



УКРАЇНА

(19) UA (11) 87830 (13) C2

(51) МПК (2009)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 487/14 (2006.01)

A61K 31/407

A61P 35/00

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

(54) КОНДЕНСОВАНІ ПІРОЛОКАРБАЗОЛИ

1

2

(21) а200608231

(22) 23.12.2004

(24) 25.08.2009

(86) PCT/US2004/043160, 23.12.2004

(31) 11/017,947

(32) 22.12.2004

(33) US

(31) 60/532,182

(32) 23.12.2003

(33) US

(46) 25.08.2009, Бюл.№ 16, 2009 р.

(72) БЕКНЕЛЛ НАДІН К., US, ДАЙБОЛД ДЖЕЙМС Л., US, ДЖИНГРІЧ ДАЙАН Е., US, ХАДКІНЗ РОБЕРТ Л., US, РЕДДІ ДАНДУ Р., US, ТАО МІН, US, АНДЕРАЙНЕР ТЕОДОР Л., US, ЗУЛЛІ ЕЛЛІСОН Л., US

(73) СЕФАЛОН, ІНК., US

(56) WO 0217914 A2

WO 02092065 A2

WO 0047583 A1

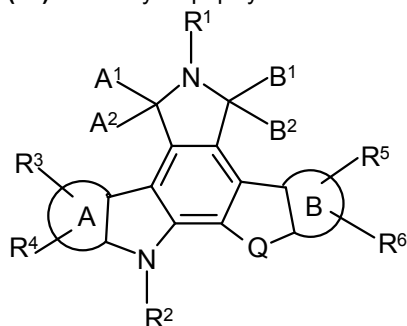
WO 0228874 A2

WO 9807433 A1

EP 0545195 A1

US 5594009 A

(57) 1. Сполука формули I:



де

кільце А і кільце В, незалежно, і кожне разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, вибрані з

(а) феніленового кільця, і

(b) 5-членного ароматичного кільця, в якому два атоми вуглецю можуть бути замінені двома атомами азоту;

A<sup>1</sup> і A<sup>2</sup> незалежно являють собою Н;B<sup>1</sup> і B<sup>2</sup> разом утворюють частину, що являє собою =O;R<sup>1</sup> незалежно вибраний з Н, C(=O)R<sup>1a</sup>, OR<sup>1b</sup> і необов'язково заміщеного алкілу, де вказаними необов'язковими замісниками є одна-три групи R<sup>10</sup>;R<sup>1a</sup> незалежно вибраний з необов'язково заміщеного алкілу, необов'язково заміщеного арилу і необов'язково заміщеного гетероарилу, де вказаними необов'язковими замісниками є одна-три групи R<sup>10</sup>;R<sup>1b</sup> незалежно вибраний з Н і необов'язково заміщеного алкілу, де вказаними необов'язковими замісниками є одна-три групи R<sup>10</sup>;R<sup>2</sup> вибраний з Н, (алкілен)-OC(=O)-(алкