	275-285	285-295

Амплітуду залишкового струму калієвого каналу, який кодується hERG, після стадії від +40мВ до -50мВ, оперативно реєстрували за допомогою програмного забезпечення Clampex (Axon Instruments). Після стабілізації амплітуди залишкового струму, розчин для інкубації, який містить розчинник для тестованої сполуки, застосовували до клітини. За умови, що застосування розчинника істотного не впливало на амплітуду залишкового струму, потім будували загальну криву дії для сполуки залежно від концентрації.

Дія кожної концентрації тестованої сполуки кількісно визначали шляхом вираження амплітуди залишкового струму в присутності даної концентрації тестованої сполуки в процентному виразі в порівнянні із присутністю розчинника.

Ефективність тестованої сполуки (IC₅₀) визначали шляхом обробки процентних значень інгібування, отриманих для залежності концентрація-ефект для чотирьох параметрів рівняння Хілла, використовуючи стандартний пакет для обробки даних. Якщо отриманий рівень інгібування для найбільшої досліджуваної концентрації не перевищував 50%, не одержували значень ефективності й значення інгібування у відсотках для цієї концентрації приводили в лапках.

Фармакокінетика в плазмі може бути оцінена шляхом вимірювання періоду напіввиведення із плазми в умовах in vivo. Збільшення періоду напіввиведення із плазми в умовах in vivo свідчить про збільшену фармакокінетику в плазмі.

Сполуки згідно із даним винаходом мають менш подовжені фармакокінетичні властивості в плазмі в порівнянні зі сполуками, розкритими в

[WO 00/47212]. Сполуки згідно із даним винаходом мають більш короткий період напіввиведення в умовах in vivo у порівнянні зі сполуками, розкритими в [WO 00/47212].

Період напіввиведення із плазми в умовах in vivo може бути визначений за допомогою стандартних методів, які добре відомі в галузі фармакокінетики плазми. Для визначення можуть застосовуватися будь-які види й період напіввиведення із плазми може визначатися за допомогою стандартної методики, наприклад, період напіввиведення із плазми може визначатися в щурів, собак, мавп і людини.

Відповідно до подальшого варіанта здійснення даного винаходу, забезпечується фармацевтична композиція, яка містить сполуку формули I, як вказано вище, або її фармацевтично прийнятну сіль, у сполученні з фармацевтично прийнятним наповнювачем або носієм.

Композиція може знаходитися у формі, придатній для перорального введення, наприклад, у вигляді таблетки або капсули, для парентерального введення (включаючи внутрішньовенне, підшкірне, внутрішньом'язове, внутрішньосудинне введення або інфузію), наприклад, у вигляді стерильного розчину, суспензії або емульсії, для місцевого введення, у вигляді мазі або пасту, або для ректального введення, наприклад, у вигляді супозиторію. Загалом, вищенаведені композиції можуть бути приготувані звичайним способом при використанні звичайних наповнювачів.

Композиції згідно із даним винаходом переважно представлені у вигляді одиної лікарської форми. Сполуку звичайно вводять теплокровній тварині в стандартній дозі в діапазоні 5-5000мг на м² поверхні тіла тварини, тобто приблизно 0,1-100мг/кг. Передбачена стандартна доза знаходиться в діапазоні 1-100мг/кг, переважно 1-50мг/кг, і звичайно вона є терапевтично ефективною дозою. Стандартна дозована форма, така як таблетка або капсула, звичайно включає, наприклад, 1-250мг активного компонента.

Відповідно до подальшого варіанта здійснення даного винаходу, забезпечується сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль, як вказано вище, для застосування в способі терапевтичного лікування людини або тварини.

Нами було виявлено, що сполуки згідно із даним винаходом інгібують VEGF рецепторну тирозинкіназну активність й, отже, становлять інтерес у зв'язку з їх антиангіогенними діями та/або їх здатністю викликати зменшення проникності судин.

Відповідно до подальшого варіанта здійснення винаходу, забезпечується сполука формули I, або її фармацевтично прийнятна сіль, для застосування як лікарський засіб, переважно сполука формули I, або її фармацевтично прийнятна сіль, для застосування як лікарський засіб для одержання антиангіогенної дії та/або зменшення проникності судин у теплокровної тварини, такої як людина.

Таким чином, відповідно до подальшого варіанта здійснення винаходу, забезпечується застосування сполуки формули I, або її фармацевтично прийнятної солі для приготування лікарського засобу для застосування для одержання антиангіогенної дії та/або зменшення проникності судин у теплокровної тварини, такої як людина.

Відповідно до подальшого варіанта здійснення винаходу, забезпечується спосіб одержання антиангіогенної дії та/або зменшення проникності судин у теплокровної тварини, такої як людина, що має потребу в такому лікуванні, який передбачає введення вказаній тварині ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, як вказано вище.

Як було вказано вище, доза, необхідна для лікування або профілактики конкретного хворобливого стану обов'язково залежить від організму, який піддається лікуванню, шляху введення й тяжкості захворювання, яке піддається лікуванню. Переважно, застосовувана денна доза знаходиться в діапазоні 0,1-50 мг/кг. Однак, денна доза обов'язково залежить від організму, яка піддається лікуванню, особливості шляху введення й тяжкості захворювання, яке піддається лікуванню. Отже, оптимальна доза може бути визначена лікарем для кожного пацієнта.

Антиангіогенне лікування та/або зменшення проникності судин, описане вище, може застосовуватися у вигляді монотерапії, або, додатково до сполуки за винаходом, можна застосовувати одну або декілька інших речовин або лікувань. Таке спільне лікування можна здійснювати шляхом одночасного, послідовного або окремого введення окремих компонентів для лікування. У медичній онкології є звичайною практикою застосовувати комбінацію різних форм лікування для лікування кожного пацієнта із злоякісним новоутворенням. У медичній онкології іншим(и) компонентом(ами) для такого спільного лікування додатково до антиангіогенного лікування та/або зменшення проникності судин, описаного вище, можуть бути: хірургія, променева терапія або хіміотерапія. Така хіміотерапія може охоплювати три основних категорії терапевтичних засобів:

(i) інші антиангіогенні речовини, такі як ті, які інгібують дію фактора росту ендотелію судин, (наприклад, антитіло до фактора росту ендотеліальних клітин судин бевацизумаб [Avastin™], і ті, які діють за іншими механізмами, відмінними від описаних тут вище (наприклад, ліномід, інгібітори дії інтегрину $\alpha\beta_3$, ангіостатин, разоксин, талідомід), і також включають речовини, які діють на судини (наприклад, фосфат комбретагстатину й сполуки, описані [в міжнародних патентних заявках WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 й WO 02/08213] у речовини, які пошкоджують судини, описані [в опублікованій міжнародній патентній заявці № WO 99/02166], зміст цього документа повністю включено в даний винаходу шляхом посилання, (наприклад N-ацетилхолінол-О-фосфат));

(ii) цитостатичні засоби, такі як антиестрогени (наприклад, тамоксифен, тореміфен, ралоксифен, дролоксифен і йодоксифен), інгібітори рецепторів естрогену (наприклад фульвестрант), прогестогени (наприклад, мегестрол ацетат), інгібітори ароматази (наприклад, анастрозол, летразол, воразол й екземестан), антипрогестогени, антиандрогени (наприклад, флутамід, нілутамід, бікалутамід, ципротерон ацетат), агоністи LHRH або антагоністи (наприклад, ацетат гозереліну, лупролід, бузерелін), інгібітори 5 α -редуктази (наприклад, фінастерид), антиінвазійні засоби (наприклад, інгібітори металопротеїнази, такі як маримастат й інгібітори функції рецептора урокіназного активатора плазміногену) і інгібітори дії фактора росту (такі фактори росту включають наприклад, фактор росту похідних тромбоцитів і фактор росту гепатоцитів) такі інгібітори включають антитіла до фактора росту, антитіла до рецептора фактора росту (наприклад, анти-erbB2 антитіло трастузумаб [Herceptin™] і анти-erbB1 антитіло цетуксимаб [C225]), інгібітори фарнезилтрансферази, інгібітори тирозинкінази, наприклад, інгібітори сімейства епідермального фактора росту (наприклад, інгібітори EGFR сімейства тирозинкіназ, такі як N-(3-хлор-4-фторфеніл)-7-метокси-6-(3-морфолінопропокси)хіназолін-4-амін (гефітиніб, AZD1839), N-(3-етинілфеніл)-6,7-біс(2-метоксіетокси)хіназолін-4-амін (ерлотиніб, OSI-774) і 6-акриламід-N-(3-хлор-4-фторфеніл)-7-(3-морфолінопропокси)хіназолін-4-амін (CI 1033)), і інгібітори серин/треонін кінази); і

(iii) антипроліферативні/протиопухлинні лікарські засоби і їх сполучення, які застосовуються в медичній онкології, такі як антиметаболіти (наприклад, антифолати, такі як метотрексат, фторпіримідини, такі як 5-фторурацил, тегафур, пурин й аналоги аденозину, арабінозид цитозину); протиопухлинні антибіотики (наприклад, антрацикліни, такі як адриаміцин, блеоміцин, доксорубіцин, дауноміцин, епірубіцин й ідарубіцин, мітоміцин-С, дактиноміцин, мітраміцин); похідні платини (наприклад, цисплатин, карбоплатин); алкілувальні засоби (наприклад, азотний іприт, мельфалан, хлорамбуцил, бусульфан, циклофосфамід, іфосфамід, нітрозосечовини, тіотеп); антимітотичні засоби (наприклад, алкалоїди барвінку, такі як вінкрестин, вінбластин, віндезин, вінорелбін і таксоїди, такі як таксол, таксотер); інгібітори топоізомерази (наприклад, епіподофілотоксини, такі етопозид і теніпозид, амсакрин, топотекан, камфотецин, а також іринотекан); також ферменти (наприклад, аспарагіназа); і інгібітори тимідилатсинтази (наприклад, ралтитрексед);

і додаткові типи хіміотерапевтичних засобів включають:

(iv) модифікатори біологічної відповіді (наприклад, інтерферон);

(v) антитіла (наприклад едреколомаб);

(vi) антисмислова терапія, наприклад, така, яка спрямована на мішені, перераховані вище,

така як ISIS 2503, антисмислова терапія на основі гена *ras*;

(vii) способи генної терапії, включаючи, наприклад, способи заміни абераційних генів, такі як способи аберації *p53* або аберації *BRCA1* або *BRCA2*, *GDEPT* (пролікарська терапія, спрямована на ген ферменту) способи з використанням деамінази цитозину, тимідинкінази або бактеріальної нітроредуктази й способи підвищення стійкості пацієнта до хіміотерапії або радіотерапії, такі як генна терапія резистентності до багатьох лікарських засобів; і

(viii) способи імунотерапії, включаючи, наприклад, способи підвищення імуногенності пухлинних клітин пацієнта в умовах *ex vivo* й *in vivo*, такі як трансфекція цитокинами, такими як інтерлейкін 2, інтерлейкін 4 або фактор стимуляції колоній гранулоцитів-макрофагів, способи зниження активності Т-клітин, способи з використанням трансфектованих імунних клітин, таких як цитокін-трансфектовані дендритні клітини, способи з використанням цитокін-трансфектованих ліній пухлинних клітин і способи з використанням анти-ідіотипічних антитіл.

Наприклад, таке комбіноване лікування можна здійснювати шляхом одночасного, послідовного або окремого введення сполуки формули I, як вказано вище, і речовини, яка діє на судини, описаної [в WO 99/02166], такої як N-ацетилколінон-О-фосфат [приклад 1 заявки WO 99/02166].

[З міжнародної заявки WO 01/74360] відомо, що антиангіогенні засоби можуть сполучатися з гіпотензивними засобами. Сполука згідно із даним винаходом також може вводитися в сполученні з гіпотензивним засобом. Гіпотензивний засіб являє собою засіб, який знижує кров'яний тиск, [див. WO 01/74360], що включений у даний винахід шляхом посилання

Таким чином, згідно із даним винаходом, забезпечується спосіб лікування хворобливого стану, зв'язаного з ангіогенезом, який передбачає введення ефективної кількості комбінації сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі й гіпотензивного засобу теплокровній тварині, такий як людина.

Відповідно до подальшого варіанта здійснення даного винаходу, забезпечується застосування комбінації сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі й гіпотензивного засобу для застосування для приготування лікарського засобу для лікування хворобливого стану, зв'язаного з ангіогенезом, у теплокровної тварини, такої як людина.

Відповідно до подальшого варіанта здійснення даного винаходу, забезпечується фармацевтична композиція, яка містить сполуку за даним винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль і гіпотензивний засіб для лікування хворобливого стану, зв'язаного з ангіогенезом, у теплокровної тварини, такої як людина.

Відповідно до подальшого варіанта здійснення даного винаходу, забезпечується спосіб одержання антиангіогенної дії та/або зменшення проникності судин у теплокровної тварини, такої як

людина, який передбачає ведення вказаній тварині ефективної кількості комбінації сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі й гіпотензивного засобу.

Відповідно до подальшого варіанта здійснення даного винаходу, забезпечується застосування комбінації сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі й гіпотензивного засобу для приготування лікарського засобу для одержання антиангіогенної дії та/або зменшення проникності судин у теплокровної тварини, такої як людина.

Переважаючими гіпотензивними засобами є блокатори кальцієвих каналів, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (інгібітори ACE), антагоністи рецептора ангіотензину II (антагоністи A-II), сечогінні засоби, блокатори бета-адренергічних рецепторів (β -блокатори), судинорозширювальні засоби й блокатори альфа-адренергічних рецепторів (α -блокатори). Більш переважними гіпотензивними засобами є блокатори кальцієвих каналів, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (інгібітори ACE), антагоністи рецептора ангіотензину II (антагоністи A-II) і блокатори бета-адренергічних рецепторів (β -блокатори), особливо блокатори кальцієвих каналів.

Як вказано вище, сполуки, розкриті в даному винаході, представляють інтерес у зв'язку з їх антиангіогенною дією та/або зменшенням проникності судин. Такі сполуки за винаходом, як вважають, є корисними щодо широкого спектра хворобливих станів, включаючи злоякісні новоутворення, діабет, псоріаз, ревматоїдний артрит, саркому Капоши, гемангіому, лімфому, гостру й хронічну нефропатію, атерому, артеріальний рестеноз, аутоімунні захворювання, гострі запальні процеси, надмірне утворення рубців і спайок, ендометріоз, дисфункціональні маткові кровотечі й захворювання очей із проліферацією судин сітківки, включаючи вікову дегенерацію жовтої плями. Злоякісні пухлини можуть виникати в будь-яких тканинах і включають лейкоз, множинну мієлому або лімфому. Особливо, такі сполуки за винаходом, як очікується, сприятливо зменшують ріст первинних і рецидивних солідних пухлин, наприклад, прямої кишки, молочної залози, передміхурової залози, легенів і шкіри. Більш переважно, такі сполуки за винаходом, як очікується, інгібують будь-яку форму злоякісної пухлини, зв'язаної з VEGF, включаючи лейкоз, множинну мієлому або лімфому, а також, наприклад, ріст тих первинних і рецидивних солідних пухлин, які зв'язані з VEGF, особливо тих пухлин, які істотно залежні від VEGF для їх росту й поширення, включаючи, наприклад, певні пухлини прямої кишки, молочної залози, передміхурової залози, легенів, піхви і шкіри.

Додатково до їх застосування в терапевтичній медицині, сполуки формули I й їх фармацевтично прийнятні солі також корисні як фармацевтичні засоби для розвитку й стандартизації тестових систем в умовах *in vitro* й *in vivo* для оцінки дій інгібіторів активності VEGF рецепторної тирозинкінази в лабораторних тварин, таких як

коти, собаки, кролики, мавпи, щури й миші, як компонент пошуку нових терапевтичних засобів.

Мається на увазі, що коли застосовують термін "ефір" у будь-якому місці в даному винаході, то він стосується діетилового ефіру.

Далі винахід ілюструється наступними прикладами, які не обмежують його обсяг, у яких, якщо спеціально не вказано інакше:

(i) випаровування здійснюють на роторному випарнику у вакуумі й процедуру звичайної обробки здійснюють після видалення залишків твердих речовин, таких як осушники, шляхом фільтрації;

(ii) дії здійснюються при температурі навколишнього середовища, тобто в інтервалі 18-25°C й в атмосфері інертного газу, такого як аргон;

(iii) колонкову хроматографію (за допомогою флеш-методики) і рідинну хроматографію середнього тиску (PXCT) здійснювали на діоксиді кремнію Merck Kieselgel (Art. 9385) або Merck Lichroprep RP-18 (Art. 9303) діоксиді кремнію із оберненою фазою, отриманого від E. Merck, Darmstadt, Німеччина;

(iv) виходи представлені тільки з метою ілюстрації, і необов'язково можуть бути досягнуті максимальні значення;

(v) точки плавлення некоректовані й вони визначалися за допомогою автоматичного приладу для визначення точок плавлення Mettler SP62, приладу з масляною банею або приладу Koffler з гарячими пластинками.

(vi) структуру кінцевих продуктів формули I підтверджували за допомогою ядерного (як правило, протонного) магнітного резонансу (ЯМР) і маспектральних методів; значення хімічного зсуву ядерного магнітного резонансу вимірювали на дельта-шкалі й піки мультиплетності представляли в такий спосіб: s, синглет; d, дублет; t, триплет; q, мультиплет; br, широкий; q, кuartет; quin, квінтет;

(vii) проміжні продукти, як правило, не були повністю охарактеризовані й чистоту визначали за допомогою тонкошарової хроматографії (ТШХ), високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ), інфрачервоного (ІЧ) або ЯМР аналізів;

(viii) ВЕРХ здійснювали у двох різних умовах:

1) на колонці TSK Gel super ODS 2мкмоль 4,6мм×5см, елюючи градієнтом метанолу у воді (що містить 1% оцтову кислоту) 20 до 100% впродовж 5 хвилин. Швидкість потоку 1,4мл/хв.

Виявлення: УФ при 254нм і визначення розсіювання світла;

2) на колонці TSK Gel super ODS 2мкмоль 4,6мм×5см, елюючи градієнтом метанолу у воді (що містить 1% оцтову кислоту) 0 до 100% впродовж 7 хвилин. Швидкість потоку 1,4мл/хв.

Виявлення: УФ при 254нм і визначення розсіювання світла.

(ix) петролейний ефір стосується тих фракцій, які киплять між 40-60°C

(x) використані наступні скорочення:

ДМФА N,N-диметилформамід

ДМСО диметилсульфоксид

ТФО трифтороцтова кислота

ТГФ тетрагідрофур

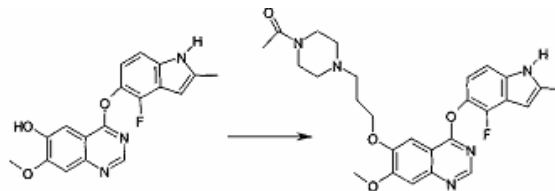
ДЕАД діетилазодикарбоксилат

ДМА диметилацетамід

ДМАП 4-диметиламінопіридин

PX/MS ВЕРХ, зв'язана з мас-спектрометрією

Приклад 1



Діетилазодикарбоксилат (0,178г, 1,02ммоль) додавали до розчину 4-(4-фтор-2-метиліндол-5-ілокси)-6-гідрокси-7-метоксиназоліну (0,267г, 0,787ммоль), трифенілфосфіну (0,31г, 1,18ммоль) і 3-(4-ацетилпіперазин-1-іл)пропан-1-олу (0,176г, 0,945ммоль) у метиленхлориді (10мл). Після перемішування впродовж 15 хвилин при температурі навколишнього середовища, додавали додатково трифенілфосфін (0,062г, 0,236ммоль) і діетилазодикарбоксилат (0,041г, 0,3ммоль). Після перемішування впродовж 1 години при температурі навколишнього середовища, суміш наливали на колонку діоксиду кремнію й елювали сумішами зростаючої полярності етилацетату й метиленхлориду, потім метиленхлориду й метанолу. Фракції, які містять очікуваний продукт, об'єднували й випарювали. Залишок розтирали в порошок у діетиловому ефірі й тверду речовину фільтрували, промивали ефіром і висушували у вакуумі, одержуючи 6-(3-(4-ацетилпіперазин-1-іл)пропокси)-4-(4-фтор-2-метиліндол-5-ілокси)-7-метоксиназолін 0,210г, 60%).

¹H ЯМР спектр: (DMCOd₆) CF₃COOD) 2,1 (s, 3H), 2,35 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 3,0 (m, 2H), 3,2 (m, 1H), 3,4 (dd, 2H), 3,5 (m, 1H), 3,65 (d, 2H), 4,1 (m, 1H), 4,15 (s, 3H), 4,45 (dd, 2H), 4,55 (d, 1H), 6,3 (s, 0,3 H, частково обмінюваний), 7,05 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,9 (s, 1H), 9,2 (s, 1H)

MS-ESI: 508,5 [M+H]⁺

Вихідну речовину одержували в такий спосіб:

Суспензію 1-ацетилпіперазину (3,85г, 30ммоль), карбонату калію (8,3г, 60ммоль) і 3-бром-1-пропанолу (4мл, 45ммоль) в ацетонітрилі (30мл) нагрівали й перемішували при 80°C впродовж 5 годин. Після охолодження суміш фільтрували й фільтрат випарювали. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії, елюючи сумішами зростаючої полярності метиленхлориду й етанолу. Фракції, які містять очікуваний продукт, об'єднували й випарювали, одержуючи 3-(4-ацетилпіперазин-1-іл)пропан-1-ол (3,15г, 56%).

¹H ЯМР спектр (CDCl₃): 1,7 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,45 (m, 4H), 2,6 (dd, 2H), 3,45 (dd, 2H), 3,6 (dd, 2H), 3,78 (dd, 2H), 4,6 (br s, 1H)

MS-ESI: 187[M+H]⁺

Розчин 6-бензилокси-4-хлор-7-метоксиназоліну (0,39г, 1,3ммоль), [EP1153920 приклади одержання 28-30], 4-фтор-5-гідрокси-2-метиліндолу (0,24г, 1,43ммоль) і карбонату цезію

(1,2г, 4ммоль) у ДМФА (4мл) перемішували при 95°C впродовж 45 хвилин. Після охолодження суміш фільтрували й фільтрат випарювали у вакуумі. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії, елюючи сумішами зростаючої полярності метиленхлориду й етилацетату, одержуючи 6-бензилокси-4-(4-фтор-2-метиліндол-5-ілокси)-7-метоксиназолін (0,213г, 37%).

¹H ЯМР спектр: (DMCOd₆) 2,42 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 5,3 (s, 2H), 6,25 (s, 1H), 7,0 (dd, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,35-7,6 (m, 6H), 7,8 (s, 1H), 8,55 (s, 1H)

MS-ESI: 430 [M+H]⁺

Розчин 6-бензилокси-4-(4-фтор-2-метиліндол-5-ілокси)-7-метоксиназоліну (1,32г, 3ммоль), форміату амонію (1,94г, 30ммоль) і 10% паладію на вугіллі (0,2г) у ДМФА (15мл), який містить воду (2мл), перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж 1 години. Суміш фільтрували й фільтрат випарювали. Залишок розтирали в порошок у діетиловому ефірі, фільтрували, промивали діетиловим ефіром, потім водою й висушували у вакуумі над P₂O₅ всю ніч, одержуючи 4-(4-фтор-2-метиліндол-5-ілокси)-6-гідрокси-7-метоксиназолін (1г, 100%).

¹H ЯМР спектр: (DMCOd₆) 2,35 (s, 3H), 4,0 (s, 3H), 6,25 (s, 1H), 7,0 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 8,55 (s, 1H)

MS-ESI: 340 [M+H]⁺

До розчину 2-фтор-4-нітроанізола (9,9г, 58ммоль) і 4-хлорфеноксіацетонітрилу (10,7г, 64ммоль) у ДМФА (50мл), охолодженому при -15°C, додавали трет-бутоксид калію (14,3г, 127ммоль) у ДМФА (124мл). Після перемішування впродовж 30 хвилин при -15°C, суміш вливали в охолоджену 1н. соляну кислоту. Суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали 1н. гідроксидом натрію, соляним розчином, висушували (MgSO₄) і випарювали. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії, елюючи метиленхлоридом. Фракції, які містять очікуваний продукт, об'єднували й випарювали. Залишок розчиняли в етанолі (180мл) і оцтовій кислоті (24мл), що містить 10% паладію на вугіллі (600мг), і суміш гідрували під тиском 3 атмосфери впродовж 2 годин. Суміш фільтрували і леткі компоненти видаляли у вакуумі. Залишок розподіляли між етилацетатом і водою. Органічний шар відокремлювали, і промивали насиченим гідрокарбонатом натрію, потім соляним розчином, висушували (MgSO₄) і випарювали. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії, елюючи метиленхлоридом, одержуючи суміш 4-фтор-5-метоксііндолу й 6-фтор-5-метоксііндолу (5,64г, 59%) у співвідношенні 1/2.

¹H ЯМР спектр: (DMCOd₆) 3,85 (s, 3H); 6,38 (s, 1H, 6-фтор); 6,45 (s, 1H; 4-фтор); 6,9-7,4 (m, 3H)

Розчин 4-фтор-5-метоксііндолу й 6-фтор-5-метоксііндолу в співвідношенні 1/2 (496мг, 3ммоль), ди-трет-бутил дикарбонату (720мг, 3,3ммоль) в ацетонітрилі (12мл), який містить ДМАП (18мг, 0,15ммоль), перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж 24 годин. Леткі компоненти видаляли у вакуумі.

Залишок розчиняли в етилацетаті, промивали 1н. соляною кислотою, потім водою, соляним розчином, висушували (MgSO₄) і випарювали, одержуючи суміш 4-фтор-5-метокси-1-трет-бутоксикарбоніліндолу й 6-фтор-5-метокси-1-трет-бутоксикарбоніліндолу в співвідношенні 1/2 (702мг, 88%).

¹H ЯМР спектр: (DMCOd₆) 1,65 (s, 9H); 3,9 (s, 3H); 6,6 (d, 1H, 6-фтор); 6,72 (d, 1H, 4-фтор); 7,2 (t, 1H, 6-фтор); 7,4 (d, 1H, 4-фтор); 7,62 (d, 1H, 6-фтор); 7,68 (d, 1H, 4-фтор); 7,78 (s, 1H, 4-фтор); 7,85 (s, 1H, 6-фтор)

До розчину 4-фтор-5-метокси-1-трет-бутоксикарбоніліндолу й 6-фтор-5-метокси-1-трет-бутоксикарбоніліндолу в співвідношенні 1/2 (8,1г, 30,5ммоль) у ТГФ (100мл), охолодженому при -65°C, додавали трет-бутиллітій (1,7М) (23мл, 35,7ммоль). Після перемішування впродовж 4 годин при -70°C додавали метилйодид (8,66г, 61ммоль) і суміш залишали нагрітися до температури навколишнього середовища. Додавали воду й суміш екстрагували ефіром. Органічний шар промивали водою, соляним розчином, висушували (MgSO₄) і випарювали й використовували безпосередньо на наступній стадії.

Неочищений продукт розчиняли в метиленхлориді (100мл) і додавали ТФО (25мл). Після перемішування впродовж 1 години при температурі навколишнього середовища, леткі компоненти видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли в етилацетаті й органічний шар промивали 1н. гідроксидом натрію, потім водою, соляним розчином, висушували (MgSO₄) і випарювали. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії, елюючи етилацетатом/петролейним ефіром (3/7), одержуючи 6-фтор-5-метокси-2-метиліндол (1,6г) і 4-фтор-5-метокси-2-метиліндол (0,8г, 48%).

6-фтор-5-метокси-2-метиліндол:

MS-ESI: 180[MH]⁺

¹H ЯМР спектр: (DMCOd₆) 2,35 (s, 3H); 3,8 (s, 3H); 6,05 (s, 1H); 7,1 (s, 1H), 7,12 (s, 1H); 10,8 (s, 1H)

4-фтор-5-метокси-2-метиліндол:

MS-ESI: 180[MH]⁺

¹H ЯМР спектр: (DMCOd₆) 2,35 (s, 3H); 3,8 (s, 3H); 6,15 (s, 1H); 6,9 (t, 1H); 7,05 (d, 1H); 11,0 (s, 1H)

До розчину 4-фтор-5-метокси-2-метиліндолу (709мг, 3,95ммоль) у метиленхлориді (9мл), охолодженому при -30°C, додавали розчин триброміду бору (2,18г, 8,7ммоль) у метиленхлориді (1мл). Після перемішування впродовж 1 години при температурі навколишнього середовища суміш вливали у воду й розводили метиленхлоридом. рН водного шару встановлювали на 6. Органічний шар відокремлювали, промивали водою, соляним розчином, висушували (MgSO₄) і випарювали. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії, елюючи етилацетатом/петролейним ефіром (3/7), одержуючи 4-фтор-5-гідрокси-2-метиліндол (461мг, 70%).

MS-ESI: 166[MH]⁺

¹H ЯМР спектр: (DMCOd₆) 2,35 (s, 3H); 6,05 (s, 1H); 6,65 (dd, 1H); 6,9 (d, 1H); 8,75 (s, 1H); 10,9 (s, 1H)

¹³C ЯМР спектр: (DMCOd₆) 13,5; 94,0; 106,0; 112; 118,5; 132; 136; 136,5; 142,5

Альтернативно 4-фтор-5-гідрокси-2-метиліндол може бути отриманий у такий спосіб:

До суспензії гідриду натрію (5,42г, 226ммоль) (попередньо промитої пентаном) у ТГФ (100мл), охолодженої при 10°C, додавали етилацетоацетат (29,4г, 226ммоль), підтримуючи температуру в цей час нижче 15°C. Після завершення додавання суміш додатково перемішували впродовж 15 хвилин і охолоджували до 5°C. Додавали розчин 1,2,3-трифтор-4-нітробензолу (20г, 113ммоль) у ТГФ (150мл), підтримуючи температуру в цей час нижче 5°C. Потім суміш залишали нагрітисся до температури навколишнього середовища й перемішували впродовж 24 годин. Леткі компоненти видаляли у вакуумі й залишок розподіляли між етилацетатом й 2н. водною соляною кислотою. Органічний шар промивали водою, соляним розчином, висушували (MgSO₄) і випарювали. Залишок розчиняли в концентрованій соляній кислоті (650мл) і оцтовій кислоті (600мл) і суміш нагрівали в колбі із зворотним холодильником впродовж 15 годин. Після охолодження леткі компоненти видаляли у вакуумі й залишок розподіляли між водним гідрокарбонатом натрію (5%) і етилацетатом. Органічний шар промивали гідрокарбонатом натрію, водою, соляним розчином, висушували (MgSO₄) і випарювали. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії, елюючи етилацетатом/петролейним ефіром (75/25), одержуючи 3-ацетилметил-1,2-дифтор-4-нітробензол (17,5г, 72%).

¹H ЯМР спектр: (CDCl₃) 2,4 (s, 3H); 4,25 (s, 2H); 7,25 (dd, 1H); 8,0 (dd, 1H)

Розчин 3-ацетилметил-1,2-дифтор-4-нітробензолу (500мг, 2,3ммоль) у метиленхлориді (5мл), який містить монтморилоніт K10 (1г) і триметил ортоформіат (5мл), перемішували впродовж 24 годин при температурі навколишнього середовища. Тверду речовину фільтрували, промивали метиленхлоридом і фільтрат випарювали, одержуючи 1,2-дифтор-3-(2,2-диметоксипропіл)-4-нітробензол (534мг, 88%).

¹H ЯМР спектр: (CDCl₃) 1,2 (s, 3H); 3,2 (s, 6H); 3,52 (s, 2H); 7,18 (dd, 1H); 7,6 (m, 1H)

До розчину бензилового спирту (221мг, 2,05ммоль) у ДМА (1,5мл) додавали 60% гідрід натрію (82мг, 2,05ммоль). Суміш перемішували впродовж 1 години при температурі навколишнього середовища. Додавали розчин 1,2-дифтор-3-(2,2-диметоксипропіл)-4-нітробензолу (534мг, 2,05ммоль) у ДМА (1,5мл) і суміш перемішували впродовж 3 годин при температурі навколишнього середовища. Суміш розводили 1н соляною кислотою (10мл) і екстрагували етилацетатом. Органічний шар випарювали й залишок розчиняли в ТГФ (2мл) і додавали 6н. соляну кислоту (0,3мл). Суміш перемішували впродовж 1 години при температурі

навколишнього середовища й розчинники видаляли у вакуумі. Залишок розподіляли між етилацетатом і водою. Органічний шар відокремлювали, промивали соляним розчином, висушували (MgSO₄) і випарювали. Тверду речовину розтирали в порошок з ефіром, фільтрували, промивали ефіром і висушували у вакуумі, одержуючи 3-ацетилметил-1-бензилокси-2-фтор-4-нітробензол (350мг, 56%).

¹H ЯМР спектр: (CDCl₃) 2,35 (s, 3H); 4,25 (s, 2H); 5,25 (s, 2H); 7,0 (dd, 1H); 7,32-7,5 (m, 5H); 8,0 (dd, 1H)

Розчин 3-ацетилметил-1-бензилокси-2-фтор-4-нітробензолу (300мг, 0,99ммоль) в етанолі (10мл) і оцтовій кислоті (1мл), який містить 10% паладій на вугіллі (30мг), гідрували при тиску 2 атмосфери впродовж 2 годин. Суміш фільтрували й фільтрат випарювали. Залишок розчиняли в етилацетаті й органічний шар промивали водним гідрокарбонатом натрію, соляним розчином і випарювали, одержуючи 4-фтор-5-гідрокси-2-метиліндол. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії, елюючи етилацетатом/петролейним ефіром (3/7), одержуючи 4-фтор-5-гідрокси-2-метиліндол (63мг, 30%).

Аналітичні дані, як вказано вище.

Альтернативно 4-фтор-5-метокси-2-метиліндол може бути отриманий у такий спосіб:

Розчин метилату натрію (свіжоприготовленого з натрію (1,71г) і метанолу (35мл)) додавали до розчину 1,2-дифтор-3-(2,2-диметоксипропіл)-4-нітробензолу (16,2г, 62ммоль), (приготовленого, як описано вище), у метанолі (200мл), охолодженому при 5°C. Суміш залишали нагрітисся до температури навколишнього середовища й перемішували впродовж 3 днів. Леткі компоненти видаляли у вакуумі й залишок розподіляли між етилацетатом й 2н. соляною кислотою (1мл). Органічний шар концентрували до загального об'єму 100мл і додавали ТГФ (100мл) і 6н. соляну кислоту (25мл). Суміш перемішували впродовж 1 години при температурі навколишнього середовища. Леткі компоненти видаляли у вакуумі й залишок розподіляли між етилацетатом і водою. Органічний шар відокремлювали, промивали водою, соляним розчином, висушували (MgSO₄) і випарювали. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії, елюючи етилацетатом/петролейним ефіром (3/7), одержуючи 3-ацетилметил-2-фтор-1-метокси-4-нітробензол (12,7г, 90%).

MS-ESI: 250 [MNa]⁺

¹H ЯМР спектр: (CDCl₃) 2,38 (s, 3H); 4,0 (s, 3H); 4,25 (s, 2H); 7,0 (dd, 1H); 8,05 (d, 1H)

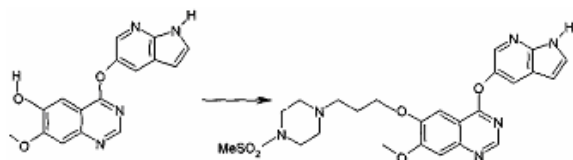
До розчину 3-ацетилметил-2-фтор-1-метокси-4-нітробензолу (11,36г, 50ммоль) в ацетоні (200мл) додавали 4М водний ацетат амонію (700мл), потім по краплях розчин хлориду титану (15% у воді, 340мл). Суміш перемішували впродовж 10 хвилин при температурі навколишнього середовища й суміш екстрагували ефіром. Органічний шар промивали 0,5н. водним гідроксидом натрію, потім водою, соляним розчином, висушували (MgSO₄) і леткі компоненти

видаляли у вакуумі. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії, елюючи метиленхлоридом, одержуючи 4-фтор-5-метокси-2-метиліндол (8,15г, 90%).

^1H ЯМР спектр: (DMSO) 2,35 (s, 3H); 3,8 (s, 3H); 6,1 (s, 1H); 6,85 (dd, 1H); 7,02 (d, 1H)

Розщеплення 4-фтор-5-метокси-2-метиліндолу трибромідом бору, з одержанням 4-фтор-5-гідрокси-2-метиліндолу описано вище.

Приклад 2



Діетилазодикарбоксилат (0,09г, 0,518ммоль) по краплях додавали до розчину 4-(7-азаіндол-5-ілокси)-6-гідрокси-7-метоксихіназоліну (0,133г, 0,432ммоль), трифенілфосфіну (0,17г, 0,647ммоль) і 3-(4-метилсульфонілпіперазин-1-іл)пропан-1-олу (0,115г, 0,519ммоль) у ДМФА (4мл) і суміш перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж 1 години. Леткі компоненти видаляли у вакуумі й залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії, використовуючи суміші зі зростаючою полярністю етилацетату й метиленхлориду, потім метиленхлориду й метанолу. Фракції, які містять очікуваний продукт, об'єднували й випарювали. Потім тверду речовину повторно очищали за допомогою препаративної РХ/МС, елюючи ацетонітрилом/водою (що містить 1% оцтову кислоту). Фракції, які містять очікуваний продукт, об'єднували й випарювали. Залишок розчиняли у водному гідроксиді натрію й метиленхлориді. Органічну фазу відокремлювали й висушували над сульфатом магнію й випарювали. Залишок розтирали в порошок у діетиловому ефірі, фільтрували, промивали ефіром і висушували у вакуумі над P_2O_5 , одержуючи 4-(7-азаіндол-5-ілокси)-7-метокси-6-(3-(4-метилсульфонілпіперазин-1-іл)пропокси)хіназолін (0,09, 40%).

^1H ЯМР спектр: (DMSO- d_6 , CF_3COOD) 2,3 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 3,1-3,3 (m, 4H), 3,4 (dd, 2H), 3,7 (d, 2H), 3,8 (d, 2H), 4,1 (s, 3H), 4,4 (dd, 2H), 6,6 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,8 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 9,0 (s, 1H)

MS-ESI: 513[M+H] $^+$

Вихідну речовину одержували в такий спосіб:

Метансульфонілхлорид (2,28мл) по краплях додавали до розчину 1-(трет-бутоксикарбоніл)піперазину (5г) у метиленхлориді (90мл), який містить триетиламін (4,5мл). Розчин перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж 24 годин. Розчин вливали в охолоджену воду й екстрагували метиленхлоридом. Органічну фазу відокремлювали, промивали соляним розчином і висушували над сульфатом магнію й випарювали, одержуючи трет-бутил 4-(метилсульфоніл)піперазин-1-карбоксилат (7г).

^1H ЯМР спектр: (CDCl_3) 1,45 (s, 9H), 2,75 (s, 3H), 3,15 (m, 4H), 3,5 (m, 4H)

Розчин трет-бутил 4-(метилсульфоніл)піперазин-1-карбоксилату (7г) у метиленхлориді (150мл), який містить ТФО (35мл), перемішували впродовж 2 годин при температурі навколишнього середовища. Леткі компоненти видаляли у вакуумі й отриманий залишок розподіляли між метиленхлоридом й 2н. водним гідроксидом натрію. Органічну фазу відокремлювали й промивали соляним розчином, висушували над сульфатом магнію й випарювали, одержуючи 1-(метилсульфоніл)піперазин (2,18г).

^1H ЯМР спектр: (CDCl_3) 2,9 (s, 3H), 3,0 (m, 4H), 3,2 (m, 2H)

Суспензію 1-(метилсульфоніл)піперазину (3г, 18,3ммоль), 3-бромпропан-1-олу (3,3г, 23,8ммоль) і карбонату калію (3,28г, 23,8ммоль) в ацетонітрилі (20мл) перемішували при 70°C впродовж 4 годин. Після охолодження суміш фільтрували й фільтрат випарювали. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії, елюючи сумішами зростаючої полярності метанолу й метиленхлориду, одержуючи 3-(4-метилсульфонілпіперазин-1-іл)пропан-1-ол (2,93г, 72%).

^1H ЯМР спектр: (CDCl_3) 1,72 (m, 2H), 2,55-2,7 (m, 6H), 2,75 (s, 3H), 3,25 (m, 4H), 3,75 (dd, 2H)

MS-ESI: 223 [M+H] $^+$

Розчин 7-азаіндолу (20,0г, 169ммоль) в етанолі (200мл) обробляли вологим нікелем Ренея (4г, 50% води) і перемішували в атмосфері водню при тиску 5 атмосфер при 95°C впродовж 2 днів. Реакційну суміш фільтрували через діатомову землю й фільтрат випарювали у вакуумі. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії, елюючи етилацетатом, потім сумішами зростаючої полярності метиленхлориду й метанолу (насиченого аміаком), одержуючи 7-азаіндолін (12,1г, 79%).

^1H ЯМР спектр: (CDCl_3) 3,06 (t, 2H), 3,61 (t, 2H), 4,48 (br s, 1H), 6,50 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,81 (d, 1H)

Розчин 7-азаіндоліну (22,7г, 189ммоль), моногідрату п-толуолсульфокислоти (2,95г, 15ммоль) і 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (27,4г, 96ммоль) у метиленхлориді (1500мл) перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж 3 годин. Потім реакційний розчин декантували із чорної полімерної речовини; промивали 0,2М тіосульфатом натрію (4×250мл), потім соляним розчином і висушували над сульфатом магнію. Фільтрат випарювали у вакуумі, одержуючи чорну тверду речовину, яку екстрагували киплячим етилацетатом (2×800мл й 2×500мл). Об'єднані екстракти нагрівали із зворотним холодильником впродовж декількох хвилин зі знебарвленим вугіллям, фільтрували й випарювали у вакуумі, одержуючи 5-бром-7-азаіндолін (16,6г, 44%).

^1H ЯМР спектр: (CDCl_3) 3,07 (t, 2H), 3,64 (t, 2H), 4,52 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,84 (d, 1H)

Суміш 5-бром-7-азаіндоліну (15,6г, 78ммоль) і осадований, активований оксид марганцю (IV) (21,9г, 252ммоль) у толуолі (300мл) нагрівали при

Розчин 7-(3-(4-ацетилпіперазин-1-іл)пропокс)-4-хлор-6-метоксиназоліну (0,285г, 0,753ммоль), 5-гідрокси-7-азаіндолу (0,111г, 0,828ммоль), (отриманого, як описано для вихідної речовини в прикладі 2), і карбонату калію (0,114г, 0,828ммоль) у ДМФА (1,6мл) перемішували й нагрівали при 95°С в атмосфері азоту впродовж 3 годин. Суміш охолоджували й фільтрували й фільтрат випарювали. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії, елюючи сумішами зростаючої полярності метиленхлориду й метанолу (насиченого аміаком). Фракції, які містять очікуваний продукт, об'єднували й випарювали й залишок розтирали в порошок у діетиловому ефірі, фільтрували й висушували у вакуумі, одержуючи 7-(3-(4-ацетилпіперазин-1-

іл)пропокс)4-(7-азаіндол-5-ілокси)-6-метокс)хіназолін (0,225г, 62%).

¹H ЯМР спектр: (DMCOd₆) 1,98 (s, 3H), 1,98 (m, 2H), 2,35 (dd, 2H), 2,4 (dd, 2H), 2,5 (m, 2H), 3,41 (m, 4H), 4,0 (s, 3H), 4,25 (dd, 2H), 6,47 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,9 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,5 (s, 1H)

MS-ESI: 477,6 [M+H]⁺

Вихідну речовину одержували в такий спосіб:

Суміш 2-аміно-4-бензилокси-5-метокс)бензаміду (10г, 0,04моль), (J. Med. Chem. 1977, том 20, 146-149), і реагенту Голда (7,4г, 0,05моль) у діоксані (100мл) перемішували й нагрівали із зворотним холодильником впродовж 24 годин. До реакційної суміші додавали ацетат натрію (3,02г, 0,037моль) і оцтову кислоту (1,65мл, 0,029моль) і її нагрівали додатково впродовж 3 годин.

Суміш випарювали, до залишку додавали воду, тверду речовину відфільтровували, промивали водою й висушували (MgSO₄). При перекристалізації з оцтової кислоти одержували 7-бензилокси-6-метокси-3,4-дигідрохіназолін-4-он (8,7г, 84%).

10% Паладію на вугіллі (8,3г) додавали до суспензії 7-бензилокси-6-метокси-3,4-дигідрохіназолін-4-ону (50г, 0,177моль) у диметилформаміді (800мл) в атмосфері азоту. Потім порціями додавали форміат амонію (111,8г, 1,77моль) впродовж 5 хвилин. Реакційну суміш перемішували впродовж однієї години при температурі навколишнього середовища, потім нагрівали до 80°C додатково впродовж години. Реакційну суміш фільтрували гарячою через діатомову землю й залишки промивали диметилформамідом. Потім фільтрат концентрували й залишок суспендували у воді. pH доводили до 7,0, використовуючи 2М гідроксид натрію й отриману суміш перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж однієї години. Тверду речовину фільтрували, промивали водою й висушували над п'ятиоксидом фосфору, одержуючи 7-гідрокси-6-метокси-3,4-дигідрохіназолін-4-он у вигляді білої твердої речовини (20,52г, 60%).

¹H ЯМР спектр: (DMCOd₆) 3,85 (s, 3H), 6,95 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,85 (s, 1H)

MS-ESI: 193[M+H]⁺

Піридин (20мл) додавали до суспензії 7-гідрокси-6-метокси-3,4-дигідрохіназолін-4-ону (20,5г, 107ммоль) в оцтовому ангідриді (150мл, 1,6моль). Реакційну суміш нагрівали до 120°C впродовж трьох годин, протягом цього часу тверда речовина розчинялася. Реакційну суміш залишали охолонути, потім вливали в суміш води з льодом (900мл). Реакційну суміш перемішували впродовж однієї години, потім тверду речовину видаляли шляхом фільтрації й висушували над п'ятиоксидом фосфору, одержуючи 7-ацетокси-6-метокси-3,4-дигідрохіназолін-4-он у вигляді білої твердої речовини (20,98г, 84%).

¹H ЯМР спектр: (DMCOd₆) 2,25 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 7,40 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,00 (s, 1H)

MS-ESI: 235 [M+H]⁺

7-Ацетокси-6-метокси-3,4-дигідрохіназолін-4-он (1г, 4,3ммоль) суспендували в тіонілхлориді (10,5мл). Додавали одну краплю диметилформаміду й реакційну суміш нагрівали до 80°C впродовж двох годин, протягом цього часу тверда речовина розчинялася. Реакційну суміш охолоджували й тіонілхлорид видаляли у вакуумі. Залишок азеотропували з толуолом перед суспендуванням у метиленхлориді. Додавали розчин 10% аміаку в метанолі (40мл) і реакційну суміш нагрівали до 80°C впродовж 15 хвилин. Після охолодження розчинники видаляли у вакуумі й залишок повторно розчиняли у воді (10мл) і pH доводили до 7,0 за допомогою 2М соляної кислоти. Отриману тверду речовину фільтрували, промивали водою й висушували над п'ятиоксидом фосфору, одержуючи 4-хлор-7-гідрокси-6-метокс)хіназолін у вигляді білої твердої речовини (680мг, 75%).

¹H ЯМР спектр: (DMCOd₆) 4,00 (s, 3H), 7,25 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 8,75 (s, 1H)

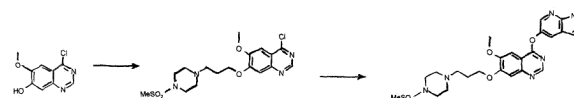
MS-ESI: 211-213 [M+H]⁺

Діетилазодикарбоксилат (0,243г, 1,396ммоль) по краплях додавали до розчину 4-хлор-7-гідрокси-6-метокс)хіназоліну (0,245г, 1,16ммоль), трифенілфосфіну (0,396г, 1,51ммоль) і 3-(4-ацетилпіперазин-1-іл)пропан-1-олу (0,238г, 1,28ммоль), (отриманого, як описано для вихідної речовини в прикладі 1 або прикладі 7). Після перемішування при температурі навколишнього середовища впродовж 1 години, суміш вливали на діоксид кремнію й елюювали сумішами зростаючої полярності метиленхлориду й метанолу, одержуючи 7-(3-(4-ацетилпіперазин-1-іл)пропокс)4-хлор-6-метокс)хіназоліну (0,29г, 66%).

¹H ЯМР спектр: (DMCOd₆) 2,0 (s, 3H), 2,0 (m, 2H), 2,35 (dd, 2H), 2,4 (del, 2H), 2,5 (dd, 2H), 3,45 (m, 4H), 4,02 (s, 3H), 4,3 (dd, 2H), 7,4 (s, 1H), 7,5 (s, 1H), 8,9 (s, 1H)

MS-ESI: 379-381 [M+H]⁺

Приклад 5



Суспензію 4-хлор-6-метокси-7-(3-(4-метилсульфоніл піперазин-1-іл)пропокс)хіназоліну (0,25г, 0,6ммоль), 5-гідрокси-7-азаіндолу (0,089г, 0,663ммоль), (отриманого, як описано для вихідної речовини в прикладі 2), і карбонату калію (0,091г, 0,66ммоль) у ДМФА (3мл) перемішували при 85°C впродовж 3 годин. Суміш фільтрували й фільтрат очищали препаративною РХМС, елюючи ацетонітрилом/водою (що містить 1% оцтову кислоту). Фракції, які містять очікуваний продукт, об'єднували й випарювали. Залишок розчиняли в метиленхлориді й промивали 0,5н. нашатирином спиртом, потім соляним розчином, висушували (MgSO₄) і випарювали. Залишок розтирали в порошок у діетиловому ефірі, фільтрували й висушували у вакуумі, одержуючи 4-(7-азаіндол-5-ілокси)-6-метокси-7-(3-(4-

метилсульфонілпіперазин-1-іл)пропокс)хіназолін (0,138г, 45%).

^1H ЯМР спектр: (DMCOd_6) 2,02 (m, 2H), 2,52 (m, 6H), 2,9 (s, 3H), 3,15 (m, 4H), 4,02 (s, 3H), 4,3 (dd, 2H), 6,5 (d, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,2 (s, 1H), 8,52 (s, 1H)

MS-ESI: 513,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$

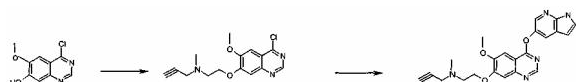
Вихідну речовину одержували в такий спосіб:

Використовуючи методику, аналогічну до описаної для одержання вихідної речовини в прикладі 4, 4-хлор-7-гідрокси-6-метоксихіназолін (0,25г, 1,19ммоль), (отриманий, як описано для вихідної речовини в прикладі 4), піддавали реакції з 3-(4-метилсульфонілпіперазин-1-іл)пропан-1-олом (0,29г, 1,3ммоль), (отриманого, як описано в прикладі 2), одержуючи 4-хлор-6-метокси-7-(3-(4-метилсульфонілпіперазин-1-іл)пропокс)хіназолін (0,339г, 69%).

^1H ЯМР спектр: (DMCOd_6) 2,0 (m, 2H), 2,5 (m, 6H), 2,85 (s, 3H), 3,1 (m, 4H), 4,0 (s, 3H), 4,3 (dd, 2H), 7,4 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 8,85 (s, 1H)

MS-ESI: 415-417 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 6



Використовуючи методику, аналогічну до методики одержання, описаної в прикладі 5, 4-хлор-6-метокси-7-[2-(N-метил-N-проп-2-ін-1-іламіно)етокси]хіназолін (0,25г, 0,817ммоль) піддавали реакції з 5-гідрокси-7-азаіндолом (0,12г, 0,899ммоль), (отриманим, як описано для вихідної речовини в прикладі 2), одержуючи 4-(7-азаіндол-5-ілокси)-6-метокси-7-[2-(N-метил-N-проп-2-ін-1-іламіно)етокси]хіназолін (0,156г, 47%).

^1H ЯМР спектр: (DMCOd_6) 2,35 (s, 3H), 2,9 (dd, 2H), 3,2 (dd, 1H), 3,45 (d, 2H), 4,02 (s, 3H), 4,31 (dd, 2H), 6,5 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,6 (dd, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,2 (d, 1H), 8,52 (s, 1H)

MS-ESI: 404 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Вихідну речовину одержували в такий спосіб:

6н. Водний гідроксид натрію (4,2мл) додавали до розчину 2-(метиламіно)етанолу (1,42г, 18,9ммоль), пропаргіброміду в толуолі (1,5г, 12,6ммоль; 1,6мл) у діоксані (8мл). Після перемішування всю ніч при температурі навколишнього середовища, суміш розподіляли між водою й етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали, промивали соляним розчином, висушували над сульфатом магнію й випарювали. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії, елюючи сумішами зростаючої полярності метиленхлориду й метанолу, одержуючи 2-(N-метил-N-проп-2-ін-1-іламіно)етанол (0,794г, 56%).

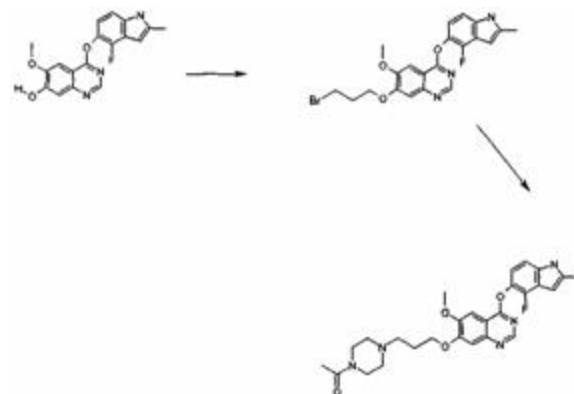
^1H ЯМР спектр: (CDCl_3) 2,2 (dd, 1H), 2,3 (s, 3H), 2,58 (dd, 2H), 3,35 (d, 2H), 3,6 (dd, 2H)

Діетилазодикарбонат (0,297г, 1,71ммоль) додавали до розчину 4-хлор-7-гідрокси-6-метоксихіназоліну (0,3г, 1,42ммоль), (отриманого, як описано для вихідної речовини в прикладі 4), трифенілфосфіну (0,485г, 1,85ммоль) і 2-(N-метил-N-проп-2-ін-1-іламіно)етанолу (0,177г, 1,56ммоль)

у метиленхлориді (8мл). Суміш перемішували впродовж 2 годин при температурі навколишнього середовища й вливали на колонку діоксиду кремнію й елювали сумішами зростаючої полярності метиленхлориду й етилацетату, потім етилацетатом, одержуючи 4-хлор-6-метокси-7-[2-(N-метил-N-проп-2-ін-1-іламіно)етокси]хіназолін (0,341г, 78%).

^1H ЯМР спектр: (DMCOd_6) 2,33 (s, 3H), 2,87 (t, 2H), 3,17 (t, 1H), 3,44 (d, 2H), 4,02 (s, 3H), 4,33 (t, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 8,89 (s, 1H)

Приклад 7



Розчин 7-(3-бромпропокс)і-4-(4-фтор-2-метиліндол-5-ілокси)-6-метоксихіназоліну (0,25г, 0,543ммоль) і 1-ацетилпіперазину (0,208г, 1,63ммоль) у ДМФА (4мл) перемішували при 80°C впродовж 2,5 годин. Леткі компоненти видаляли у вакуумі й залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії, елюючи сумішами зростаючої полярності метиленхлориду й метанолу. Фракції, які містять необхідний продукт, об'єднували й випарювали. Залишок розтирали в порошок у діетиловому ефірі й отриману тверду речовину фільтрували, промивали діетиловим ефіром і висушували у вакуумі, одержуючи 7-(3-(4-ацетилпіперазин-1-іл)пропокс)і-4-(4-фтор-2-метиліндол-5-ілокси)-6-метоксихіназолін (0,25г, 0,543ммоль).

^1H ЯМР спектр: (DMCOd_6) 1,98 (s, 3H), 2,0 (m, 2H), 2,4 (s, 3H), 2,4 (m, 4H), 2,55 (t, 2H), 3,45 (dd, 4H), 4,0 (s, 3H), 4,3 (t, 2H), 6,22 (s, 1H), 6,98 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 10,98 (brs, 1H)

MS-ESI: 508 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Вихідну речовину одержували в такий спосіб:

Суміш 7-бензилокси-6-метокси-3,4-дигідрохіназолін-4-ону (2,82г, 0,01ммоль), (отриманий, як описано для вихідної речовини в прикладі 4), тіонілхлориду (40мл) і ДМФА (0,28мл) перемішували й нагрівали із зворотним холодильником впродовж 1 години. Суміш випарювали, залишок повторно розчиняли в толуолі й випарювали насухо, одержуючи гідрохлорид 7-бензилокси-4-хлор-6-метоксихіназоліну (3,45г).

Гідрохлорид 7-бензилокси-4-хлор-6-метоксихіназоліну (3,35г) розчиняли в метиленхлориді (250мл) і промивали водним гідрокарбонатом натрію, доти, поки pH водного

розчину не встановлювалася на рН8. Органічний шар промивали соляним розчином, висушували (MgSO_4) і випарювали, одержуючи вільну основу 7-бензилокси-4-хлор-6-метоксихіназоліну (2,9г, 96%).

Суспензію вільної основи 7-бензилокси-4-хлор-6-метоксихіназоліну (10г, 33,2ммоль), 4-фтор-5-гідрокси-2-метиліндолу (5,9г, 35,7ммоль), (отриманого, як описано для вихідної речовини в прикладі 1), і карбонату калію (9,2г, 66,6ммоль) в НМП (100мл) перемішували при 95°C впродовж 1 години. Після охолодження суміш розподіляли між етилацетатом і водним гідрокарбонатом натрію. Органічний шар відокремлювали, промивали соляним розчином і висушували над сульфатом магнію й випарювали у вакуумі. Залишок розтирали в порошок в ацетонітрилі й суспензію охолоджували. Осад фільтрували й висушували у вакуумі, одержуючи 7-бензилокси-4-(4-фтор-2-метиліндол-5-ілокси)-6-метоксихіназолін (8,2г, 57%).

^1H ЯМР спектр: (DMCOd_6) : 2,4 (s, 3H), 4,0 (s, 3H), 5,35 (s, 2H), 6,22 (s, 1H), 6,95 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,3-7,55 (m, 6H), 7,51 (s, 1H), 8,5 (s, 1H)

Суспензію 7-бензилокси-4-(4-фтор-2-метиліндол-5-ілокси)-6-метоксихіназоліну (8,2г, 19,1ммоль), формиату амонію (12г, 190ммоль) у ДМФА (50мл), який містить 10% паладію на вугіллі (2г), перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж 1,5 годин. Суміш розводили етилацетатом і фільтрували через діатомову землю. Тверду речовину викристалізовували з фільтрату. Тверду речовину відфільтровували. Фільтрат промивали водним гідрокарбонатом натрію, потім соляним розчином і висушували над сульфатом магнію. Леткі компоненти видаляли у вакуумі. Тверду речовину, яка залишилася, об'єднували із твердою речовиною, попередньо виділеною з фільтрату, і потім розтирали в порошок з ацетонітрилом при охолодженні. Осад фільтрували, промивали ацетонітрилом, потім діетиловим ефіром і висушували у вакуумі, одержуючи 4-(4-фтор-2-метиліндол-5-ілокси)-7-гідрокси-6-метоксихіназолін (6,48г, quant.).

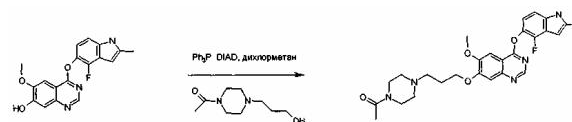
^1H ЯМР спектр: (DMCOd_6) 2,4 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 6,22 (s, 1H), 6,95 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,2 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 8,38 (s, 1H)

Діетилазодикарбоксилат (557мкл, 3,53ммоль) додавали до розчину 4-(4-фтор-2-метиліндол-5-ілокси)-7-гідрокси-6-метоксихіназоліну (1г, 2,95ммоль), трифенілфосфіну (1,15г, 4,42ммоль) і 3-бром-1-пропанолу (293мкл, 3,24ммоль) у метиленхлориді (25мл). Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж 1 години й залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії, елюючи сумішами зростаючої полярності метиленхлориду й метанолу. Фракції, які містять очікуваний продукт, об'єднували й випарювали. Залишок розтирали в порошок у діетиловому ефірі й тверду речовину фільтрували, промивали діетиловим ефіром і випарювали, одержуючи 7-(3-бромпропокси)-4-(4-фтор-2-метиліндол-5-ілокси)-6-метоксихіназолін (1,35г, 100%).

^1H ЯМР спектр: (DMCOd_6) 2,4 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 3,75 (dd, 2H), 4,05 (s, 3H), 4,35 (dd, 2H), 6,25 (s, 1H), 7,0 (dd, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,0 (brs, 1H)

MS-ESI: 460-462 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Альтернативно 7-[3-(4-ацетилпіперазин-1-іл)пропокси]-4-[(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси]-6-метоксихіназолін може бути отриманий у такий спосіб:



4-[(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси]-7-гідрокси-6-метоксихіназолін (14г, 41,3ммоль), (отриманий, як описано для вихідної речовини в цьому прикладі вище), 3-(4-ацетилпіперазин-1-іл)пропан-1-ол (9,2г, 49,5ммоль) і трифенілфосфін (12,9г, 49,5ммоль) перемішували разом у метиленхлориді (210мл). Діізопропілазодикарбоксилат (9,75мл, 49,5ммоль) додавали по краплях і льодяно-водну баню застосовували для підтримання температури реакційної суміші між 15 й 18°C. Після закінчення додавання реакційну суміш залишали нагрітисся до температури навколишнього середовища й перемішували впродовж 3 годин. Суміш фільтрували й концентрували при зниженому тиску й отримане в'язке масло розчиняли в ацетоні (280мл) і перемішували впродовж 45 хвилин. Отриману в такий спосіб тверду речовину відфільтровували й висушували у вакуумі. Тверду речовину очищали за допомогою хроматографії, елюючи метиленхлоридом/метанолом (насиченого аміаком) (96/4), одержуючи 7-[3-(4-ацетилпіперазин-1-іл)пропокси]-4-[(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси]-6-метоксихіназолін (12,5г, 60%) у вигляді білої твердої речовини. Дані MS й ЯМР наведені вище.

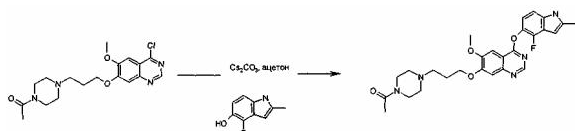
Вихідну речовину одержували в такий спосіб:

1-Ацетилпіперазин (15,0г, 117ммоль) розчиняли в ацетонітрилі (200мл) і додавали карбонат калію (40,4г, 293ммоль), потім 3-бром-1-пропанол (10,6мл, 117ммоль). Суміш нагрівали із зворотним холодильником впродовж 2,5 годин, охолоджували, фільтрували й концентрували при зниженому тиску. Отримане в'язке масло охолоджували на льоді впродовж 3 годин і кристалічний продукт, утворений таким чином, суспендували в діетиловому ефірі й відфільтровували. Гігроскопічну тверду речовину висушували у вакуумі (P_2O_5) всю ніч, одержуючи 3-(4-ацетилпіперазин-1-іл)пропан-1-ол (17,3г, 90%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

^1H ЯМР спектр: (CDCl_3) 1,75 (m, 2H); 2,08 (s, 3H); 2,51 (m, 4H); 2,65 (t, 2H); 3,47 (br t, 2H); 3,64 (br t, 2H); 3,82 (t, 2H)

MS-ESI: 187 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Альтернативно 7-[3-(4-ацетилпіперазин-1-іл)пропокси]-4-[(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси]-6-метоксихіназолін може бути отриманий у такий спосіб:



Суміш 7-[3-(4-ацетилпіперазин-1-іл)пропокси]-4-хлор-6-метоксизіназоліну (20,0г, 52,3ммоль), 4-фтор-5-гідрокси-2-метиліндолу (10,5г, 63,3ммоль), (отриманого, як описано для вихідної речовини в прикладі 1), і карбонату цезію (34,4г, 106ммоль) в ацетоні (500мл) нагрівали із зворотним холодильником впродовж 4 годин. Суміш охолоджували й залишали відстоюватися всю ніч. Суміш фільтрували й тверду речовину суспендували у воді й повторно фільтрували й висушували у вакуумі. Тверду речовину очищали за допомогою колонкової хроматографії, елюючи метиленхлоридом/метанолом (насиченим аміаком) (95/5), одержуючи 7-[3-(4-ацетилпіперазин-1-іл)пропокси]-4-[(4-фтор-2-метил-1Н-індол-5-іл)окси]-6-метоксизіназолін (20,4г, 77%) у вигляді білої твердої речовини. Дані MS й ЯМР наведені вище.

Вихідну речовину одержували в такий спосіб:

4-Хлор-7-гідрокси-6-метоксизіназолін (3г, 14,2ммоль), (отриманий, як описано для вихідної речовини в прикладі 4), 3-(4-ацетилпіперазин-1-іл)пропан-1-ол (3,2г, 17,1ммоль), (отриманий, як описано для вихідної речовини в цьому прикладі вище), і трифенілфосфін (4,5г, 17,1ммоль) перемішували разом у дихлорметані (140мл). Діізопропілазодикарбоксилат (3,4мл, 17,1ммоль) додавали по краплях і льодяно-водну баню використовували для підтримання температури реакційної суміші нижче 10°C. Після додавання реакційну суміш залишали нагрітися до температури навколишнього середовища й перемішували всю ніч. Суміш концентрували при зниженому тиску. При колонковій хроматографії залишку (2:1 ізо-гексан:етилацетат, потім 3%-5% метанол/дихлорметан) одержували 7-[3-(4-ацетилпіперазин-1-іл)пропокси]-4-хлор-6-метоксизіназолін (3,96г, 74%) у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР спектр: (DMCOd₆) 1,98 (m, 5H); 2,34 (m, 2H); 2,40 (m, 2H); 2,46 (t, 2H); 3,43 (m, 4H); 4,01 (s, 3H); 4,29 (t, 2H); 7,40 (s, 1H); 7,46 (s, 1H); 8,87 (s, 1H)

MS-ESI 379,1 й 381,1 [M]⁺

Альтернативно 7-[3-(4-ацетилпіперазин-1-іл)пропокси]-4-[(4-фтор-2-метил-1Н-індол-5-іл)окси]-6-метоксизіназолін може бути отриманий у такий спосіб:



4-[(4-Фтор-2-метил-1Н-індол-5-іл)окси]-7-гідрокси-6-метоксизіназолін (250мг, 0,74ммоль), (отриманий, як описано для вихідної речовини в цьому прикладі вище), і карбонат калію (112мг, 0,81ммоль) перемішували разом в N-метилпіролідіні (3мл). Додавали 1-ацетил-4-(3-

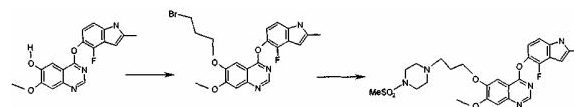
хлорпропокси)піперазин (166мг, 0,81ммоль) в N-метилпіролідіні (1мл) і суміш нагрівали при 90°C протягом 3 годин. Суміш охолоджували, фільтрували й концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії, елюючи метиленхлоридом/метанолом (насиченим аміаком) (97/3), одержуючи 7-[3-(4-ацетилпіперазин-1-іл)пропокси]-4-[(4-фтор-2-метил-1Н-індол-5-іл)окси]-6-метоксизіназолін (268мг, 71%) у вигляді білої твердої речовини. Дані MS й ЯМР наведені вище.

Вихідну речовину одержували в такий спосіб:

Суміш 1-ацетилпіперазину (1,0г, 7,8ммоль), 1-бром-3-хлорпропану (772мкл, 7,8ммоль) і карбонату калію (2,7г, 19,5ммоль) в ацетонітрилі (150мл) нагрівали із зворотним холодильником протягом 2 годин. Суміш охолоджували, фільтрували й концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії, елюючи метиленхлоридом/метанолом (98/2), одержуючи 1-ацетил-4-(3-хлорпропокси)піперазин (656мг, 41%) у вигляді безбарвного масла.

¹H ЯМР спектр: (CDCl₃) 1,95 (m, 2H); 2,08 (s, 3H); 2,42 (m, 4H); 2,51 (t, 2H); 3,46 (t, 2H); 3,61 (t, 4H)

Приклад 8



Розчин 6-(3-бромпропокси)-4-(4-фтор-2-метиліндол-5-ілокси)-7-метоксизіназоліну (0,3г, 0,652ммоль) і 1-(метилсульфоніл)піперазину (0,322г, 1,95ммоль), (отриманого, як описано для вихідної речовини в прикладі 2), у ДМФА (4мл) перемішували при 80°C впродовж 2,5 годин. Леткі компоненти видаляли у вакуумі й залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії, елюючи сумішами зростаючої полярності метиленхлориду й метанолу. Фракції, які містять очікуваний продукт, об'єднували й випарювали. Залишок розтирали в порошок у діетиловому ефірі й отриману тверду речовину фільтрували, промивали діетиловим ефіром і висушували у вакуумі, одержуючи 4-(4-фтор-2-метиліндол-5-ілокси)-7-метокси-6-(3-(4-метилсульфонілпіперазин-1-іл)пропокси)зіназолін (0,08г, 23%).

¹H ЯМР спектр: (DMCOd₆ й CF₃COOD) 2,3 (m, 2H); 2,4 (s, 3H); 3,0 (s, 3H); 3,1-3,3 (m, 4H); 3,4 (dd, 2H); 3,7 (d, 2H); 3,8 (d, 2H); 4,1 (s, 3H); 4,4 (dd, 2H); 6,25 (s, 0,2H, частково обмінюваний); 7,0 (dd, 1H); 7,2 (d, 1H); 7,55 (s, 1H); 7,82 (s, 1H); 9,1 (s, 1H)

MS-ESI- 544 [M+]⁺

Вихідну речовину одержували в такий спосіб:

Діетилазодикарбоксилат (0,847г, 4,86ммоль) додавали до розчину 4-(4-фтор-2-метиліндол-5-ілокси)-6-гідрокси-7-метоксизіназоліну (1,5г, 4,42ммоль), (отриманого, як описано для вихідної речовини в прикладі 1), трифенілфосфіну (1,74г, 6,63ммоль) і 3-бром-1-пропанолу (0,923г,

6,63ммоль) у метиленхлориді. Після перемішування впродовж 1 години при температурі навколишнього середовища, додавали трифенілфосфін (1,16г) і ДЕАД (0,770г). Після перемішування впродовж 30 хвилин леткі компоненти видаляли у вакуумі й залишок очищали колонковою хроматографією, елюючи сумішами зростаючої полярності метиленхлориду й етилацетату, одержуючи 6-(3-бромпропокси)-4-(4-фтор-2-метиліндол-5-ілокси)-7-метоксихіназолін (1,5г, 73%).

^1H ЯМР спектр: (DMCOd_6) 2,4 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 3,75 (dd, 2H), 4,05 (s, 3H), 4,32 (dd, 2H), 6,25 (s, 1H), 7,02 (dd, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,7 (s, 1H) 8,55 (s, 1H)

MS-ESI: 460-462 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 9

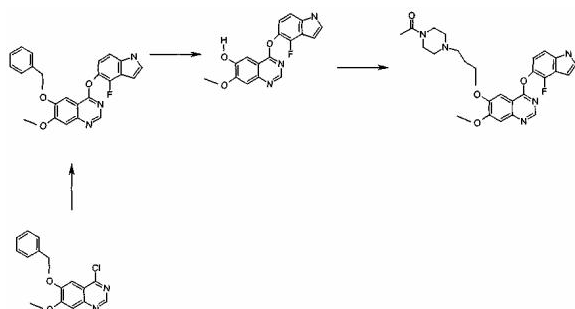


Використовуючи методику, аналогічну до методики одержання, описаної в прикладі 8, 7-(3-бромпропокси)-4-(4-фтор-2-метиліндол-5-ілокси)-6-метоксихіназолін (0,25г, 0,54ммоль), (отриманий, як описано для вихідної речовини в прикладі 7), піддавали реакції з 1-метилсульфонілпіперазином (0,268г, 1,63ммоль), (отриманим, як описано для вихідної речовини в прикладі 2), у ДМФА, одержуючи 4-(4-фтор-2-метиліндол-5-ілокси)-6-метокси-7-(3-(4-метилсульфонілпіперазин-1-іл)пропокси)хіназолін (0,14г, 47%).

^1H ЯМР спектр: (DMCOd_6 , CF_3COOD) 2,35 (m, 2H), 2,4 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,1-3,3 (m, 4H), 3,4 (dd, 2H), 3,7 (d, 2H), 3,8 (d, 2H), 4,08 (s, 3H), 4,4 (dd, 2H), 6,25 (s, 0,2H, частково обмінюваний), 7,0 (dd, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 9,1 (s, 1H)

MS-ESI: 544 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 10



Діетилазодикарбоксилат (117мкл, 0,738ммоль) по краплях додавали до розчину 4-(4-фторіндол-5-ілокси)-6-гідрокси-7-метоксихіназоліну (0,2г, 0,615ммоль), трифенілфосфіну (0,242г, 0,92ммоль) і 3-(4-ацетилпіперазин-1-іл)пропан-1-олу (0,137г, 0,738ммоль), (отриманого, як описано для вихідної речовини в прикладі 1 або прикладі 7), в метиленхлориді (5мл). Після перемішування при температурі навколишнього середовища впродовж 1 години, додавали трифенілфосфін

(0,032г), 3-(4-ацетилпіперазин-1-іл)пропан-1-ол (0,022г) і діетилазодикарбоксилат (20мкл). Суміш перемішували впродовж 1 години при температурі навколишнього середовища й випарювали у вакуумі. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії, елюючи сумішами зростаючої полярності метиленхлориду й етилацетату, потім метиленхлориду й метанолу. Фракції, які містять очікуваний продукт, об'єднували й випарювали. Залишок повторно очищали препаративною РХ/МС, елюючи сумішами зростаючої полярності ацетонітрилу й води (що містить 1% оцтову кислоту). Фракції, які містять очікуваний продукт, об'єднували й випарювали. Залишок розтирали в порошок у діетиловому ефірі й пентані й залишок фільтрували, промивали діетиловим ефіром і висушували у вакуумі, одержуючи 6-(3-(4-ацетилпіперазин-1-іл)пропокси)-4-(4-фторіндол-5-ілокси)-7-метоксихіназолін (0,057г, 19%).

^1H ЯМР спектр: (DMCOd_6 , CF_3COOD) 2,05 (s, 3H), 2,3 (m, 2H), 2,9-3,1 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 3,35 (dd, 2H), 3,45 (m, 1H), 3,6 (d, 2H), 4,05 (m, 1H), 4,1 (s, 3H), 4,4 (dd, 2H), 4,5 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 9,12 (s, 1H)

MS-ESI: 494 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Вихідну речовину одержували в такий спосіб:

Суміш 6-бензилокси-4-хлор-7-метоксихіназоліну (0,88г, 2,9ммоль), [EP1153920 приклади одержання 28-30], 4-фтор-5-гідроксіндолу (0,53г, 3,5ммоль) і карбонату калію (0,607г, 4,39ммоль) у ДМФА (18мл) перемішували при 95°C впродовж 2 годин. Після охолодження суміш фільтрували й леткі компоненти видаляли у вакуумі. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії, елюючи сумішами зростаючої полярності метиленхлориду й етилацетату, одержуючи 6-бензилокси-4-(4-фторіндол-5-ілокси)-7-метоксихіназолін (0,8г, 67%).

^1H ЯМР спектр: (DMCOd_6) 4,05 (s, 3H), 5,35 (s, 2H), 6,6 (s, 1H), 7,1 (dd, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,35-7,5 (m, 5H), 7,55 (d, 2H), 7,8 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 11,5 (brs, 1H)

MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ 416$

6-Бензилокси-4-(4-фторіндол-5-ілокси)-7-метоксихіназолін (0,75г, 1,8ммоль), форміат амонію (1,14г, 18ммоль) і 10% паладій на вугіллі (115 мг) у ДМФА (8мл), який містить воду (1,5мл), перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж 2,5 годин. Суміш фільтрували через діатомову землю й фільтрат випарювали. Залишок розтирали в порошок у діетиловому ефірі, фільтрували, промивали водою, потім діетиловим ефіром і висушували всю ніч над P_2O_5 , одержуючи 4-(4-фторіндол-5-ілокси)-6-гідрокси-7-метоксихіназолін (0,471г, 80%).

^1H ЯМР спектр: (DMCOd_6) 4,02 (s, 3H), 6,55 (s, 1H), 7,1 (dd, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,5 (dd, 1H), 7,6 (s, 1H), 8,48 (s, 1H)

MS-ESI: 326 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Суміш 2-фтору-4-нітрофенолу (15г, 95,5ммоль) і бензилброміду (18г, 105ммоль) в ацетоні (125мл), який містить карбонат калію

(26,5г, 190ммоль), нагрівали із зворотним холодильником впродовж 2 годин. Леткі компоненти видаляли й залишок розподіляли між 2н. соляною кислотою й етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, промивали водою, соляним розчином, висушували (MgSO_4) і леткі компоненти видаляли у вакуумі. Тверду речовину розтирали в порошок з петролейним ефіром, одержуючи 2-фтор-4-нітро-бензилоксібенол (23г, 97%).

^1H ЯМР спектр: (CDCl_3) 5,3 (s, 2H); 7,1 (t, 1H); 7,35-7,55 (m, 5H); 8,0 (m, 2H)

До розчину трет-бутоксиду калію (1,72г, 15,4ммоль) у ДМФА (15мл), охолоджену при -30°C , додавали по краплях розчин 2-фтор-4-нітро-бензилоксібенолу (1,73г, 7ммоль) і 4-хлорфеноксіацетонітрилу (1,29г, 7,7ммоль), підтримуючи в цей час температуру нижче -25°C . Після завершення додавання суміш перемішували впродовж 30 хвилин при -20°C і потім вливали в суміш холодної 1н. соляної кислоти й ефіру. Органічний шар відокремлювали, промивали 1н. гідроксидом натрію, потім водою, соляним розчином, висушували (MgSO_4). Леткі компоненти видаляли у вакуумі й залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії, елюючи метиленхлоридом/петролейним ефіром (3/1), одержуючи суміш 3-ціанометил-2-фтор-4-нітробензилоксібенолу й 5-ціанометил-2-фтор-4-нітробензилоксібенолу (1,2г, 60%).

^1H ЯМР спектр: (DMCOd_6) 4,22 (s, 2H, 3-ціанометильний ізомер); 4,3 (s, 2H, 5-ціанометильний ізомер); 5,32 (s, 2H, 5-ціанометильний ізомер); 5,36 (s, 2H, 3-ціанометильний ізомер); 7,3-7,7 (m, 6H); 8,1 (d, 1H, 3-ціанометильний ізомер); 8,2 (d, 1H, 5-ціанометильний ізомер)

Розчин суміші 3-ціанометил-2-фтор-4-нітробензилоксібенолу й 5-ціанометил-2-фтор-4-нітробензилоксібенолу (23г, 80,4ммоль) в етанолі (220мл) і оцтовій кислоті (30мл), що містить 10% паладій на вугіллі (600мг), гідрували під тиском 3 атмосфери, доти, поки не припинялося поглинання водню. Суміш фільтрували й фільтрат випарювали у вакуумі. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії, використовуючи устаткування Prochrom®, елюючи метиленхлоридом/петролейним ефіром (20/80), одержуючи 4-фтор-5-гідроксііндол (2,48г) і 6-фтор-5-гідроксііндол (3,5г).

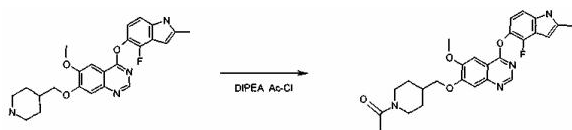
4-фтор-5-гідроксііндол:

^1H ЯМР спектр: (DMCOd_6) 6,32 (s, 1H); 6,75 (dd, 1H); 7,0 (d, 1H); 7,28 (dd, 1H); 8,8 (brs, 1H); 11,05 (brs, 1H)

6-фтор-5-гідроксііндол:

^1H ЯМР спектр: (DMCOd_6) 6,25 (s, 1H); 7,0 (d, 1H); 7,12 (d, 1H); 7,2 (dd, 1H); 9,0 (brs, 1H)

Приклад 11



4-[(4-Фтор-2-метил-1Н-індол-5-іл)окси]-6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)хіназолін (150мг, 0,34ммоль) суспендували в метиленхлориді (5мл), і додавали діізопропілетиламін (72мкл, 0,41ммоль) і ацетилхлорид (29мкл, 0,41ммоль). Суміш перемішували протягом півгодини при температурі навколишнього середовища, промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію, висушували (MgSO_4) і концентрували при зниженому тиску. Тверду речовину суспендували в метанолі й відфільтровували, одержуючи 7-[(1-ацетилпіперидин-4-іл)метокси]-4-[(4-фтор-2-метил-1Н-індол-5-іл)окси]-6-метоксихіназолін (117мг, 71%).

MS-ESI: 479,5 $[\text{MH}]^+$

^1H ЯМР спектр: (DMCOd_6) 1,22 (m, 2H); 1,83 (m, 2H); 1,99 (s, 3H); 2,13 (m, 1H); 2,40 (s, 3H); 2,58 (m, 1H); 3,06 (m, 1H); 3,85 (m, 1H); 3,98 (s, 3H); 4,08 (d, 2H); 4,40 (m, 1H); 6,22 (s, 1H); 6,96 (t, 1H); 7,14 (d, 1H); 7,38 (s, 1H); 7,59 (s, 1H); 8,48 (s, 1H); 11,29 (brs, 1H)

Вихідну речовину одержували в такий спосіб:

Поки температуру підтримували в інтервалі $0-5^\circ\text{C}$, розчин ди-трет-бутил дикарбонату (41,7г, 0,19ммоль) в етилацетаті (75мл) додавали порціями до розчину етил 4-піперидинкарбоксилату (30г, 0,19ммоль) в етилацетаті (150мл), охолоджену при 5°C . Після перемішування впродовж 48 годин при температурі навколишнього середовища суміш вливали у воду (300мл). Органічний шар відокремлювали, промивали послідовно водою (200мл), 0,1н. водною соляною кислотою (200мл), насиченим гідрокарбонатом натрію (200мл) і соляним розчином (200мл), висушували (MgSO_4) і випарювали, одержуючи етил 4-(1-(трет-бутоксикарбоніл)піперидин)карбоксилат (48г, 98%).

^1H ЯМР спектр: (CDCl_3) 1,25 (t, 3H); 1,45 (s, 9H); 1,55-1,70 (m, 2H); 1,8-2,0 (d, 2H); 2,35-2,5 (m, 1H); 2,7-2,95 (t, 2H); 3,9-4,1 (brs, 2H); 4,15 (q, 2H)

Розчин 1М літійалюмінійгідриду в ТГФ (133мл, 0,133ммоль) додавали порціями до розчину етил 4-(1-(трет-бутоксикарбоніл)піперидин)карбоксилату (48г, 0,19ммоль) у безводному ТГФ (180мл), охолоджену до 0°C . Після перемішування при 0°C впродовж 2 годин, додавали воду (30мл), потім 2н. гідроксид натрію (10мл). Осад видаляли шляхом фільтрації через діатомову землю й промивали етилацетатом. Фільтрат промивали водою, соляним розчином, висушували (MgSO_4) і випарювали, одержуючи 1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-гідроксиметилпіперидин (36,3г, 89%).

MS(EI): 215 $[\text{M}]^+$

^1H ЯМР спектр: (CDCl_3) 1,05-1,2 (m, 2H); 1,35-1,55 (m, 10H); 1,6-1,8 (m, 2H); 2,6-2,8 (t, 2H); 3,4-3,6 (t, 2H); 4,0-4,2 (br s, 2H)

Діізопропілазодикарбоксилат (139мкл, 0,71ммоль) додавали до суміші 4-(4-фтор-2-метиліндол-5-ілокси)-7-гідрокси-6-метоксихіназоліну (200мг, 0,59ммоль), (отриманого, як описано для вихідної речовини в прикладі 7), трифенілфосфіну (186мг, 0,71ммоль) і 1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-гідроксиметилпіперидину, (також відомого як трет-бутил 4-(гідроксиметил)піперидин-і-карбоксилат),

(152мг, 0,71ммоль) у метиленхлориді (3мл), охолоджували в льодяно-водній бані. Суміш залишали нагрітися до температури навколишнього середовища й перемішували всю ніч. Суміш концентрували при зниженому тиску й залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії, елюючи 1% метанолом/метиленхлоридом й 0,1% триетиламіном, одержуючи трет-бутил 4-[(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси]-6-метоксихіназолін-7-ілокси)метил]піперидин-1-карбоксилат (293мг, який містить 13,5мол % оксиду трифенілфосфіну, 86%).

MS-ESI: 537,6 [MH]⁺

¹H ЯМР спектр: (DMCOd₆) 1,22 (m, 2H); 1,39 (s, 9H); 1,78 (m, 2H); 2,04 (m, 1H); 2,40 (s, 3H); 2,76 (m, 2H); 3,97 (m, 5H); 4,07 (d, 2H); 6,22 (s, 1H); 6,96 (t, 1H); 7,14 (d, 2H); 7,37 (s, 1H); 7,69 [m, 3,3H (1H+Ph₃PO)]; 8,47 (s, 1H); 11,29 (br s, 1H)

трет-Бутил 4-[(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси]-6-метоксихіназолін-7-ілокси)метил]піперидин-1-карбоксилат [285мг (що містить 13,5% оксиду трифенілфосфіну), 0,49ммоль] розчиняли в 4М хлористому водні в діоксані (5мл) й перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж 3 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску й тверду речовину суспендували в метиленхлориді й відфільтровували. Тверду речовину розчиняли в метанолі й абсорбували на колонці Isolute SCX, яку промивали метанолом і потім продукт елюювали 7н. аміаком у метанолі. При концентруванні фракцій одержували 4-[(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси]-6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)хіназолін (185мг, 86%).

MS-ESI: 437,5 [MH]⁺

¹H ЯМР спектр: (CDCl₃) 1,34 (m, 2H); 1,85-2,20 (m, 3H); 2,45 (s, 3H); 2,68 (m, 2H); 3,15 (m, 2H); 4,05 (m, 5H); 6,32 (s, 1H); 6,97 (t, 1H); 7,11 (d, 1H); 7,30 (s, 1H); 7,63 (s, 1H); 8,58 (s, 1H); 9,08 (br s, 1H)

Приклад 12



Використовуючи методику, аналогічну до методики одержання, описаної в прикладі 11, 4-[(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси]-6-метокси-7-[(2S)-піролідін-2-ілметокси]хіназолін (120мг, 0,28ммоль) піддавали реакції з ацетилхлоридом (24мкл, 0,34ммоль). Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії, елюючи метанолом/метиленхлоридом (2/98), одержуючи 7-[(2S)-1-ацетилпіролідін-2-ілметокси]-4-[(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси]-6-метоксихіназолін (76мг, 58%).

MS-ESI: 465,6 [MH]⁺

¹H ЯМР спектр: (100°C, DMCOd₆) 2,02 (m, 7H); 2,41 (s, 3H); 3,50 (m, 2H); 4,00 (s, 3H); 4,29 (m, 3H); 6,22 (s, 1H); 6,95 (t, 1H); 7,14 (d, 1H); 7,43 (s, 1H); 7,63 (s, 1H); 8,47 (s, 1H); 11,02 (brs, 1H)

Вихідну речовину одержували в такий спосіб:

Використовуючи методику, аналогічну до описаної для одержання вихідної речовини в прикладі 11, трет-бутил (2S)-2-(гідроксиметил)піролідін-1-карбоксилат (142мг, 0,71ммоль) піддавали реакції з 4-[(4-фтор-2-метиліндол-5-ілокси)-7-гідрокси-6-метоксихіназоліном (200мг, 0,59ммоль), (отриманого, як описано для вихідної речовини в прикладі 7), і продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії, елюючи метанолом/метиленхлоридом (1/9), який містить 0,1% триетиламін, одержуючи трет-бутил (2S)-2-[(4-[(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси]-6-метоксихіназолін-7-ілокси)метил]піролідін-1-карбоксилат (178мг, 58%).

MS-ESI: 523,3 [MH]⁺

¹H ЯМР спектр: (DMCOd₆) 1,40 (s, 9H); 1,80 (m, 1H); 1,98 (m, 3H); 2,40 (s, 3H); 3,98 (s, 3H); 4,19 (m, 3H); 6,22 (s, 1H); 6,97 (t, 1H); 7,14 (d, 1H); 7,43 (br s, 1H); 7,59 (s, 1H); 8,48 (s, 1H); 11,29 (brs, 1H)

Використовуючи методику, аналогічну до описаної для одержання вихідної речовини в прикладі 11, трет-бутил (2S)-2-[(4-[(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси]-6-метоксихіназолін-7-ілокси)метил]піролідін-1-карбоксилат (170мг, 0,33ммоль) піддавали реакції із хлористим воднем у діоксані. Тверду речовину розчиняли в метанолі й абсорбували на колонці Isolute SCX, яку промивали метанолом і потім продукт елюювали 7н. аміаком у метанолі, одержуючи 4-[(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси]-6-метокси-7-[(2S)-піролідін-2-ілметокси]хіназолін (128мг, 93%).

MS-ESI: 423,5 [MH]⁺

¹H ЯМР спектр: (DMCOd₆) 1,53 (m, 1H); 1,71 (m, 2H); 1,88 (m, 1H); 2,40 (s, 3H); 2,84 (m, 2H); 3,52 (m, 1H); 3,98 (s, 3H); 4,04 (d, 2H); 6,22 (s, 1H); 6,97 (t, 1H); 7,14 (d, 1H); 7,37 (s, 1H); 7,59 (s, 1H); 8,47 (s, 1H); 11,30 (brs, 1H)

Приклад 13



Використовуючи методику, аналогічну до методики одержання, описаної в прикладі 11, 4-[(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси]-6-метокси-7-[(2R)-піролідін-2-ілметокси]хіназолін (160мг, 0,38ммоль) піддавали реакції з ацетилхлоридом (32мкл, 0,46ммоль). Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії, елюючи метанолом/метиленхлоридом (2/98), одержуючи 7-[(2R)-1-ацетилпіролідін-2-ілметокси]-4-[(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси]-6-метоксихіназолін (82мг, 46%).

MS-ESI: 465,6 [MH]⁺

¹H ЯМР спектр: (100°C, DMCOd₆) 2,02 (m, 7H); 2,41 (s, 3H); 3,50 (m, 2H); 4,00 (s, 3H); 4,29 (m, 3H); 6,22 (s, 1H); 6,95 (t, 1H); 7,14 (d, 1H); 7,43 (s, 1H); 7,63 (s, 1H); 8,47 (s, 1H); 11,02 (brs, 1H)

Вихідну речовину одержували в такий спосіб:

Використовуючи методику, аналогічну до описаної для одержання вихідної речовини в

прикладі 11, трет-бутил (2R)-2-(гідроксиметил)піролідін-1-карбоксилат (1,48г, 7,37ммоль) піддавали реакції з 4-(4-фтор-2-метиліндол-5-ілокси)-7-гідрокси-6-метоксизіназоліном (1,0г, 2,95ммоль), (отриманим, як описано для вихідної речовини в прикладі 7), і продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії, елюючи метанолом/метиленхлоридом (1/9), який містить 0,1% триетиламін, одержуючи трет-бутил (2R)-2-[[4-[(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси]-6-метоксизіназолін-7-ілокси]метил]піролідін-1-карбоксилат (970мг, 62%).

MS-ESI: 523,3 [M]⁺

¹H ЯМР спектр: (DMSO-d₆) 1,40 (s, 9H); 1,80 (m, 1H); 1,98 (m, 3H); 2,40 (s, 3H); 3,98 (s, 3H); 4,19 (m, 3H); 6,22 (s, 1H); 6,97 (t, 1H); 7,14 (d, 1H); 7,43 (br s, 1H); 7,59 (s, 1H); 8,48 (s, 1H); 11,29 (brs, 1H)

Використовуючи методику, аналогічну до описаної для одержання вихідної речовини в прикладі 11, трет-бутил (2R)-2-[[4-[(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси]-6-метоксизіназолін-7-ілокси]метил]піролідін-1-карбоксилат (960мг, 1,84ммоль) піддавали реакції із хлористим воднем у діоксані. Тверду речовину розчиняли в метанолі й абсорбували на колонці Isolute SCX, яку промивали метанолом і потім продукт елюювали 7н. аміаком у метанолі, одержуючи 4-[[4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси]-6-метокси-7-[(2R)-піролідін-2-ілметокси]зіназолін (480мг, 62%).

MS-ESI: 423,5 [M]⁺

¹H ЯМР спектр: (DMSO-d₆) 1,53 (m, 1H); 1,71 (m, 2H); 1,88 (m, 1H); 2,40 (s, 3H); 2,84 (m, 2H); 3,52 (m, 1H); 3,98 (s, 3H); 4,04 (d, 2H); 6,22 (s, 1H); 6,97 (t, 1H); 7,14 (d, 1H); 7,37 (s, 1H); 7,59 (s, 1H); 8,47 (s, 1H); 11,30 (brs, 1H)

Приклад 14

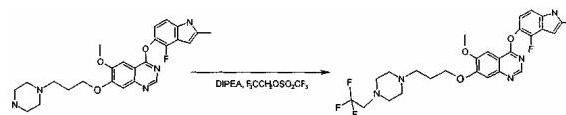


4-[[4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси]-6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)хіназолін (180мг, 0,41ммоль), (отриманий, як описано для вихідної речовини в прикладі 11), суспендували в тетрагідрофурані (15мл), і додавали діізопропілетиламін (108мкл, 0,45ммоль) і 2,2,2-трифторетилтрифторметансульфонат (98мг, 0,62ммоль). Суміш нагрівали із зворотним холодильником впродовж 1,5 годин. Додавали діізопропілетиламін (36мкл, 0,21ммоль) і 2,2,2-трифторетилтрифторметансульфонат (45мг, 0,21ммоль) і суміш нагрівали із зворотним холодильником додатково впродовж 2 годин. Суміш концентрували при зниженому тиску й при колонковій хроматографії залишку, елюючи 1% метанолом/метиленхлоридом, одержували клейку тверду речовину. її розтирали в порошок з діетиловим ефіром і фільтрували, одержуючи 4-[[4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси]-6-метокси-7-[[1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-ілметокси]хіназолін (93мг, 44%).

MS-ESI: 519,1 [M]⁺

¹H ЯМР спектр: (DMSO-d₆) 1,40 (m, 2H); 1,80 (m, 3H); 2,36 (m, 5H); 2,95 (br d, 2H); 3,14 (m, 2H); 3,98 (s, 3H); 4,06 (d, 2H); 6,22 (s, 1H); 6,96 (t, 1H); 7,14 (d, 1H); 7,36 (s, 1H); 7,58 (s, 1H); 8,48 (s, 1H); 11,29 (brs, 1H)

Приклад 15



Використовуючи методику, аналогічну до методики одержання, описаної в прикладі 14, 4-[[4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси]-6-метокси-7-(3-піперазин-1-ілпропокси)хіназолін (250мг, 0,54ммоль) піддавали реакції з 2,2,2-трифторетилтрифторметансульфонатом (128мг, 0,59ммоль) і очищали за допомогою колонкової хроматографії, елюючи 5% метанолом/метиленхлоридом, одержуючи клейку тверду речовину. Клейку тверду речовину розчиняли в метанолі й абсорбували на колонці Isolute SCX. Колонкові промивали метанолом й елюювали 7н. аміаком у метанолі. Продукт розтирали в порошок в ефірі/ізогексані й фільтрували, одержуючи 4-[[4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси]-6-метокси-7-[3-[[4-(2,2,2-трифторетил)піперазин-1-іл]пропокси]хіназолін (130мг, 44%).

MS-ESI: 548,6 [M]⁺

¹H ЯМР спектр: (DMSO-d₆) 1,95 (m, 2H); 2,40 (m, 9H); 2,62 (m, 4H); 3,12 (q, 2H); 3,97 (s, 3H); 4,22 (t, 2H); 6,22 (s, 1H); 6,96 (t, 1H); 7,14 (d, 1H); 7,36 (s, 1H); 7,58 (s, 1H); 8,47 (s, 1H); 11,29 (brs, 1H)

Вихідну речовину одержували в такий спосіб:

Суміш 1-трет-бутоксикарбонілпіперазину (1,0г, 5,37ммоль), 3-бром-1-пропанолу (0,49мл, 5,37ммоль) і карбонату калію (1,86г, 13,4ммоль) нагрівали із зворотним холодильником в ацетонітрилі (10мл) впродовж 1,5 годин. Суміш концентрували при зниженому тиску й при колонковій хроматографії залишку, елюючи 2% метанолом/метиленхлоридом, одержуючи 1-трет-бутоксикарбоніл-4-(3-гідроксипропіл)піперазин (1,2г, 91%).

¹H ЯМР спектр: (CDCl₃) 1,46 (s, 9H); 1,74 (m, 2H); 2,46 (m, 4H); 2,61 (t, 2H); 3,43 (m, 4H); 3,80 (t, 2H)

Використовуючи методику, аналогічну до описаної для одержання вихідної речовини в прикладі 11, 1-трет-бутоксикарбоніл-4-(3-гідроксипропіл)піперазин (432мг, 1,77ммоль) піддавали реакції з 4-[[4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси]-7-гідрокси-6-метоксизіназоліном (500мг, 1,47ммоль), (отриманого, як описано для вихідної речовини в прикладі 7). Продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії, елюючи 2%-5% метанолом/метиленхлоридом, одержуючи трет-бутил 4-[3-[[4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси]-6-метоксизіназолін-7-ілокси]пропіл]піперазин-1-карбоксилат (582мг, 70%).

PX-MS (ESI) 1,67хв., 100%, 566,7 [M]⁺

^1H ЯМР спектр: (DMSO-d_6) 1,38 (s, 9H); 1,97 (m, 2H); 2,24-2,35 (m, 6H); 2,46 (s, 3H); 3,31 (m, 4H); 3,97 (s, 3H); 4,24 (t, 2H); 6,22 (s, 1H); 6,96 (t, 1H); 7,14 (d, 1H); 7,37 (s, 1H); 7,58 (s, 1H); 8,48 (s, 1H); 11,29 (brs, 1H)

Використовуючи методику, аналогічну до описаної для одержання вихідної речовини в прикладі 11, трет-бутил 4-[3-(4-[(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси]-6-метоксихіназолін-7-ілокси)пропіл]піперазин-1-карбоксилат піддавали реакції із хлористим воднем у діоксані. Неочищений продукт абсорбували на колонці Isolute SCX, промивали метанолом й елюювали 7Н. аміаком у метанолі, одержуючи 4-[(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси]-6-метокси-7-(3-піперазин-1-ілпропокси)хіназолін (96%) у вигляді світло-жовтогарячої піни.

MS-ESI 466,5 $[\text{MH}]^+$

^1H ЯМР спектр: (DMSO-d_6) 1,96 (m, 2H); 2,30 (m, 4H); 2,40 (m, 5H); 2,69 (m, 4H); 3,97 (s, 3H); 4,23 (t, 2H); 6,22 (s, 1H); 6,96 (t, 1H); 7,13 (d, 1H); 7,37 (1H, s); 7,58 (s, 1H); 8,49 (s, 1H); 11,32 (brs, 1H)

Приклад 16

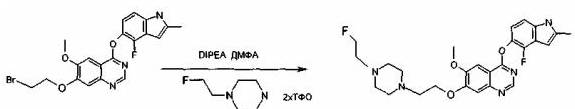


Використовуючи методику, аналогічну до методики одержання, описаної в прикладі 14, 2,2,2-трифторетилтрифторметансульфонат піддавали реакції з 4-[(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси]-6-метокси-7-(2-піперазин-1-ілетокси)хіназоліном. Продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії, елюючи 5% метанолом/метиленхлоридом, одержуючи клейку тверду речовину. Клейку тверду речовину розчиняли в метанолі й абсорбували на колонці Isolute SCX, промивали метанолом й елюювали 7Н. аміаком у метанолі. Продукт концентрували з ефіру, одержуючи 4-[(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси]-6-метокси-7-[3-(4-(2,2,2-трифторетил)піперазин-1-іл)етокси]хіназолін.

MS-ESI: 534,2 $[\text{MH}]^+$

^1H ЯМР спектр: (DMSO-d_6) 2,40 (s, 3H); 2,55 (m, 4H); 2,63 (m, 4H); 2,79 (t, 2H); 3,13 (q, 2H); 3,97 (s, 3H); 4,29 (t, 2H); 6,22 (s, 1H); 6,97 (t, 1H); 7,14 (d, 1H); 7,41 (s, 1H); 7,58 (s, 1H); 8,48 (s, 1H); 11,29 (brs, 1H)

Приклад 17



Суміш 7-(2-брометокси)-4-[(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси]-6-метоксихіназоліну (150мг, 0,36ммоль), 1-(2-фторетил)піперазинової солі дитрифтороцтової кислоти (240мг, 0,67ммоль) і діізопропілетиламіну (293мкл, 1,68ммоль) в N,N-диметилформаміді (3мл) перемішували всю ніч при температурі навколишнього середовища. Суміш розводили етилацетатом, промивали соляним розчином ($\times 2$), висушували (MgSO_4) і

концентрували при зниженому тиску. При колонковій хроматографії залишку, елюючи 4% метанолом/метиленхлоридом, одержували 7-[2-[4-(2-фторетил)піперазин-1-іл)етокси]-4-[(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси]-6-метоксихіназолін (50мг, 30%).

MS-ESI: 498,6 $[\text{MH}]^+$

^1H ЯМР спектр: (DMSO-d_6) 2,42 (s, 3H); 2,64 (t, 1H); 2,81 (t, 2H); 4,00 (s, 3H); 4,32 (t, 2H); 4,47 (t, 1H); 4,59 (t, 1H); 6,25 (s, 1H); 6,99 (t, 1H); 7,17 (d, 1H); 7,44 (s, 1H); 7,61 (s, 1H); 8,50 (s, 1H); 11,32 (brs, 1H)

Вихідну речовину одержували в такий спосіб:

Суспензію 4-[(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси]-7-гідрокси-6-метоксихіназоліну (530мг, 1,56ммоль), (отриманого, як описано для вихідної речовини в прикладі 7), у метиленхлориді (15мл) обробляли трифенілфосфіном (570мг, 2,18ммоль), 2-брометанолом (300мг, 2,40ммоль) і діізопропілазодикарбоксилатом (380мг, 1,88ммоль) і суміш перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж 2 годин. Неочищену реакційну суміш поміщали на силікагелеву колонку й елюювали, використовуючи етилацетат як елюент. Релевантні фракції об'єднували й випарювали у вакуумі, одержуючи залишок, який розтирали в порошок з ефіром, фільтрували й висушували. У такий спосіб одержували 7-(2-брометокси)-4-[(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси]-6-метоксихіназолін у вигляді білої твердої речовини (546мг, 78%).

^1H ЯМР спектр: (DMSO-d_6) 2,40 (s, 3H); 3,90 (t, 2H); 3,99 (s, 3H); 4,56 (t, 2H); 6,21 (s, 1H); 6,97 (t, 1H); 7,16 (d, 1H); 7,42 (s, 1H); 7,62 (s, 1H); 8,49 (s, 1H) і 11,29 (s, 1H)

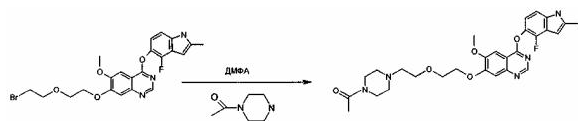
MS (ESI): 446 й 448 $[\text{MH}]^+$

Суміш 1-(трет-бутоксикарбоніл)піперазину (5г), 1-бром-2-фторетану (5,11г), карбонату калію (9,26г) і ацетонітрилу (60мл) перемішували й нагрівали до 60°C впродовж 4 годин. Реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища й фільтрували й фільтрат випарювали. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на діоксиді кремнію, використовуючи суміші зі зростаючою полярністю ізогексану й етилацетату як розчинник. У такий спосіб одержували 4-(трет-бутоксикарбоніл)-1-(2-фторетил)піперазин у вигляді твердої речовини (3,7г).

^1H ЯМР спектр: (DMSO-d_6 й $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$) 1,37 (s, 9H); 2,34-2,4 (m, 4H); 2,56 (t, 1H); 2,67 (t, 1H); 3,25-3,34 (m, 4H); 4,42 (t, 1H); 4,58 (t, 1H)

Трифтороцтову кислоту (20мл) додавали до суміші 4-(трет-бутоксикарбоніл)-1-(2-фторетил)піперазину (3,7г), триетилсилану (8мл) і метиленхлориду (100мл) і отриману суміш перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж 1,5 годин. Суміш випарювали й залишок розтирали в порошок у діетиловому ефірі. Отриману в такий спосіб тверду речовину виділяли, промивали діетиловим ефіром і висушували, одержуючи 1-(2-фторетил)піперазинову сіль трифтороцтової кислоти (6,0г) у вигляді твердої речовини.

^1H ЯМР спектр: (DMSO-d_6 й $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$) 3,0-3,31 (m, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,75 (m, 1H)
Приклад 18

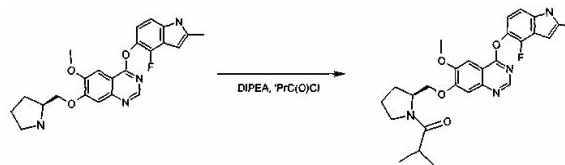


Суміш 7-[2-(2-брометокси)етокси]-6-метокси-4-(4-фтор-2-метиліндол-5-ілокси)хіназоліну (165мг, 0,38ммоль) і 1-ацетилпіперазину (129мг, 1,01ммоль) в N,N-диметилформаміді (4мл) перемішували всю ніч при температурі навколишнього середовища. Суміш розводили етилацетатом, промивали соляним розчином (x2), висушували (MgSO_4) і концентрували при зниженому тиску. При колонковій хроматографії залишку, елюючи 2% метанолом/метиленхлоридом, одержували 4-[(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси]-7-[(1-ізобутирилпіперидин-4-іл)метокси]-6-метоксихіназолін (90мг, 52%).

MS-ESI: 507,5 $[\text{MH}]^+$

^1H ЯМР спектр: (DMSO-d_6) 0,99 (d, 6H); 1,20 (m, 2H); 1,85 (brt, 2H); 2,13 (m, 1H); 2,40 (s, 3H); 2,58 (brt, 1H); 2,87 (m, 1H); 3,07 (brt, 1H); 3,98 (m, 4H); 4,08 (br d, 2H); 4,44 (brd, 1H); 6,22 (s, 1H); 6,96 (t, 1H); 7,14 (d, 1H); 7,37 (s, 1H); 7,58 (s, 1H); 8,48 (s, 1H); 11,29 (brs, 1H)

Приклад 20



Використовуючи методику, аналогічну до методики одержання, описаної в прикладі 19, 4-[(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси]-6-метокси-7-[(2S)-піролідін-2-ілметокси]хіназолін (150мг, 0,36ммоль), (отриманий, як описано для вихідної речовини в прикладі 12), піддавали реакції з ізобутирил хлоридом (45мкл, 0,43ммоль). Продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії, елюючи метанолом/метиленхлоридом (2/98), одержуючи 4-[(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси]-7-[(2S)-1-ізобутирилпіролідін-2-іл]метокси]-6-метоксихіназолін (95мг, 54%).

MS-ESI: 493,2 $[\text{MH}]^+$

^1H ЯМР спектр: (100°C, DMSO-d_6) 1,03 (m, 6H); 2,02 (m, 4H); 2,41 (s, 3H); 2,72 (m, 1H); 3,54 (m, 2H); 3,99 (s, 3H); 4,26 (m, 2H); 4,39 (m, 1H); 6,22 (s, 1H); 6,95 (t, 1H); 7,14 (d, 1H); 7,44 (s, 1H); 7,62 (s, 1H); 8,46 (s, 1H); 11,02 (brs, 1H)

Приклад 21



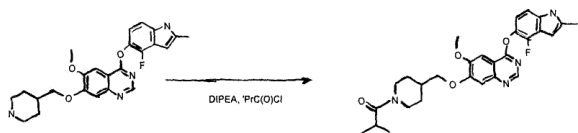
Використовуючи методику, аналогічну до методики одержання, описаної в прикладі 19, 4-[(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси]-6-метокси-7-[(2R)-піролідін-2-ілметокси]хіназолін (160мг, 0,38ммоль), (отриманий, як описано для вихідної речовини в прикладі 13), піддавали реакції з ізобутирилхлоридом (48мкл, 0,45ммоль). Продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії, елюючи метанолом/метиленхлоридом (2/98), одержуючи 4-[(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси]-

Вихідну речовину одержували в такий спосіб: Використовуючи методику, аналогічну до описаної для одержання вихідної речовини в прикладі 11, 2-(2-брометокси)етанол, (600мг, 3,54ммоль) [J. Org. Chem., 7697, 58, 1993], піддавали реакції з 4-[(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси]-7-гідрокси-6-метоксихіназоліном (1,0г, 2,95ммоль), (отриманий, як описано для вихідної речовини в прикладі 7). Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії, елюючи метанолом/метиленхлоридом (1/98, потім 2/98), одержуючи очікуваний продукт, забруднений оксидом трифенілфосфіну. Його кристалізували з метанолу, одержуючи 7-[2-(2-брометокси)етокси]-6-метокси-4-(4-фтор-2-метиліндол-5-ілокси)хіназолін (675мг, 47%).

MS-ESI: 492,4 $[\text{MH}]^+$

^1H ЯМР спектр: (DMSO-d_6) 2,40 (s, 3H); 3,63 (t, 2H); 3,85 (t, 2H); 3,90 (br t, 2H); 3,98 (s, 3H); 4,34 (br t, 2H); 6,22 (s, 1H); 6,97 (t, 1H); 7,14 (d, 1H); 7,41 (s, 1H); 7,60 (s, 1H); 8,48 (s, 1H); 11,29 (brs, 1H)

Приклад 19



Діізопропілетиламін (72мкл, 0,41ммоль) і ізобутирилхлорид (44мг, 0,41ммоль), у метиленхлориді (0,5мл) додавали до суспензії 4-[(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси]-6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)хіназоліну (150мг, 0,34ммоль), (отриманого, як описано для вихідної речовини в прикладі 11), у метиленхлориді (4мл)

7-[[[(2R)-1-ізобутирилпіролідін-2-іл]метокси]-6-метоксихіназолін (120мг, 64%).

MS-ESI: 493,2 [MH]⁺

¹H ЯМР спектр: (100°C, DMSO-d₆) 1,03 (m, 6H); 2,02 (m, 4H); 2,41 (s, 3H); 2,72 (m, 1H); 3,54 (m, 2H); 3,99 (s, 3H); 4,26 (m, 2H); 4,39 (m, 1H); 6,22 (s, 1H); 6,95 (t, 1H); 7,14 (d, 1H); 7,44 (s, 1H); 7,62 (s, 1H); 8,46 (s, 1H); 11,02 (brs, 1H)

Приклад 22

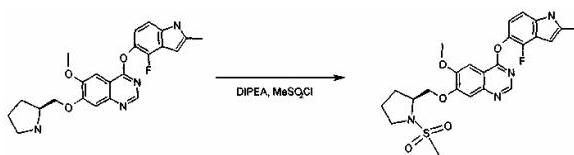


Діізопропілетиламін (72мкл, 0,41ммоль) і метансульфонілхлорид (32мкл, 0,41ммоль) додавали до суспензії 4-[(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси]-6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)хіназоліну (150мг, 0,34ммоль), (отриманого, як описано для вихідної речовини в прикладі 11), у метиленхлориді (4мл). Через декілька хвилин вся речовина переходила в розчин. Суміш перемішували впродовж 3 годин при температурі навколишнього середовища, промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію, висушували (MgSO₄) і концентрували при зниженому тиску. Тверду речовину суспендували в метанолі й фільтрували, одержуючи 4-[(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси]-6-метокси-7-[[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]метокси]хіназолін (83мг, 47%).

MS-ESI: 515,5 [MH]⁺

¹H ЯМР спектр: (DMSO-d₆) 1,41 (m, 2H); 1,95 (m, 3H); 2,40 (s, 3H); 2,77 (brt, 2H); 2,85 (s, 3H); 3,60 (br t, 2H); 3,98 (s, 3H); 4,12 (br d, 2H); 6,22 (s, 1H); 6,97 (t, 1H); 7,14 (d, 1H); 7,39 (s, 1H); 5,59 (s, 1H); 8,48 (s, 1H); 11,29 (brs, 1H)

Приклад 23



Використовуючи методику, аналогічну до методики одержання, описаної в прикладі 22, 4-[(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси]-6-метокси-7-[(2S)-піролідін-2-ілметокси]хіназолін (150мг, 0,36ммоль), (отриманий, як описано для вихідної речовини в прикладі 12), піддавали реакції з метансульфонілхлоридом (33мкл, 0,43ммоль). Продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії, елюючи метанолом/метиленхлоридом (2/98), одержуючи 4-[(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси]-6-метокси-7-[[1-(метилсульфоніл)піролідін-2-іл]метокси]хіназолін (105мг, 59%).

MS-ESI: 501,6 [MH]⁺

¹H ЯМР спектр: (100°C, DMSO-d₆) 2,02 (m, 4H); 2,41 (s, 3H); 3,38 (br t, 2H); 4,00 (s, 3H); 4,19 (m, 2H); 4,30 (dd, 1H); 6,22 (s, 1H); 6,96 (t, 1H); 7,14 (d,

1H); 7,40 (s, 1H); 7,64 (s, 1H); 8,47 (s, 1H); 11,02 (br s, 1H)

Приклад 24

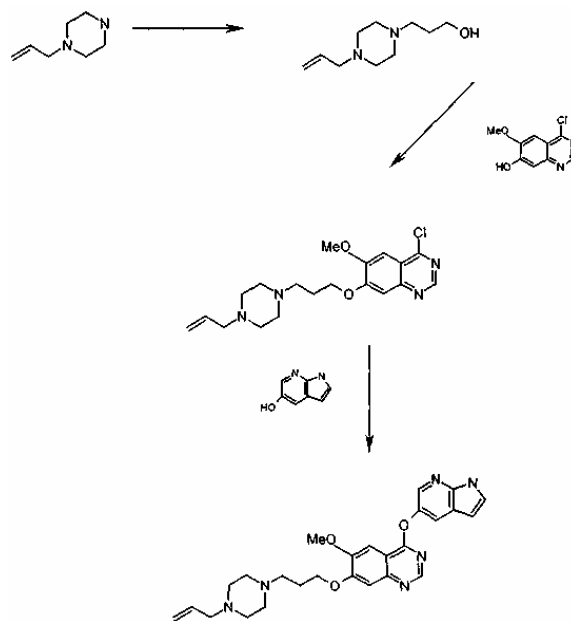


Використовуючи методику, аналогічну до методики одержання, описаної в прикладі 22, 4-[(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси]-6-метокси-7-[(2R)-піролідін-2-ілметокси]хіназолін (160мг, 0,38ммоль), (отриманий, як описано для вихідної речовини в прикладі 13), піддавали реакції з метансульфонілхлоридом (35мкл, 0,45ммоль). Продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії, елюючи метанолом/метиленхлоридом (2/98), одержуючи 4-[(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси]-6-метокси-7-[[1-(метилсульфоніл)піролідін-2-іл]метокси]хіназолін (108мг, 57%).

MS-ESI: 501,6 [MH]⁺

¹H ЯМР спектр: (100°C, DMSO-d₆) 2,02 (m, 4H); 2,41 (s, 3H); 3,38 (brt, 2H); 4,00 (s, 3H); 4,19 (m, 2H); 4,30 (dd, 1H); 6,22 (s, 1H); 6,96 (t, 1H); 7,14 (d, 1H); 7,40 (s, 1H); 7,64 (s, 1H); 8,47 (s, 1H); 11,02 (br s, 1H)

Приклад 25



Суміш 7-[3-(4-алілпіперазин-1-іл)пропокси]-4-хлор-6-метоксихіназоліну (288мг, 0,76ммоль), 5-гідрокси-7-азаіндолу (113мг, 0,84ммоль), (отриманого, як описано для вихідної речовини в прикладі 2), і карбонату калію (116мг, 0,84ммоль) у ДМА (8мл) перемішували при 85°C впродовж 3 годин і залишали охолонути до температури навколишнього середовища. Суміш фільтрували, фільтрат випарювали у вакуумі й залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії,

елююючи метиленхлоридом/метанолом (насиченим аміаком) (100/8/1). Леткі компоненти видаляли у вакуумі, одержуючи білу тверду речовину, яку розтирали в порошок з діетиловим ефіром, фільтрували й висушували, одержуючи 7-[3-(4-алілпіперазин-1-іл)пропокси]-4-(7-азаіндол-5-ілокси)-6-метоксиназолін (280мг, 77%).

MS-ESI: 475 [MH]⁺

¹H ЯМР спектр: (CDCl₃) 2,14 (m, 2H); 2,53 (m, 8H); 2,59 (t, 2H); 3,03 (d, 2H); 4,07 (s, 3H); 4,29 (t, 2H); 5,20 (m, 2H); 5,89 (m, 1H); 6,55 (m, 1H); 7,35 (s, 1H); 7,40 (m, 1H); 7,61 (s, 1H); 7,86 (d, 1H); 8,30 (d, 1H); 8,60 (s, 1H); 9,68 (s, 1H).

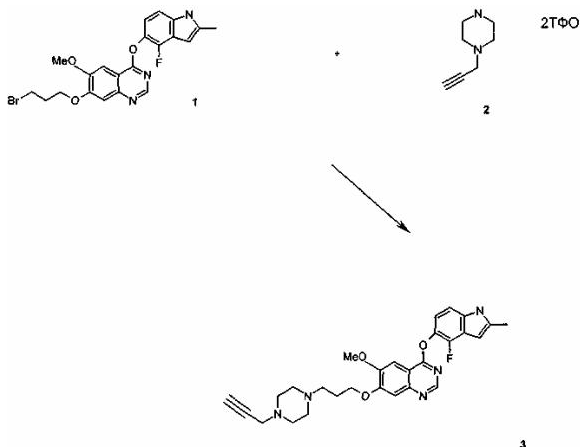
Вихідну речовину одержували в такий спосіб:

До суспензії 4-хлор-7-гідрокси-6-метоксиназоліну (300мг, 1,43ммоль), (отриманого, як описано для вихідної речовини в прикладі 4), у метиленхлориді (15мл) додавали трифенілфосфін (522мг, 2,0ммоль), 3-(4-алілпіперазин-1-іл)пропан-1-ол (288мг, 1,57ммоль), [DE 2755707], і діізопропілазидикарбоксилат (336мкл, 1,71ммоль) і суміш перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж 2 годин. Неочищену реакційну суміш безпосередньо поміщали на силікагелеву хроматографічну колонку й елюювали метиленхлоридом/метанолом (95/5). Леткі розчинники видаляли у вакуумі, одержуючи 7-[3-(4-алілпіперазин-1-іл)пропокси]-4-хлор-6-метоксиназолін у вигляді масла, яке кристалізувалося при відстоюванні (480мг, 89%).

MS-ESI: 377-379 [MH]⁺

¹H ЯМР спектр: (CDCl₃) 2,12 (m, 2H); 2,51 (m, 8H); 2,57 (t, 2H); 3,01 (d, 2H); 4,05 (s, 3H); 4,27 (t, 2H); 5,16 (m, 2H); 5,87 (m, 1H); 7,34 (s, 1H); 7,38 (s, 1H); 8,85 (s, 1H)

Приклад 26



1-Проп-2-ілпіперазинову сіль диТФО (329мг, 0,94ммоль) і карбонат калію (258мг, 1,87ммоль) додавали до розчину 7-(3-бромпропокси)-4-[(4-фтор-2-метиліндол-5-іл)окси]-6-метоксиназоліну (144мг, 0,31ммоль), (отриманого, як описано для вихідної речовини в прикладі 7), у ДМА (3,6мл). Реакційну суміш перемішували при 85°C всю ніч перед фільтрацією. Фільтрат концентрували у вакуумі й неочищений продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії, елююючи

сумішами зростаючої полярності аміаку/метанолу в метиленхлориді (1 до 7%). При повторному очищенні за допомогою колонкової хроматографії, елююючи сумішшю метанолу в метиленхлориді (1/9), одержували 4-[(4-фтор-2-метиліндол-5-іл)окси]-6-метокси-7-[3-[4-(2-пропініл)піперазин-1-іл)пропокси]хіназолін у вигляді білої твердої речовини (115мг, 73%).

MS-ESI: 504 [MH]⁺

¹H ЯМР спектр: (DMCOd₆) 1,96 (m, 2H); 2,39 (s, 3H); 2,42 (m, 2H); 2,45 (m, 4H); 3,09 (t, 1H); 3,22 (d, 2H); 3,28 (m, 4H); 3,97 (s, 3H); 4,22 (t, 2H); 6,22 (s, 1H); 6,96 (t, 1H); 7,14 (d, 1H); 7,36 (s, 1H); 7,58 (s, 1H); 8,47 (s, 1H); 11,29 (brs, 1H)

Вихідну речовину одержували в такий спосіб:

Карбонат калію (1,04г, 7,5ммоль) і пропаргілбромід (654мг, 5,5ммоль) додавали до розчину /прет-бутил-1-піперазинкарбоксилату (931мг, 5,0ммоль) в ацетоні (5мл). Реакційну суміш нагрівали при 60°C впродовж 1 години, і потім фільтрували для видалення неорганічних речовин. Розчинник видаляли у вакуумі, одержуючи неочищений продукт, який очищали за допомогою колонкової хроматографії (10-30% етилацетат/гексан), одержуючи трет-бутиловий ефір 4-пропаргілпіперазин-1-карбонової кислоти (894мг, 80%).

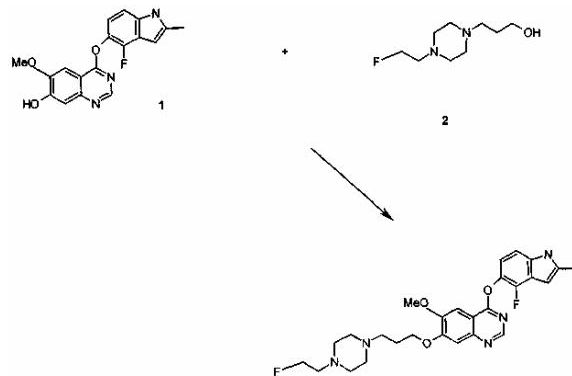
¹H ЯМР спектр: (CDCl₃) 1,46 (s, 9H); 2,25 (t, 1H); 2,51 (t, 4H); 3,31 (d, 2H); 3,47 (t, 4H)

Трифтороцтову кислоту (5мл, ммоль) додавали до розчину трет-бутилового ефіру 4-пропаргілпіперазин-1-карбонової кислоти (559мг, 2,5ммоль) у метиленхлориді (2мл). Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж 40 хвилин перед видаленням розчинника у високому вакуумі. Залишок азеотропували з етанолом, одержуючи 1-проп-2-ін-1-ілпіперазинову сіль ди-трифтороцтової кислоти (865мг, 98%) у вигляді білої твердої речовини.

MS-EI 125 [MH]⁺

¹H ЯМР спектр: (DMCOd₆) 2,91 (t, 4H); 3,20 (t, 4H); 3,45 (t, 1H); 3,64 (d, 2H); 8,88 (brs, 1H)

Приклад 27



Діізопропілазидикарбоксилат (230мкл, 1,17ммоль) по краплях додавали до розчину 3-[4-(2-фторетил)піперазин-1-іл]пропан-1-олу (203мг, 1,07ммоль), трифенілфосфіну (357мг, 1,36ммоль) і 4-[(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси]-7-гідрокси-

6-метоксифіназоліну (330мг, 0,97ммоль), (отриманого, як описано для вихідної речовини в прикладі 7), у дихлорметані (8,5мл). Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж 1,5 годин і потім безпосередньо поміщали на силікагелеву колонку, елюючи сумішшю метанолу в метиленхлориді (11/89), одержуючи 7-{3-[4-(2-фторетил)піперазин-1-іл]пропокси}-4-[(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси]-6-метоксифіназолін (413мг, 83%) у вигляді білої твердої речовини.

MS-ESI: 512 [MH]⁺

¹H ЯМР спектр: (DMCOd₆) 1,96 (m, 2H); 2,40 (s, 3H); 2,43 (m, 4H); 2,45 (m, 4H); 2,48 (m, 2H); 2,58 (dt, 2H); 3,97 (s, 3H); 4,23 (t, 2H); 4,50 (dt, 2H); 6,22 (s, 1H); 6,97 (t, 1H); 7,14 (d, 1H); 7,36 (s, 1H); 7,58 (s, 1H); 8,48 (s, 1H); 11,29 (brs, 1H)

Вихідну речовину одержували в такий спосіб:

Карбонат калію (1,85г, 13,4ммоль) і 1-бром-2-фторетан (440мкл, 5,9ммоль) додавали до розчину трет-бутил-1-піперазинкарбоксилату (1г, 5,4ммоль) в ацетонітрилі (12мл). Реакційну суміш перемішували при 65°C впродовж 3,5 годин, після чого додатково додавали 1-бром-2-фторетан (160мкл, 2,1ммоль). Реакційну суміш нагрівали додатково впродовж 3 годин, потім фільтрували для видалення неорганічних твердих речовин. Фільтрат концентрували й неочищений продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії, елюючи етилацетатом, одержуючи трет-бутиловий ефір 4-(2-фторетил)-піперазин-1-карбонової кислоти (714мг, 57%).

MS-ESI: 233 [MH]⁺

¹H ЯМР спектр: (CDCl₃) 1,46 (s, 9H); 2,50 (t, 4H); 2,70 (dt, 2H); 3,45 (t, 4H); 4,57 (dt, 2H)

Трифтороцтову кислоту (3мл, 17,5ммоль) додавали до розчину трет-бутилового ефіру 4-(2-фторетил)-піперазин-1-карбонової кислоти (350мг, 1,5ммоль) у метиленхлориді (12мл). Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж 40 хвилин перед випарюванням розчинника у високому вакуумі. Залишок азеотропували з толуолом, одержуючи 1-(2-фторетил)-піперазинову сіль диТФО (377мг, 96%).

MS-EI: 133 [MH]⁺

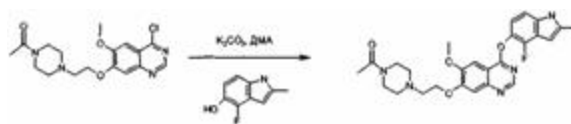
¹H ЯМР спектр: (DMCOd₆) 3,06 (s, 4H); 3,17 (m, 2H); 3,25 (m, 4H); 4,67 (dt, 2H); 9,03 (brs, 1H)

3-Бромпропан-1-ол (581мг, 4,18ммоль) і карбонат калію (2,88г, 20,9ммоль) додавали до розчину 1-(2-фторетил)-піперазинової солі диТФО (1,5г, 4,18ммоль) в ацетонітрилі (11мл). Реакційну суміш перемішували при 85°C впродовж 4 годин і потім безпосередньо поміщали на колонку й елювали сумішшю метанолу в метиленхлориді (7/93), одержуючи 3-[4-(2-фторетил)піперазин-1-іл]пропан-1-ол (721мг, 91%).

MS-EI: 191 [MH]⁺

¹H ЯМР спектр: (CDCl₃) 1,72 (m, 2H); 2,58 (m, 8H); 2,62 (m, 2H); 2,73 (t, 2H); 3,79 (t, 2H); 4,55 (dt, 2H)

Приклад 28



Суміш 7-[2-(4-ацетилпіперазин-1-іл)етокси]-4-хлор-6-метоксифіназоліну (12,24г, 33,5ммоль), 4-фтор-5-гідрокси-2-метиліндолу (5,54г, 33,5ммоль), (отриманого, як описано для вихідної речовини в прикладі 1), і карбонату калію (4,64г, 33,5ммоль) нагрівали в N,N-диметилацетаміді (150мл) при 85°C впродовж 4 годин. Додавали 4-фтор-5-гідрокси-2-метиліндол (33мг, 0,2ммоль) і карбонат калію (108мг, 57%) і суміш нагрівали додатково впродовж 1 години при 85°C і потім перемішували при температурі навколишнього середовища всю ніч. Суміш фільтрували й концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії, елюючи метиленхлоридом/метанолом (95/5), одержуючи білу тверду речовину, яку суспендували в ацетоні (150мл) і нагрівали із зворотним холодильником впродовж 1 години. Після охолодження суміш фільтрували й тверду речовину висушували на повітрі, одержуючи 7-[2-(4-ацетилпіперазин-1-іл)етокси]-4-[(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси]-6-метоксифіназолін (10г, 60%) у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР спектр: (DMCOd₆) 2,00 (s, 3H); 2,42 (s, 3H); 2,52 (t, 2H); 2,56 (br t, 2H); 2,85 (t, 2H); 3,45 (m, 4H); 4,00 (s, 3H); 4,35 (t, 2H); 6,25 (s, 1H); 6,99 (t, 1H); 7,17 (d, 1H); 7,45 (s, 1H); 7,62 (s, 1H); 8,51 (s, 1H); 11,32 (brs, 1H)

MS-ESI: 494,3 [M+H]⁺

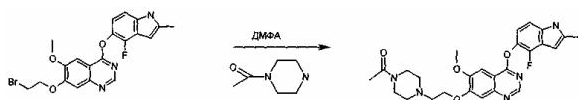
Вихідну речовину одержували в такий спосіб:

Суспензію 4-хлор-7-гідрокси-6-метоксифіназоліну (222мг, 1,05ммоль), (отриманого, як описано для вихідної речовини в прикладі 4), у метиленхлориді (12мл) обробляли трифенілфосфіном (389мг, 1,48ммоль), 2-(4-ацетил піперазин-1-іл)етанолом (200мг, 1,16ммоль) і діізопропілазодикарбоксилатом (255мг, 1,26ммоль) і суміш перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж 2,5 годин. Неочищену реакційну суміш поміщали на силікагелеву колонку й елювали, використовуючи метиленхлорид/метанол (насичений аміаком) (92/8). Релевантні фракції об'єднували й випарювали у вакуумі, одержуючи залишок, який розтирали в порошок з ацетоном, фільтрували й висушували. У такий спосіб одержували 7-[2-(4-ацетил піперазин-1-іл)етокси]-4-хлор-6-метоксифіназолін у вигляді білої твердої речовини (240мг, 62%).

¹H ЯМР спектр: (DMCOd₆) 1,97 (s, 3H); 2,50 (m, 4H); 2,82 (t, 2H); 3,41 (m, 4H); 3,98 (s, 3H); 4,32 (t, 2H); 7,38 (s, 1H); 7,48 (s, 1H); 8,85 (s, 1H)

MS-ESI: 365 (MH)⁺

Альтернативно 7-[2-(4-ацетилпіперазин-1-іл)етокси]-4-[(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси]-6-метоксифіназолін може бути отриманий у такий спосіб:



Суміш 7-(2-брометокси)-4-[(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси]-6-метоксиназоліну (310мг зразка, який містить оксид трифенілфосфіну (прибл. 12мас.%), 0,61ммоль) і 1-ацетилпіперазину (258мг, 2,02ммоль) в N,N-диметилформаміді (5мл) перемішували при температурі навколишнього середовища всю ніч і потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії, елюючи метиленхлоридом/метанолом (95/5), одержуючи 7-[2-(4-ацетилпіперазин-1-іл)етокси]-4-[(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси]-6-метоксиназолін (202мг, 67%) у вигляді білої твердої речовини.

Дані MS й ЯМР наведені вище.

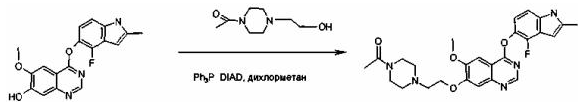
Вихідну речовину одержували в такий спосіб:

Суспензію 4-[(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси]-7-гідрокси-6-метоксиназоліну (530мг, 1,56ммоль), (отриманого, як описано для вихідної речовини в прикладі 7), у метиленхлориді (15мл) обробляли трифенілфосфіном (570мг, 2,18ммоль), 2-брометанолом (300мг, 2,40ммоль) і діізопропілазодикарбоксилатом (380мг, 1,88ммоль) і суміш перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж 2 годин. Неочищену реакційну суміш поміщали на силікагелеву колонку й елювали, використовуючи етилацетат як розчинник. Релевантні фракції об'єднували й випарювали у вакуумі, одержуючи залишок, який розтирали в порошок з ефіром, фільтрували й висушували. У такий спосіб одержували 7-(2-брометокси)-4-[(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси]-6-метоксиназолін у вигляді білої твердої речовини (546мг, 78%).

¹H ЯМР спектр: (DMCOd₆) 2,40 (s, 3H), 3,90 (t, 2H), 3,99 (s, 3H), 4,56 (t, 2H), 6,21 (s, 1H), 6,97 (t, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 11,29 (s, 1H)

MS (ESI): 446 й 448 (MН)⁺

Альтернативно 7-[2-(4-ацетилпіперазин-1-іл)етокси]-4-[(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси]-6-метоксиназолін може бути отриманий у такий спосіб:



4-[(4-Фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси]-7-гідрокси-6-метоксиназолін (300мг, 0,88ммоль), (отриманий, як описано для вихідної речовини в прикладі 7), 2-(4-ацетилпіперазин-1-іл)етанол (183мг, 1,06ммоль) і трифенілфосфін (278мг, 1,06ммоль) перемішували разом у дихлорметані (10мл) і суміш охолоджували в льодяно-водній бані. Додавали діізопропілазодикарбоксилат (209мкл, 1,06ммоль) і суміш перемішували впродовж 1,5 годин. Додатково додавали одинммольний еквівалент 2-(4-ацетилпіперазин-1-іл)етанолу (172мг, 1ммоль), трифенілфосфіну

(262мг, 1ммоль) і діізопропілазодикарбоксилату (197мкл, 1ммоль) і суміш перемішували додатково впродовж 1 години. Леткі компоненти видаляли у вакуумі й залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії, елюючи метиленхлоридом/метанолом (95/5), одержуючи неочищену тверду речовину, яку додатково очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи 7-[2-(4-ацетилпіперазин-1-іл)етокси]-4-[(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси]-6-метоксиназолін (75мг, 17%).

Дані MS й ЯМР наведені вище.

Вихідну речовину одержували в такий спосіб:

Суміш 1-ацетилпіперазину (2,5г, 19,5ммоль), 2-брометанолу (1,38мл, 19,5ммоль) і карбонату калію (6,7г, 48,8ммоль) в ацетонітрилі (30мл) нагрівали із зворотним холодильником впродовж 3 годин. Суміш охолоджували, фільтрували й концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії, елюючи метиленхлоридом/метанолом (9/1), одержуючи 2-(4-ацетилпіперазин-1-іл)етанол (1,89г, 56%) у вигляді безбарвного масла.

¹H ЯМР спектр: (CDCl₃) 2,09 (s, 3H); 2,50 (m, 4H); 2,57 (t, 2H); 3,48 (t, 2H); 3,63 (m, 4H)

Альтернативно 7-[2-(4-ацетилпіперазин-1-іл)етокси]-4-[(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси]-6-метоксиназолін може бути отриманий у такий спосіб:

Суміш 4-[(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси]-7-гідрокси-6-метоксиназоліну (250мг, 0,74ммоль), 1-ацетил-4-(2-хлоретил)піперазину (144мг, 0,81ммоль) і карбонату калію (112мг, 0,81ммоль) в N-метилпіролідіноні (6мл) нагрівали при 90°C впродовж 2 годин. Суміш охолоджували й додавали воду. Через 30 хвилин тверду речовину відфільтровували й висушували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії, елюючи метиленхлоридом/метанолом (насиченим аміаком) (96/4), одержуючи 7-[2-(4-ацетилпіперазин-1-іл)етокси]-4-[(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси]-6-метоксиназолін (310мг, 58%) у вигляді білої твердої речовини.

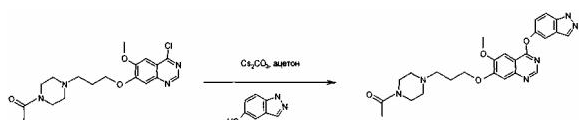
Дані MS й ЯМР наведені вище.

Вихідну речовину одержували в такий спосіб:

2-(4-Ацетилпіперазин-1-іл)етанол (500мг, 2,90ммоль), (отриманий, як описано для вихідної речовини в цьому прикладі вище), розчиняли в метиленхлориді (10мл) і додавали триетиламін (445мкл, 3,19ммоль) і 4-толуолсульфонілхлорид (609мг, 3,19ммоль) і суміш перемішували при температурі навколишнього середовища всю ніч. Суміш промивали соляним розчином, висушували (MgSO₄) і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії, елюючи метиленхлоридом/метанолом (98/2), одержуючи 1-ацетил-4-(2-хлоретил)піперазин (300мг, 54%) у вигляді масла.

¹H ЯМР спектр: (CDCl₃) 2,08 (s, 3H); 2,48 (br t, 2H); 2,52 (br t, 2H); 2,75 (t, 2H); 3,48 (brt, 2H); 3,59 (t, 2H); 3,63 (brt, 2H)

Приклад 29



Суміш 7-[3-(4-ацетилпіперазин-1-іл)пропокси]-4-хлор-6-метоксизіназоліну (235мг, 0,62ммоль), (отриманого, як описано для вихідної речовини в прикладі 7), 5-гідроксііндазолу (100мг, 0,75ммоль) і карбонату цезію (303мг, 0,93ммоль) в ацетоні (15мл) нагрівали із зворотним холодильником впродовж 1 години 15хв. Суміш охолоджували, фільтрували й фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії, елюючи метиленхлоридом/метанолом (насиченим аміаком) (96/4). Залишок потім очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи 7-[3-(4-ацетилпіперазин-1-іл)пропокси]-4-(1H-індазол-5-ілокси)-6-метоксизіназолін (127мг, 43%) у вигляді білої піни.

^1H ЯМР спектр: (DMF- d_6) 1,98 (m, 5H); 2,33 (m, 2H); 2,39 (m, 2H); 2,48 (t, 2H); 3,42 (m, 4H); 3,97 (s, 3H); 4,24 (t, 2H); 7,26 (dd, 1H); 7,36 (s, 1H); 7,60 (m, 2H); 7,65 (d, 1H); 8,07 (s, 1H); 8,48 (s, 1H); 13,15 (brs, 1H)

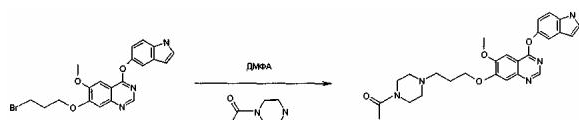
MS-ESI: 477,6 [M+H] $^+$

Вихідну речовину одержували в такий спосіб: 5-Метоксііндазол (1,7г, 11,5ммоль), (Tetrahedron, 1994, 50, 3529), розчиняли в метиленхлориді (35мл) і охолоджували в льодяно-водній бані. Додавали трибромід бору (57,4мл 1M розчин в метиленхлориді, 57,4ммоль) впродовж 10 хвилин і потім суміш залишали нагрітисся до температури навколишнього середовища. Суміш перемішували впродовж 2 годин і потім повторно охолоджували в льодяно-водній бані. Повільно додавали 2н. гідроксид натрію до встановлення значення pH8. Осаджену тверду речовину відфільтровували й висушували у вакуумі при 60°C всю ніч. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії, елюючи метиленхлоридом/метанолом (95/5), одержуючи 5-гідроксііндазол (1,0г, 65%) у вигляді коричневої твердої речовини.

^1H ЯМР спектр: (DMF- d_6) 6,87 (dd, 1H); 6,95 (d, 1H); 7,32 (d, 1H); 7,81 (s, 1H); 8,99 (s, 1H); 12,69 (s, 1H)

MS-ESI: 135[M+H] $^+$

Приклад 30



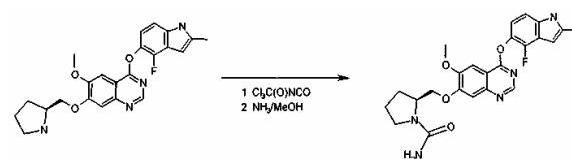
Суміш 7-(3-бромпропокси)-4-(1H-індол-5-ілокси)-6-метоксизіназоліну (200мг, 0,47ммоль), [WO 00/47212 A1, приклад 314], і 1-ацетилпіперазині (180мг, 1,40ммоль) в N,N-диметилформаміді (4мл) перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж 3 годин. Суміш розводили етилацетатом і промивали соляним розчином (x2), висушували

(MgSO $_4$) і концентрували при зниженому тиску. При колонковій хроматографії залишок (5% метанол/дихлорметан) одержували 7-[3-(4-ацетилпіперазин-1-іл)пропокси]-4-(1H-індол-5-ілокси)-6-метоксизіназолін (109мг, 49%) у вигляді білої твердої речовини.

^1H ЯМР спектр: (DMF- d_6) 1,97 (m, 5H); 2,32 (m, 2H); 2,39 (m, 2H); 2,48 (t, 2H); 3,42 (m, 4H); 3,97 (s, 3H); 4,24 (t, 2H); 6,43 (s, 1H); 6,96 (dd, 1H); 7,35 (s, 1H); 7,42 (m, 3H); 7,58 (s, 1H); 8,46 (s, 1H); 11,17 (brs, 1H)

MS-ESI: 476,6 [M+H] $^+$

Приклад 31

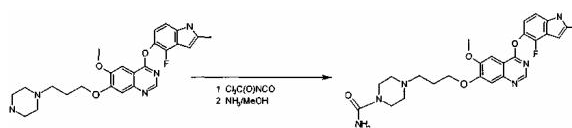


4-[(4-Фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси]-6-метокси-7-[(2S)-піролідін-2-илметокси]хіназолін (60мг, 0,14ммоль), (отриманий, як описано для вихідної речовини в прикладі 12), розчиняли в піридині (3мл) і охолоджували до 0°C. Додавали трихлорацетилізоціанат (17мкл, 0,14ммоль) і суміш перемішували впродовж 2 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску й залишок розчиняли в 7н. аміаку в метанолі й перемішували при температурі навколишнього середовища всю ніч і потім при 50°C впродовж 2 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску. При колонковій хроматографії залишок (2% до 5% метанолу/дихлорметану) одержували 7-[(2S)-1-карбамоїлпіролідін-2-ілметокси]-4-[(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси]-6-метоксизіназолін (40мг, 69%) у вигляді жовтої твердої речовини.

^1H ЯМР спектр: (DMF- d_6) 1,80-2,50 (m, 4H); 2,40 (s, 3H); 3,25 (m, 2H); 3,99 (s, 3H); 4,17 (m, 3H); 5,85 (s, 2H); 6,22 (s, 1H); 6,97 (t, 1H); 7,14 (d, 1H); 7,44 (s, 1H); 7,59 (s, 1H); 8,47 (s, 1H); 11,29 (brs, 1H)

MS-ESI: 466,5 [M+H] $^+$

Приклад 32



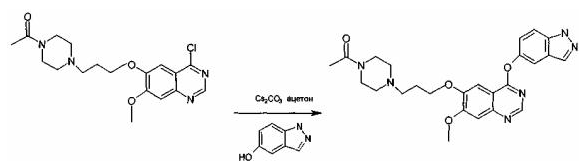
4-[(4-Фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси]-6-метокси-7-(3-піперазин-1-ілпропокси)хіназолін (240мг, 0,52ммоль), (отриманий, як описано для вихідної речовини в прикладі 15), розчиняли в піридині (5мл) і охолоджували до 0°C. Додавали трихлорацетилізоціанат (61мкл, 0,52ммоль) і суміш перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж 1 години. Суміш концентрували при зниженому тиску й залишок розчиняли в 7н. аміаку в метанолі й перемішували при 45°C впродовж 2,5 годин. Додавали нашатирний спирт (1мл) і суміш перемішували при 60°C впродовж 1,5 годин і потім при температурі навколишнього середовища всю

ніч. Розчинник видаляли при зниженому тиску. При колонковій хроматографії залишку, використовуючи метиленхлорид/метанол (90/10), потім метиленхлорид/метанол (насичений аміаком) (90/10), одержували тверду речовину, яку суспендували в метанолі й фільтрували, одержуючи 7-[3-[4-карбамоїлпіперазин-1-іл]пропокси]-4-[(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси]-6-метоксихіназолін (120мг, 46%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

¹H ЯМР спектр: (DMCOd₆) 1,98 (m, 2H); 2,32 (m, 4H); 2,40 (s, 3H); 2,48 (t, 2H); 3,28 (m, 4H); 3,97 (s, 3H); 4,24 (t, 2H); 5,88 (s, 2H); 6,22 (s, 1H); 6,97 (t, 1H); 7,14 (d, 1H); 7,37 (s, 1H); 7,58 (s, 1H); 8,48 (s, 1H); 11,29 (brs, 1H)

MS-ESI: 509,6 [M⁺H]⁺

Приклад 33



Суміш 6-[3-(4-ацетилпіперазин-1-іл)пропокси]-4-хлор-7-метоксихіназоліну (235мг, 0,62ммоль), 5-гідроксіндазолу (100мг, 0,75ммоль), (отриманого, як описано для вихідної речовини в прикладі 29), і карбонату цезію (303мг, 0,93ммоль) в ацетоні (20мл) нагрівали із зворотним холодильником впродовж 2 годин. Суміш фільтрували й фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії, елюючи метиленхлоридом/метанолом (95/5), одержуючи 6-[3-(4-ацетилпіперазин-1-іл)пропокси]-4-(1H-індазол-5-ілокси)-7-метоксихіназолін (200мг, 68%) у вигляді світло-зеленої твердої речовини.

¹H ЯМР спектр: (DMCOd₆) 1,95 (s, 3H); 2,00 (m, 2H); 2,34 (br t, 2H); 2,41 (br t, 2H); 2,4 (t, 2H); 2,5 (m, 2H); 3,42 (m, 4H); 4,01 (s, 3H); 4,25 (t, 2H); 7,29 (dd, 1H); 7,39 (s, 1H); 7,63 (m, 2H); 7,68 (d, 1H); 8,09 (s, 1H); 8,51 (s, 1H); 13,18 (br s, 1H)

MS-ESI: 477,6 [M⁺H]⁺

Вихідну речовину одержували в такий спосіб:

6-Ацетокси-4-хлор-7-метоксихіназолін (10,0г, 39,6ммоль), [WO 01/04102, Таблиця VI приклади], додавали порціями до перемішаного 7н. метанольного розчину аміаку (220мл) і суміш охолоджували до 10°C у льодяно-водній бані. Спочатку тверда речовина розчинялася, утворюючи жовтий розчин, у якому потім осаджувався жовтий осад. Після перемішування впродовж однієї години осад відфільтровували, промивали діетиловим ефіром і повністю висушували під високим вакуумом, одержуючи 4-хлор-6-гідрокси-7-метоксихіназолін (5,65г, 67,8%).

¹H ЯМР спектр: (DMCOd₆) 3,96 (s, 3H); 7,25 (s, 1H); 7,31 (s, 1H); 8,68 (s, 1H)

MS-ESI: 211 [M⁺H]⁺

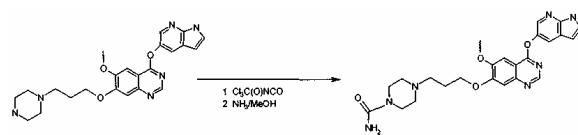
Діетилазодикарбоксилат (991мг, 5,7ммоль) по краплях додавали до розчину 4-хлор-6-гідрокси-7-метоксихіназоліну (1г, 4,75ммоль), 3-(4-ацетилпіперазин-1-іл)пропан-1-олу (972мг, 5,22ммоль), (отриманого, як описано для вихідної речовини в прикладі 1 або прикладі 7), і

трифенілфосфіну (1,74г, 6,65ммоль) у метиленхлориді (25мл). Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж 2 годин. Розчин наносили на діоксид кремнію й елюювали метиленхлоридом, потім метиленхлоридом/метанолом (97/3, потім 92/8). Фракції, які містять очікуваний продукт, об'єднували й випарювали, одержуючи 6-[3-(4-ацетилпіперазин-1-іл)пропокси]-4-хлор-7-метоксихіназолін (1,3г, 72%).

ЯМР спектр: (DMCOd₆) 2,0 (s, 3H); 2,05 (m, 2H); 2,35 (m, 2H); 2,4 (m, 2H); 2,5 (m, 2H); 2,45 (m, 4H); 4,02 (s, 3H); 4,2 (m, 2H); 7,4 (s, 1H); 7,5 (s, 1H); 8,9 (s, 1H)

MS-ESI: 379 [M⁺H]⁺

Приклад 34



4-(7-Азаіндол-5-ілокси)-6-метокси-7-(3-піперазин-1-ілпропокси)хіназолін (200мг, 0,46ммоль) розчиняли в піридині (5мл) і охолоджували до 0°C. Додавали трихлорацетилізоціанат (55мкл, 0,46ммоль) і суміш перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж 3 годин. Суміш концентрували при зниженому тиску й залишок розчиняли в 7н. аміаку в метанолі й перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж 20 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску й залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії, елюючи метиленхлоридом/метанолом (90/10), одержуючи 4-(7-азаіндол-5-ілокси)-6-метокси-7-[3-(4-карбамоїлпіперазин-1-іл)пропокси]хіназолін (95мг, 43%) у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР спектр: (DMCOd₆) 2,01 (m, 2H); 2,35 (br t, 4H); 2,48 (t, 2H); 3,3 (m, 4H); 4,01 (s, 3H); 4,27 (t, 2H); 5,91 (s, 2H); 6,50 (dd, 1H); 7,40 (s, 1H); 7,57 (t, 1H); 7,64 (s, 1H); 7,93 (d, 1H); 8,20 (d, 1H); 8,51 (s, 1H); 11,78 (brs, 1H)

MS-ESI: 478,6 [M⁺H]⁺

Вихідну речовину одержували в такий спосіб:

4-Хлор-7-гідрокси-6-метоксихіназолін (1,7г, 0,08ммоль), (отриманий, як описано для вихідної речовини в прикладі 4), трет-бутил 4-(3-гідроксипропіл)піперазин-1-карбоксилат (2,17г, 8,89ммоль), (отриманий, як описано для вихідної речовини в прикладі 15), і трифенілфосфін (2,97г, 11,3ммоль) додавали до дихлорметану (42,5мл). Додавали діізопропілазодикарбоксилат (1,91мл, 9,70ммоль) і реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж 1,5 годин і потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії, елюючи метиленхлоридом/метанолом (95/5, потім 92/8), одержуючи продукт, який містить одиничні домішки. При повторній колонковій хроматографії, елюючи метиленхлоридом/метанолом (насиченим аміаком) (96/4), одержували трет-

бутил 4-{3-[(4-хлор-6-метоксизіназолін-7-іл)окси]пропіл}піперазин-1-карбоксилат (3,0г, 99%) у вигляді білої твердої речовини.

^1H ЯМР спектр: (CDCl_3) 1,46 (s, 9H); 2,12 (m, 2H); 2,42 (t, 4H); 2,57 (t, 2H); 3,44 (t, 4H); 4,05 (s, 3H); 4,29 (t, 2H); 7,35 (s, 1H); 7,38 (s, 1H); 8,85 (s, 1H)

MS-ESI: 437,1, 439,0 $[\text{MH}]^+$

трет-Бутил 4-{3-[(4-хлор-6-метоксизіназолін-7-іл)окси]пропіл}піперазин-1-карбоксилат (2,0г, 4,42ммоль) розчиняли в N,N-диметилацетаміді (60мл) і 5-гідрокси-7-азаіндолі (651мг, 4,86ммоль), (отриманого, як описано для вихідної речовини в прикладі 2), і додавали карбонат калію (671мг, 4,86ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 85°C впродовж 3 годин. Суміш охолоджували, фільтрували й концентрували при зниженому тиску. При колонкової хроматографії залишок (8-10% метанол/дихлорметан) одержували 4-(7-азаіндол-5-ілокси)-7-{3-[4-трет-бутоксикарбоніл]піперазин-1-іл}пропокси-6-метоксизіназолін (2,0г, 85%) у вигляді білої твердої речовини.

^1H ЯМР спектр: (CDCl_3) 1,47 (s, 9H); 2,14 (m, 2H); 2,44 (t, 4H); 2,59 (t, 2H); 3,45 (t, 4H); 4,07 (s, 3H); 4,29 (t, 2H); 6,55 (m, 1H); 7,36 (s, 1H); 7,41 (m, 1H); 7,61 (s, 1H); 7,86 (d, 1H); 8,30 (d, 1H); 8,61 (s, 1H); 9,80 (br s, 1H)

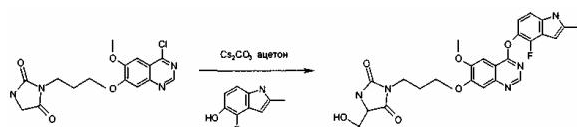
MS-ESI: 535,0 $[\text{MH}]^+$

4-(7-Азаіндол-5-ілокси)-7-{3-[4-(трет-бутоксикарбоніл)піперазин-1-іл]пропокси}-6-метоксизіназолін (1,9г, 3,55ммоль) суспендували в дихлорметані (60мл) і по краплях додавали трифтороцтову кислоту (2мл). При цьому розчинялися всі тверді речовини, утворюючи жовтогарячий розчин, який перемішували впродовж 3 годин при температурі навколишнього середовища. Додатково додавали трифтороцтову кислоту (4мл) додавали й суміш перемішували всю ніч. Суміш концентрували при зниженому тиску й залишок концентрували з дихлорметану ($\times 3$) і толуолу для видалення трифтороцтової кислоти. Залишок розчиняли в метанолі, поміщали на колонку Isolute SCX, промивали метанолом і потім елюювали 7н. аміаком у метанолі. Потім продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії, елюючи метиленхлоридом/метанолом (насиченим аміаком) (95/5, потім 93/7), одержуючи 4-(7-азаіндол-5-ілокси)-6-метокси-7-(3-піперазин-1-ілпропокси)хіназолін (660мг, 43%) у вигляді білої піни.

^1H ЯМР спектр: (DMCOd_6) 1,95 (m, 2H); 2,30 (m, 4H); 2,41 (t, 2H); 2,68 (t, 4H); 3,97 (s, 3H); 4,22 (t, 2H); 6,46 (d, 2H); 7,36 (s, 1H); 7,55 (d, 1H); 7,60 (s, 1H); 7,90 (d, 1H); 8,17 (d, 1H); 8,48 (s, 1H); 11,76 (brs, 1H)

MS-ESI: 435,6 $[\text{MH}]^+$

Приклад 35



Суміш 4-хлор-7-[3-(2,5-діоксоімідазолідин-1-іл)пропокси]-6-метоксизіназоліну (200мг, 0,57ммоль), 4-фтор-5-гідрокси-2-метиліндолу (113мг, 0,68ммоль), (отриманого, як описано для вихідної речовини в прикладі 1), і карбонату цезію (279мг, 0,86ммоль) в ацетоні (15мл) нагрівали із зворотним холодильником впродовж 4 годин. Суміш охолоджували, фільтрували й фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії, елюючи метиленхлоридом/метанолом (97/3, потім 95/5), одержуючи 7-{3-[2,5-діоксо-4-(1-гідрокси-1-метилетил)імідазолідин-1-іл]пропокси}-4-[(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси]-6-метоксизіназолін (87мг, 28%) у вигляді коричневої піни.

^1H ЯМР спектр: (DMCOd_6) 1,17 (s, 3H); 1,22 (s, 3H); 2,06 (m, 2H); 2,42 (s, 3H); 3,57 (t, 2H); 3,84 (d, 1H); 4,01 (s, 3H); 4,21 (t, 2H); 4,78 (s, 1H); 6,25 (s, 1H); 6,99 (t, 1H); 7,16 (d, 1H); 7,33 (s, 1H); 7,62 (s, 1H); 8,19 (s, 1H); 8,50 (s, 1H); 11,32 (brs, 1H)

MS-ESI: 538,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Вихідну речовину одержували в такий спосіб:

Імідазолідин-2,4-діон (1,0г, 9,99ммоль), 3-бензилоксипропан-1-ол (1,9мл, 12,0ммоль) і трифенілфосфін (3,1г, 12,0ммоль) перемішували в метиленхлориді (20мл) і охолоджували до 0°C. Повільно додавали дізопропілазодикарбоксилат (2,36мл, 12,0ммоль) у дихлорметані (5мл) і суміш перемішували при температурі навколишнього середовища всю ніч. Суміш промивали водою, висушували (MgSO_4) і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії, елюючи метиленхлоридом/метанолом (98/2), одержуючи 3-(3-бензилоксипропіл)імідазолідин-2,4-діон (1,3г, 53%, який містить 7мас.% оксиду трифенілфосфіну) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

^1H ЯМР спектр: (DMCOd_6) 1,76 (m, 2H); 3,40 (m, 4H); 3,83 (d, 2H); 4,41 (s, 2H); 7,31 (m, 5H); 7,94 (br s, 1H)

3-(3-Бензилоксипропіл)імідазолідин-2,4-діон (1,3г, 5,26ммоль) розчиняли в метанолі (15мл) і систему продували азотом. Додавали 10% паладій на вугіллі (130мг, 10мас.%) і декілька крапель льодяної оцтової кислоти й суміш перемішували в атмосфері водню (1 атмосфера) впродовж 3 днів. Суміш фільтрували й концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії, елюючи метиленхлоридом/метанолом (98/2 до 95/5), одержуючи 3-(3-гідроксипропіл)імідазолідин-2,4-діон (606мг, 73%) у вигляді в'язкого масла, яке кристалізувалося при відстоюванні.

^1H ЯМР спектр: (DMCOd_6) 1,65 (m, 2H); 3,39 (m, 4H); 3,88 (s, 2H); 4,44 (t, 1H); 7,96 (br s, 1H)

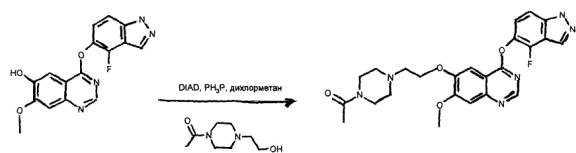
Суміш 4-хлор-7-гідрокси-6-метоксизіназоліну (665мг, 3,16ммоль), (отриманого, як описано для вихідної речовини в прикладі 4), 3-(3-гідроксипропіл)імідазолідин-2,4-діону (600мг, 3,79ммоль) і трифенілфосфіну в дихлорметані (15мл) перемішували й охолоджували до 0°C. Додавали дізопропілазодикарбоксилат (747мкл,

3,79ммоль) у дихлорметані (5мл) і суміш перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж 3 годин. Спочатку всі речовини переходили в розчин, але потім утворювався осад. Суміш концентрували й залишок твердої речовини суспендували в метанолі, фільтрували й висушували на повітрі, одержуючи 4-хлор-7-[3-(2,5-діоксоімідазолін-1-іл)пропокси]-6-метоксизіназолін (765мг, 69%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

^1H ЯМР спектр: (DMSO- d_6) 2,09 (m, 2H); 3,58 (t, 2H); 3,88 (d, 2H); 4,02 (s, 3H); 4,25 (t, 2H); 7,39 (s, 1H); 7,41 (s, 1H); 7,99 (brs, 1H); 8,87 (s, 1H)

MS-ESI: 351,5 й 353,5 [M] $^+$

Приклад 36

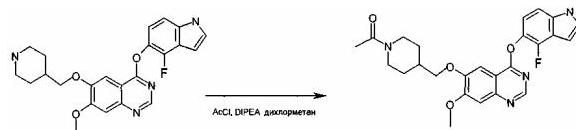


Суміш 4-[(4-фтор-1H-індол-5-іл)окси]-6-гідрокси-7-метоксизіназоліну (260мг, 0,80ммоль), (отриманого, як описано для вихідної речовини в прикладі 10), 2-(4-ацетилпіперазин-1-іл)етанолю (165мг, 0,96ммоль), (отриманого, як описано для вихідної речовини в прикладі 28), і трифенілфосфіну (252мг, 0,96ммоль) у дихлорметані (15мл) перемішували і охолоджували в льодяно-водній бані. Додавали діізопропілазодикарбоксилат (189мкл, 0,96ммоль). Суміш перемішували впродовж 3 годин і потім додатково додавали 0,5мольного еквівалента 2-(4-ацетилпіперазин-1-іл)етанолю, трифенілфосфіну й діізопропілазодикарбоксилату. Суміш перемішували додатково впродовж 1 години й потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії, елюючи метиленхлоридом/метанолом (95/5), одержуючи 6-[2-(4-ацетилпіперазин-1-іл)етокси]-4-[(4-фтор-1H-індол-5-іл)окси]-7-метоксизіназолін (260мг, 68%) у вигляді білої твердої речовини.

^1H ЯМР спектр: (DMSO- d_6) 1,98 (s, 3H); 2,45 (m, 2H); 2,55 (m, 2H); 2,83 (t, 2H); 3,43 (m, 4H); 4,00 (s, 3H); 4,33 (t, 2H); 6,55 (s, 1H); 7,09 (t, 1H); 7,30 (d, 1H); 7,41 (s, 1H); 7,48 (t, 1H); 7,70 (s, 1H); 8,51 (s, 1H); 11,52 (brs, 1H)

MS-ESI: 480,1 [M] $^+$

Приклад 37



4-[(4-Фтор-1H-індол-5-іл)окси]-7-метокси-6-(піперидин-4-ілметокси)хіназолін (210мг, 0,50ммоль) суспендували в дихлорметані (7мл) і додавали діізопропілетиламін (104мкл, 0,60ммоль) і ацетилхлорид (42мкл, 0,60ммоль). Всі тверді речовини переходили в розчин. Суміш перемішували при температурі навколишнього

середовища всю ніч. Суміш промивали соляним розчином, потім насиченим водним гідрокарбонатом натрію, висушували (MgSO_4) і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії, елюючи метиленхлоридом/метанолом (98/2), одержуючи 6-[(1-ацетил піперидин-4-іл)метокси]-4-[(4-фтор-1H-індол-5-іл)окси]-7-метоксизіназолін (146мг, 63%) у вигляді білої піни.

^1H ЯМР спектр: (DMSO- d_6) 1,14-1,36 (m, 2H); 1,85 (m, 2H); 2,01 (s, 3H); 2,12 (m, 1H); 2,61 (br t, 1H); 3,09 (br t, 1H); 3,87 (br d, 1H); 4,01 (s, 3H); 4,09 (d, 2H); 4,41 (br d, 1H); 6,55 (s, 1H); 7,09 (t, 1H); 7,30 (d, 1H); 7,41 (s, 1H); 7,47 (t, 1H); 7,63 (s, 1H); 8,51 (s, 1H); 11,49 (brs, 1H)

MS-ESI: 465,1 [M] $^+$

Вихідну речовину одержували в такий спосіб:

Суміш 4-[(4-фтор-1H-індол-5-іл)окси]-6-гідрокси-7-метоксизіназоліну (250мг, 0,77ммоль), (отриманого, як описано для вихідної речовини в прикладі 10), трет-бутил 4-(гідроксиметил)піперидин-1-карбоксилату (199мг, 0,92ммоль), (отриманого, як описано для вихідної речовини в прикладі 11), і трифенілфосфіну (242мг, 0,92ммоль) у дихлорметані (15мл) перемішували й охолоджували до 0°C. Додавали діізопропілазодикарбоксилат (182мкл, 0,92ммоль) у дихлорметані (2мл). Суміш перемішували впродовж 3 годин і потім додатково додавали 0,5мольного еквівалента трет-бутил 4-(гідроксиметил)піперидин-1-карбоксилату, трифенілфосфіну й діізопропілазодикарбоксилату. Суміш перемішували впродовж 1 години й потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії, елюючи етилацетатом/гексаном (1/1), потім метиленхлоридом/метанолом (99/1), одержуючи 6-[1-(трет-бутоксикарбоніл)піперидин-4-іл]метокси-4-[(4-фтор-1H-індол-5-іл)окси]-7-метоксизіназолін (306мг, який містить 10мас.% оксиду трифенілфосфіну), який застосовували на наступній стадії без подальшого очищення.

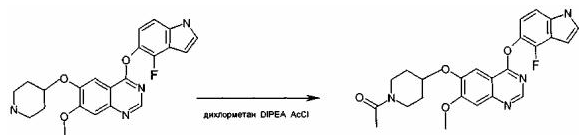
MS-ESI: 523,1 [M] $^+$

6-[1-(трет-Бутоксикарбоніл)піперидин-4-іл]метокси-4-[(4-фтор-1H-індол-5-іл)окси]-7-метоксизіназоліну (306мг, який містить 10мас.% оксиду трифенілфосфіну) розчиняли в 1,4-діоксані (5мл) і додавали 4М хлористого водню в 1,4-діоксані (5мл). Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж 2,5 годин і потім концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в метанолі й абсорбували на колонці Isolute SCX, промивали метанолом і потім елювали 7н. аміаком у метанолі, одержуючи 4-[(4-фтор-1H-індол-5-іл)окси]-7-метокси-6-(піперидин-4-ілметокси)хіназолін (215мг, 66% після двох стадій).

^1H ЯМР спектр: (DMSO- d_6) 1,24 (m, 2H); 1,75 (br d, 2H); 1,93 (m, 1H); 2,98 (brd, 2H); 4,01 (m, 5H); 6,55 (s, 1H); 7,09 (t, 1H); 7,30 (d, 1H); 7,40 (s, 1H); 7,47 (t, 1H); 7,61 (s, 1H); 8,50 (s, 1H); 11,50 (s, 1H)

MS-ESI: 423,1 [M] $^+$

Приклад 38



4-[(4-Фтор-1H-індол-5-іл)окси]-7-метокси-6-((піперидин-4-ілокси)хіназолін) (215мг, 0,53ммоль) суспендували в дихлорметані (10мл) і додавали діізопропілетиламін (110мкл, 0,63ммоль) і ацетилхлорид (45мкл, 0,63ммоль). Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж 3 годин. Суміш промивали соляним розчином, потім водним гідрокарбонатом натрію, висушували (MgSO_4) і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії, елюючи метиленхлоридом/метанолом (98/2), одержуючи 6-[(1-ацетилпіперидин-4-іл)окси]-4-[(4-фтор-1H-індол-5-ілокси)-7-метоксихіназолін (128мг, 54%) у вигляді білої піни.

^1H ЯМР спектр: (DMCOd_6) 1,67 (m, 1H); 1,79 (m, 1H); 2,09 (m, 5H); 3,35 (m, 1H); 3,47 (m, 1H); 3,76 (m, 1H); 3,93 (m, 1H); 4,06 (s, 3H); 5,00 (m, 1H); 6,61 (s, 1H); 7,16 (t, 1H); 7,63 (d, 1H); 7,49 (s, 1H); 7,53 (t, 1H); 7,82 (s, 1H); 8,57 (s, 1H); 11,55 (brs, 1H)

MS-ESI: 451,1 $[\text{MH}]^+$

Вихідну речовину одержували в такий спосіб:

4-[(4-Фтор-1H-індол-5-іл)окси]-6-гідрокси-7-метоксихіназолін (700мг, 2,15ммоль), (отриманий, як описано для вихідної речовини в прикладі 10), трет-бутил 4-гідроксипіперидин-і-карбоксилат (520мг, 2,58ммоль) і трифенілфосфін (677мг, 2,58ммоль) перемішували в дихлорметані (20мл) і охолоджували до 0°C . Додавали діізопропілазодикарбоксилат (508мкл, 2,58ммоль) у дихлорметані (3мл) і суміш перемішували при температурі навколишнього середовища всю ніч. Суміш фільтрували й концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії, елюючи етилацетатом/ізогексаном (1/1), потім метиленхлоридом/метанолом (99/1), одержуючи 6-[(1-трет-бутоксикарбоніл)піперидин-4-ілокси]-4-[(4-фтор-1H-індол-5-іл)окси]-7-метоксихіназолін (933мг, який містить 35мас.% оксиду трифенілфосфіну), який використовували безпосередньо на наступній стадії без подальшого очищення.

MS-ESI: 509,2 $[\text{MH}]^+$

6-[(1-трет-Бутоксикарбоніл)піперидин-4-ілокси]-4-[(4-фтор-1H-індол-5-іл)окси]-7-метоксихіназолін (933мг, який містить 35мас.% оксиду трифенілфосфіну) розчиняли в 1,4-діоксані (5мл) і додавали 4М хлористого водню в 1,4-діоксані (10мл). Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж 1 години й потім концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в метанолі й абсорбували на колонці Isolute SCX, промивали метанолом і потім елювали 7н. аміаком у метанолі, одержуючи 4-[(4-фтор-1H-індол-5-іл)окси]-7-метокси-6-((піперидин-4-ілокси)хіназолін (430мг, 49% після двох стадій), приблизно 86%

чистоти. Застосовували без подальшого очищення.

MS-ESI: 409,1 $[\text{MH}]^+$

Приклад 39

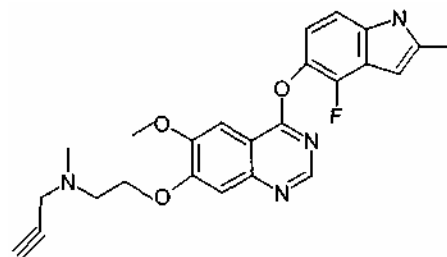


4-[(4-Фтор-1H-індол-5-іл)окси]-7-метокси-6-((піперидин-4-ілокси)хіназолін) (215мг, 0,53ммоль), (отриманий, як описано для вихідної речовини в прикладі 38), суспендували в дихлорметані (10мл) і додавали діізопропілетиламін (110мкл, 0,63ммоль) і метансульфонілхлорид (49мкл, 0,63ммоль). Всі тверді речовини переходили в розчин. Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж 3 годин. Суміш промивали соляним розчином, потім водним гідрокарбонатом натрію, висушували (MgSO_4) і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії, елюючи метиленхлоридом/метанолом (98/2), одержуючи 4-[(4-фтор-1H-індол-5-іл)окси]-7-метокси-6-[[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]окси]хіназолін (168мг, 66%) у вигляді білої піни.

^1H ЯМР спектр: (DMCOd_6) 1,85 (m, 2H); 2,12 (m, 2H); 2,91 (s, 3H); 3,19 (m, 2H); 3,43 (m, 2H); 4,02 (s, 3H); 4,87 (m, 1H); 6,55 (s, 1H); 7,10 (t, 1H); 7,30 (d, 1H); 7,44 (s, 1H); 7,47 (t, 1H); 7,76 (s, 1H); 8,52 (s, 1H); 11,49 (s, 1H)

MS-ESI: 487,1 $[\text{MH}]^+$

Приклад 40



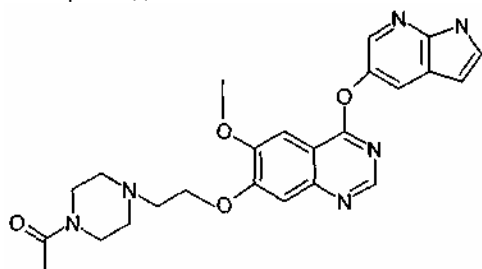
Перемішуваний розчин 7-(2-брометокси)-4-[(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси]-6-метоксихіназоліну (250мг, 0,56ммоль), (отриманий, як описано для вихідної речовини в прикладі 17), у ДМФА (2,5мл) обробляли N-метилпропаргіламіном (116мг, 1,68ммоль) і перемішували при температурі навколишнього середовища всю ніч. Розчинник випарювали у вакуумі й залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії, елюючи метиленхлоридом/метанолом (насиченим аміаком) (92/8). Релевантні фракції об'єднували й випарювали у вакуумі, одержуючи 4-[(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси]-6-метокси-7-{2-[N-метил-N-(2-пропіл)аміно]етокси}хіназолін у вигляді білої твердої речовини. (165мг, 68%).

^1H ЯМР спектр: (DMCOd_6) 2,32 (s, 3H); 2,40 (s, 3H); 2,86 (t, 2H); 3,14 (s, 1H); 3,42 (d, 2H); 3,98 (s, 3H); 4,30 (t, 2H); 6,21 (s, 1H); 6,96 (t, 1H); 7,14 (d,

1H), 7,40 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), і 11,29 (s, 1H)

MS-ESI: 435 [M+H]⁺

Приклад 41

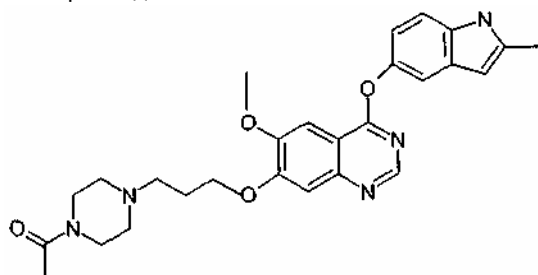


Суміш 7-[2-(4-ацетилпіперазин-1-іл)етокси]-4-хлор-6-метоксизіназоліну (224мг, 0,61ммоль), (отриманого, як описано для вихідної речовини в прикладі 28), 5-гідрокси-7-азаіндолу (91мг, 0,68ммоль), (отриманого, як описано для вихідної речовини в прикладі 2), і карбонату калію (94мг, 0,68ммоль) у ДМА (5мл) перемішували при 85°C впродовж 2 годин, залишали охолонути до температури навколишнього середовища й розчинник випарювали у вакуумі. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії, елюючи метиленхлоридом/метанолом (насиченим аміаком) (95/5), одержуючи білу тверду речовину. Її розтирали в порошок з ацетоном, фільтрували й висушували, одержуючи 7-[2-(4-ацетилпіперазин-1-іл)етокси]-4-(7-азаіндол-5-ілокси)-6-метоксизіназолін (227мг, 80%)

¹H ЯМР спектр: (CDCl₃) 2,03 (s, 3H), 2,57 (m, 4H), 2,91 (t, 2H), 3,43 (t, 2H), 3,59 (t, 2H), 3,99 (s, 3H), 4,29 (t, 2H), 6,48 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,54 (s, 1H) і 9,59 (s, 1H)

MS-ESI: 463 [M+H]⁺

Приклад 42



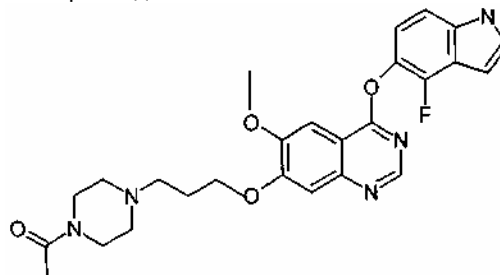
Суміш 7-[3-(4-ацетилпіперазин-1-іл)пропокси]-4-хлор-6-метоксизіназоліну (190мг, 0,50ммоль), (отриманого, як описано для вихідної речовини в прикладі 4), 5-гідрокси-2-метиліндолу (81мг, 0,55ммоль), [WO 00/47212, приклад 48], і карбонату калію (76мг, 0,55ммоль) у ДМА (6мл) перемішували при 85°C впродовж 3 годин, залишали охолонути до температури навколишнього середовища й розчинник випарювали у вакуумі. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії, елюючи метиленхлоридом/метанолом (насиченим аміаком) (92/8), одержуючи білу тверду речовину. Її розтирали в порошок із сумішшю ефіру й ацетону, фільтрували й висушували, одержуючи 7-[3-(4-ацетилпіперазин-1-іл)пропокси]-6-метокси-4-

[(2-метил-1H-індол-5-іл)окси]хіназолін (130мг, 53%).

¹H ЯМР спектр: (CDCl₃) 2,02 (s, 3H), 2,09 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,41 (m, 4H), 2,54 (t, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,22 (t, 2H), 6,17 (s, 1H), 6,90 (dd, 1H), 7,24 (m, 3H), 7,56 (s, 1H), 8,00 (br s, 1H) і 8,52 (s, 1H)

MS-ESI: 490 [M+H]⁺

Приклад 43

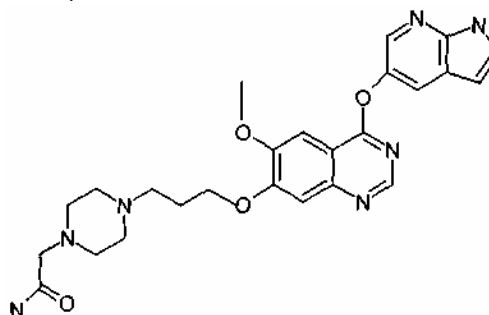


Суміш 7-[3-(4-ацетилпіперазин-1-іл)пропокси]-4-хлор-6-метоксизіназоліну (190мг, 0,50ммоль), (отриманого, як описано для вихідної речовини в прикладі 4), 4-фтор-5-гідроксііндолу (83мг, 0,55ммоль), [WO 00/47212, приклад 242], і карбонату калію (76мг, 0,55ммоль) у ДМА (6мл) перемішували при 85°C впродовж 3 годин, залишали охолонути до температури навколишнього середовища й розчинник випарювали у вакуумі. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії, елюючи метиленхлоридом/метанолом (насиченим аміаком) (92/8), одержуючи білу тверду речовину. Її розтирали в порошок з ацетоном, фільтрували й висушували, одержуючи 7-[3-(4-ацетилпіперазин-1-іл)пропокси]-4-[(4-фтор-1H-індол-5-іл)окси]-6-метоксизіназолін (75мг, 30%).

¹H ЯМР спектр: (CDCl₃) 2,03 (s, 3H), 2,06 (m, 2H), 2,40 (m, 4H), 2,53 (t, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 4,22 (t, 2H), 6,60 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 8,44 (br s, 1H) і 8,56 (s, 1H)

MS-ESI: 494 [M+H]⁺

Приклад 44



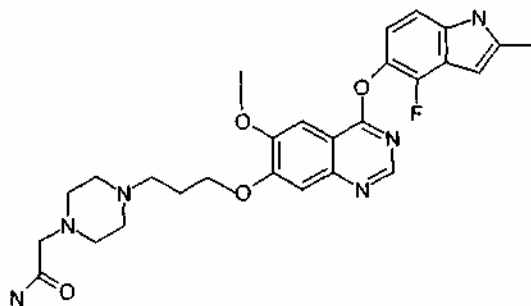
Суміш 4-(7-азаіндол-5-ілокси)-6-метокси-7-(3-піперазин-1-ілпропокси)хіназоліну (87мг, 0,2ммоль), (отриманого, як описано для вихідної речовини в прикладі 34), йодацетаміду (41мг, 0,22ммоль) і N,N-діізопропілетиламіну (26мг, 0,22ммоль) в ацетонітрилі (5мл) перемішували в колбі із зворотним холодильником впродовж 1 години й залишали охолонути до температури навколишнього середовища. Неочищену реакційну суміш поміщали на силікагелеву колонку й

елюювали, використовуючи метиленхлорид/метанольний (насичений аміаком) (92/8) розчинник. Релевантні фракції об'єднували й випарювали у вакуумі, одержуючи залишок, який розтирали в порошок з ацетоном, фільтрували й висушували, одержуючи 4-(7-азаіндол-5-ілокси)-7-[3-(4-карбамоїлметил)піперазин-1-іл]пропокси]-6-метоксизіназолін (62мг, 63%).

¹H ЯМР спектр: (CDCl₃) 2,07 (m, 2H), 2,51 (m, ЮН), 2,96 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 4,22 (t, 2H), 5,57 (br s, 1H), 6,48 (m, 1H), 6,96 (br s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,78 (d, 1H); 8,21 (d, 1H); 8,53 (s, 1H) і 9,37 (s, 1H)

MS-ESI: 492 [M+H]⁺

Приклад 45

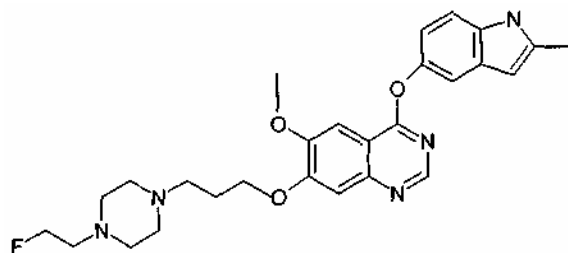


Суміш 4-[(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси]-6-метокси-7-(3-піперазин-1-ілпропокси)хіназоліну (370мг, 0,8ммоль), (отриманого, як описано для вихідної речовини в прикладі 15), йодацетаміду (162мг, 0,88ммоль) і N,N-діізопропілетиламіну (230мг, 1,80ммоль) в ацетонітрилі (10мл) перемішували в колбі із зворотним холодильником впродовж 1 години й залишали охолонути до температури навколишнього середовища. Розчинник видаляли у вакуумі й залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії, елюючи метиленхлорид/метанол ьним (насиченим аміаком) (92/8) розчинником. Релевантні фракції об'єднували й випарювали у вакуумі, одержуючи тверду речовину, яку розтирали в порошок з ацетоном, фільтрували й висушували, одержуючи 7-[3-(4-карбамоїлметилпіперазин-1-іл)пропокси]-4-[(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси]-6-метоксизіназолін (132мг, 32%).

¹H ЯМР спектр: (CDCl₃) 2,06 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,51 (m, ЮН), 2,95 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 4,21 (t, 2H), 5,33 (br s, 1H), 6,28 (m, 1H), 6,93 (m, 2H), 7,03 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 8,05 (br s, 1H), 8,53 (s, 1H)

MS-ESI: 523 [M+H]⁺

Приклад 46



Розчин 4-хлор-7-[3-(4-(2-фторетил)піперазин-1-іл)пропокси]-6-метоксизіназоліну (240мг, 0,63ммоль) у ДМА (5мл) обробляли карбонатом калію (96мг, 0,69ммоль) і 5-гідрокси-2-

метиліндолом (102мг, 0,69ммоль), [WO 00/47212, приклад 48], і перемішували при 85°C впродовж 4 годин. Суміш охолоджували й розчинник випарювали у вакуумі, одержуючи залишок, який очищали за допомогою колонкової хроматографії, елюючи метиленхлоридом/метанолом (насиченим аміаком) (92/8). При випарюванні релевантних фракцій одержували масло, яке кристалізували при розтиранні в порошок з ефіром, одержуючи 7-[3-[4-(2-фторетил)піперазин-1-іл]пропокси]-6-метокси-4-[(2-метил-1H-індол-5-іл)окси]хіназолін (150мг, 48%).

¹H ЯМР спектр: (CDCl₃) 2,06 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,51 (m, 10H), 2,60 (t, 1H), 2,67 (t, 1H), 3,97 (s, 3H), 4,20 (t, 2H), 4,44 (t, 1H), 4,56 (t, 1H), 6,17 (s, 1H), 6,90 (m, 1H), 7,26 (m, 3H), 7,54 (s, 1H), 7,92 (br s, 1H), 8,53 (s, 1H)

MS-ESI: 494 [M+H]⁺

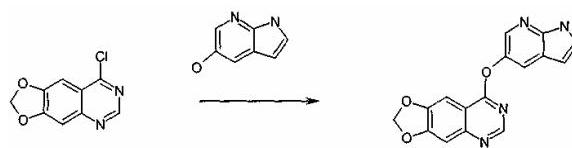
Вихідну речовину одержували в такий спосіб:

Суспензію 4-хлор-7-гідрокси-6-метоксизіназоліну (202мг, 0,96ммоль), (отриманого, як описано для вихідної речовини в прикладі 4), у метиленхлориді (10мл) обробляли трифенілфосфіном (352мг, 1,35ммоль), 3-[4-(2-фторетил)піперазин-1-іл]пропан-1-олом (200мг, 1,06ммоль), (отриманого, як описано для вихідної речовини в прикладі 27), і діізопропілазодикарбоксилатом (226мг, 1,15ммоль) і суміш перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж 2 годин. Неочищену реакційну суміш поміщали на силікагелеву колонку й елюювали, використовуючи метиленхлорид/метанол (95/5). Релевантні фракції об'єднували й випарювали у вакуумі, одержуючи 4-хлор-7-[3-[4-(2-фторетил)піперазин-1-іл]пропокси]-6-метоксизіназолін (208мг, 57%) у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР спектр: (CDCl₃) 2,12 (t, 2H), 2,57 (m, ЮН), 2,66 (t, 1H), 2,75 (t, 1H), 4,05 (s, 3H), 4,28 (t, 2H), 4,49 (t, 1H), 4,65 (t, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 8,85 (s, 1H)

MS-ESI: 383 [M+H]⁺

Приклад 47

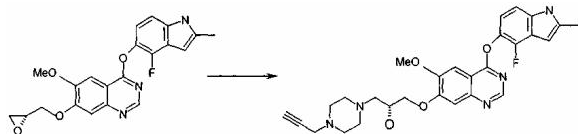


8-Хлор[1,3]діоксо[4,5-д]хіназолін (100мг, 0,48ммоль), [WO 9749688], розчиняли в диметилацетаміді (2,5мл). Додавали 5-гідрокси-7-азаіндол (71мг, 0,53ммоль), (отриманий, як описано для вихідної речовини в прикладі 2), і карбонат калію (73мг, 0,53ммоль) і суміш нагрівали до 85°C впродовж 3 годин. Реакційну суміш охолоджували, фільтрували й концентрували. Отриманий залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії, елюючи метиленхлоридом/метанолом (91/9), одержуючи 4-(7-азаіндол-5-ілокси)-6,7-метилендіоксизіназолін (92мг, 63%).

^1H ЯМР спектр: (DMSO-d_6) 6,30 (s, 2H), 6,45 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 11,75 (brs, 1H)

MS-ESI: 307 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 48



4-[(4-Фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси]-6-метокси-7-[(2R)-оксиран-2-ілметокси]хіназолін (200мг, 0,5ммоль) розчиняли в диметилформаміді (2мл) і додавали до розчину 1-проп-2-ін-1-іліпіперазинової солі ди-трифтороцтової кислоти (535мг, 1,5ммоль), (отриманої, як описано для вихідної речовини в прикладі 26), і карбонату калію (414мг, 3ммоль) у диметилформаміді (3мл). Реакційну суміш нагрівали до 60°C і залишали на всю ніч. Реакційну суміш охолоджували, фільтрували й концентрували. Отриманий залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії, елюючи метиленхлоридом/метанолом (насиченим аміаком) (94/6), одержуючи 4-[(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси]-7-[(2R)-2-гідрокси-3-[4-проп-2-ін-1-іліпіперазин-1-іл]пропокси]-6-метоксихіназолін (200мг, 76%).

^1H ЯМР спектр: (DMSO-d_6) 2,35 (s, 3H), 2,40 (m, 10H), 3,05 (t, 1H), 3,20 (d, 2H), 4,00 (s, 3H), 4,05 (m, 2H), 4,20 (m, 1H), 4,90 (d, 1H), 6,20 (s, 1H), 6,95 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 11,30 (brs, 1H)

MS-ESI: 520 $[\text{M}+\text{H}]^+$

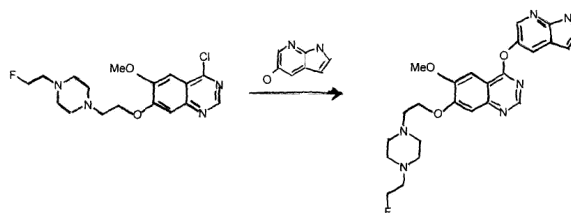
Вихідну речовину одержували в такий спосіб:

4-(4-Фтор-2-метиліндол-5-ілокси)-7-гідрокси-6-метоксихіназолін (339мг, 1ммоль), (отриманий, як описано для вихідної речовини в прикладі 7), розчиняли в диметилацетаміді (5мл) в атмосфері азоту. Додавали (2R) гліцидилтозилат (285мг, 1,25ммоль) і карбонат калію (345мг, 2,5ммоль) і реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж 2,5 годин, потім нагрівали до 40°C і залишали на всю ніч. Розчинник видаляли у вакуумі й залишок розподіляли між водою й дихлорметаном. Органічну фазу промивали соляним розчином і висушували (Na_2SO_4). Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії, елюючи метиленхлоридом/метанолом (97/3), одержуючи 4-[(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси]-6-метокси-7-[(2R)-оксиран-2-ілметокси]хіназолін (339мг, 85%).

^1H ЯМР спектр. (DMSO-d_6) 2,40 (s, 3H), 2,75 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 4,05 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 6,95 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 11,30 (brs, 1H)

MS-ESI: 396 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 49



4-Хлор-7-{2-[4-(2-фторетил)піперазин-1-іл]етокси}-6-метоксихіназолін (172мг, 0,47ммоль) розчиняли в диметилацетаміді (5мл). Додавали 5-гідрокси-7-азаіндол (69мг, 0,51ммоль), (отриманий, як описано для вихідної речовини в прикладі 2), і карбонат калію (71мг, 0,51ммоль) і суміш нагрівали до 85°C протягом 4 годин. Реакційну суміш охолоджували, фільтрували й концентрували. Отриманий залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії, елюючи метиленхлоридом/метанолом (насиченим аміаком) (94/6). Фракції, які містять необхідний продукт, випарювали у вакуумі й залишок суспендували в ацетоні, фільтрували й висушували у вакуумі, одержуючи 4-(7-азаіндол-5-ілокси)-7-{2-[4-(2-фторетил)піперазин-1-іл]етокси}-6-метоксихіназолін (123мг, 56%).

^1H ЯМР спектр (CDCl_3) 2,60 (m, 4H), 2,65 (m, 4H), 2,75 (t, 2H), 3,00 (t, 2H), 4,05 (s, 3H), 4,35 (t, 2H), 4,50 (t, 1H), 4,65 (t, 1H), 6,55 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 9,70 (brs, 1H)

MS-ESI: 467 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Вихідну речовину одержували в такий спосіб:

1-(2-Фторетил)піперазинової солі диТФО (464мг, 1,29ммоль), (отриманої, як описано для вихідної речовини в прикладі 27), розчиняли в ацетонітрилі (3,5мл). Додавали карбонат калію (889мг, 6,44ммоль) і суміш нагрівали до 85°C і залишали на всю ніч. Додатково додавали брометанол (95мкл, 1,34ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 85°C додатково впродовж 2 годин. Реакційну суміш охолоджували, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії, елюючи метиленхлоридом/метанолом (насиченим аміаком) (92/8), одержуючи 2-[4-(2-фторетил)піперазин-1-іл]етанол (151мг, 66%).

^1H ЯМР спектр: (CDCl_3) 2,60 (m, 10H), 2,65 (t, 1H), 2,75 (t, 1H), 3,60 (t, 2H), 4,45 (t, 1H), 4,65 (t, 1H)

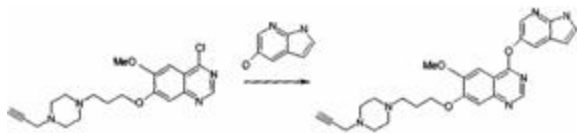
MS-ESI: 177 $[\text{M}+\text{H}]^+$

4-Хлор-7-гідрокси-6-метоксихіназолін (146мг, 0,69ммоль), (отриманий, як описано для вихідної речовини в прикладі 4), суспендували в дихлорметані (7,5мл). Додавали трифенілфосфін (254мг, 0,97ммоль) і 2-[4-(2-фторетил)піперазин-1-іл]етанол (134мг, 0,76ммоль). Потім по краплі додавали діізопропілазидикарбоксилат (165мкл, 0,83ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 2 годин 15 хвилин при температурі навколишнього середовища й потім безпосередньо поміщали на силікагелеву колонку й елювали метиленхлоридом/метанолом (92/8), одержуючи 4-хлор-7-{2-[4-(2-фторетил)піперазин-1-іл]етокси}-6-метоксихіназолін (172мг, 67%).

^1H ЯМР спектр: (CDCl_3) 2,65 (10H, m), 2,95 (2H, t), 4,05 (3H, s), 4,30 (2H, t), 4,50 (1H, t), 4,65 (1H, t), 7,30 (1H, s), 7,40 (1H, s), 8,85 (1H, s)

MS-ESI: 369 й 371 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 50



4-Хлор-6-метокси-7-[3-(4-проп-2-ін-1-ілпіперазин-1-іл)пропокси]хіназолін (300мг, 0,8ммоль) розчиняли в диметилацетаміді (10мл). Додавали 5-гідрокси-7-азаіндол (118мг, 0,88ммоль), (отриманий, як описано для вихідної речовини в прикладі 2), і карбонат калію (122мг, 0,88ммоль) і суміш нагрівали до 85°C впродовж 1,5 годин. Реакційну суміш охолоджували, фільтрували й концентрували. Отриманий залишок попередньо абсорбували на діоксид кремнію й елюювали метиленхлоридом/метанолом (насиченим аміаком) (90/10), одержуючи 4-(7-азаіндол-5-ілокси)-6-метокси-7-[3-(4-проп-2-ін-1-ілпіперазин-1-іл)пропокси]хіназолін (288мг, 76%).

^1H ЯМР спектр: (DMCO-d_6) 1,95 (m, 2H), 2,45 (m, ЮН), 3,10 (t, 1H), 3,25 (d, 2H), 4,00 (s, 3H), 4,20 (t, 2H), 6,45 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 11,75 (br s, 1H)

MS-ES: 473 (M^+H^+)

Вихідну речовину одержували в такий спосіб:

1-Проп-2-ін-1-ілпіперазинову сіль диТФО (704мг, 2ммоль), (отриману, як описано для вихідної речовини в прикладі 26), розчиняли в ацетонітрилі (5мл). Додавали карбонат калію (1,38г, 10ммоль) і 3-бромпропан-1-ол (180мкл, 2ммоль) і суміш нагрівали до 85°C впродовж 6,5 годин. Реакційну суміш охолоджували, фільтрували й концентрували, одержуючи масло. Його розтирали в порошок з діетиловим ефіром, одержуючи білу тверду речовину, яку розподіляли між дихлорметан і водою. Потім органічну фазу висушували (MgSO_4) і концентрували, одержуючи 3-(4-проп-2-ін-1-ілпіперазин-1-іл)пропан-1-ол (286мг, 79%).

^1H ЯМР спектр (CDCl_3) 1,70 (m, 2H), 2,25 (t, 1H), 2,60 (m, 10H), 3,25 (d, 2H), 3,80 (t, 2H)

MS-ESI: 183 $[\text{M}+\text{H}]^+$

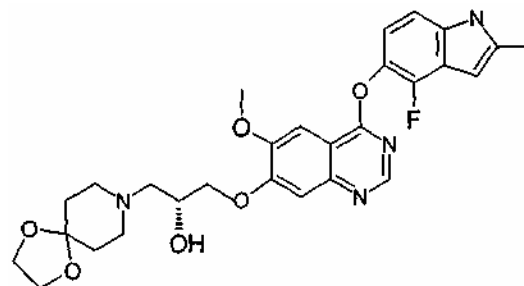
4-Хлор-7-гідрокси-6-метоксихіназолін (300мг, 1,42ммоль), (отриманий, як описано для вихідної речовини в прикладі 4), суспендували в дихлорметані (15мл). Додавали трифенілфосфін (523мг, 2ммоль) і 3-(4-проп-2-ін-1-ілпіперазин-1-іл)пропан-1-ол (267мг, 1,46ммоль). Потім додавали по краплях діізопропілазидикарбоксилат (340мкл, 1,71ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 1 години 15 хвилин при температурі навколишнього середовища й потім безпосередньо поміщали на силікагелеву колонку, і елюювали метиленхлоридом/метанолом (90/8, потім 90/10), одержуючи 4-хлор-6-метокси-7-[3-(4-

проп-2-ін-1 -ілпіперазин-1 -іл)пропокси]хіназолін (409мг, 77%).

^1H ЯМР спектр: (DMCO-d_6) 1,95 (m, 2H), 2,45 (m, ЮН), 3,10 (t, 1H), 3,20 (d, 2H), 4,00 (s, 3H), 4,25 (t, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 8,80 (s, 1H)

MS-ESI: 375 й 377 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 51

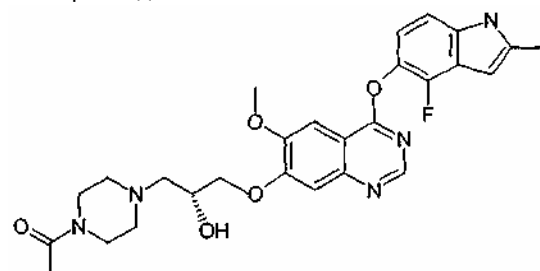


Суміш 4-[(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси]-6-метокси-7-[(2R)-оксиран-2-ілметокси]хіназоліну (200мг, 0,506ммоль), (отриманого, як описано для вихідної речовини в прикладі 48), і 1,4-діокса-8-азаспіро[4.5]декану (195мкл, 1,52ммоль) у ДМФА (3мл) перемішували при 70°C в атмосфері аргону впродовж 3 годин. Леткі компоненти видаляли у вакуумі й залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії, елюючи метиленхлоридом/метанолом (95/5, потім 90/10). Фракції, які містять очікуваний продукт, об'єднували й випарювали насухо. Залишок розтирали в порошок з діетиловим ефіром, фільтрували й висушували у вакуумі, одержуючи 7-[(2R)-3-[(1,4-діокса-8-азаспіро[4.5]дец-8-ил)]-2-гідроксипропокси]-4-[(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси]-6-метоксихіназолін (190мг, 70%).

^1H ЯМР спектр: (DMCO-d_6) 1,65 (t, 4H); 2,43 (s, 3H); 2,49-2,64 (m, 6H); 3,87 (s, 4H); 4,01 (s, 3H); 4,05 (br s, 1H); 4,13 (dd, 1H); 4,26 (dd, 1H); 4,97 (d, 1H); 6,26 (s, 1H); 7,01 (dd, 1H); 7,18 (d, 1H); 7,44 (s, 1H); 7,63 (s, 1H); 8,52 (s, 1H); 11,31 (s, 1H)

MS-ESI: 539,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 52



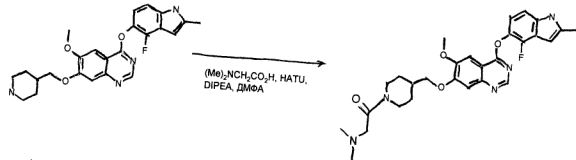
Використовуючи методику, аналогічну до методики одержання, описаної в прикладі 51, 4-[(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси]-6-метокси-7-[(2R)-оксиран-2-ілметокси]хіназолін (200мг, 0,506ммоль), (отриманий, як описано для вихідної речовини в прикладі 48), піддавали реакції з 1-ацетилпіперазином (195мг, 1,51ммоль), одержуючи 7-[(2R)-3-[4-ацетилпіперазин-1-іл]-2-гідроксипропокси]-4-[(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси]-6-метоксихіназолін (175мг, 66%).

^1H ЯМР спектр: (DMCO-d_6) 2,00 (s, 3H); 2,43 (s, 3H); 2,35-2,60 (m, 6H); 3,40-3,52 (m, 4H); 4,02 (s, 3H); 4,11 (br s, 1H); 4,15 (dd, 1H); 4,27 (dd, 1H); 5,05

(d, 1H); 6,26 (s, 1H); 7,01 (dd, 1H); 7,18 (d, 1H); 7,46 (s, 1H); 7,63 (s, 1H); 8,52 (s, 1H); 11,36(8,1 H)

MS-ESI: 524,5 [M+H]⁺

Приклад 53



4-[(4-Фтор-2-метил-1H-індол)-5-ілокси]-6-метокси-7-(піперидин-4-ілметокси)хіназолін (500мг, 1,15ммоль), (отриманий, як описано для вихідної речовини в прикладі 11), N,N-диметилгліцин (142мг, 1,37ммоль) і гексафторфосфат О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію (HATU) (523мг, 1,37ммоль) перемішували в N,N-диметилформаміді (4мл) і додавали N,N-діізопропілетиламін (399мкл, 2,29ммоль). Суміш перемішували впродовж 1 години, розводили етилацетатом, промивали соляним розчином, потім 2н. водним гідроксидом натрію. Органічний шар висушували (MgSO₄) і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії, елюючи метилентхлоридом/метанолом (насиченим аміаком) (98/2), одержуючи 7-[1-(N,N-диметиламіноацетил)піперидин-4-ілметокси]-4-[(4-фтор-2-метил-1H-індол)-5-ілокси]-6-метоксихіназолін (455мг, 76%) у вигляді білої піни.

MS-ESI: 522,1 [M]⁺

¹H ЯМР спектр: (DMCOd₆) 1,33 (m, 2H); 1,87 (br d, 2H); 2,22 (m, 7H); 2,44 (s, 3H); 2,65 (brt, 1H); 3,10 (m, 3H); 4,02 (s, 3H); 4,12 (m, 3H); 4,43 (brd, 1H); 6,27 (s, 1H); 7,01 (t, 1H); 7,18 (d, 1H); 7,42 (s, 1H); 7,63 (s, 1H); 8,52 (s, 1H); 11,34 (brs, 1H)

Приклад 54

Далі з метою ілюстрації наведені типові фармацевтичні лікарські форми, які містять сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль, (надалі сполуку X), для лікувального або профілактичного застосування в людей:

(а) Таблетка I	мг/таблетку
сполука X	100
лактоза Ph.Eur	182,75
кроскармелоза натрію	12,0
кукурудзяний крохмальний	
клейстер	2,25
(5% мас/об, клейстер)	
стеарат магнію	3,0
(б) Таблетка II	мг/таблетку
сполука X	50
лактоза Ph.Eur	223,75
кроскармелоза натрію	6,0
кукурудзяний крохмаль	15,0
полівінілпіролідон	2,25
(5% мас/об, клейстер)	
стеарат магнію	3,0
(в) Таблетка III	мг/таблетку
сполука X	1,0
лактоза Ph.Eur	93,25
кроскармелоза натрію	4,0

кукурудзяний крохмальний	
клейстер	0,75
(5% мас/об, клейстер)	
стеарат магнію	1,0
(г) Капсула	мг/капсулу
сполука X	10
лактоза Ph.Eur	488,5
стеарат магнію	1,5
(д) Ін'єкційний розчин I	(50мг/мл)
сполука X	5,0% мас/об.
1М розчин гідроксиду натрію	15,0% об./об.
0,1М соляна кислота	
(для доведення рН до 7,6)	
поліетиленгліколь 400	4,5% мас/об.
вода для ін'єкцій до 100%	
(е) Ін'єкційний розчин II	(10мг/мл)
сполука X	1,0% мас/об.
фосфат натрію ВР	3,6% мас/об.
1М розчин гідроксиду натрію	15,0% об./об.
вода для ін'єкцій до 100%	
(е) Ін'єкційний розчин III	(1мг/мл,

забуферений до рН6)

сполука X	0,1% мас/об.
фосфат натрію ВР	2,26% мас/об.
лимонна кислота	0,38% мас/об.
поліетиленгліколь 400	3,5% мас/об.
вода для ін'єкцій до 100%	

Примітка:

Вищенаведені склади можуть бути отримані за допомогою звичайних методик, добре відомих в галузі фармацевтики. Таблетки (а)-(в) можуть бути покриті ентросолубільним покриттям за допомогою звичайних способів, наприклад, покриттям з ацетатфталату целюлози.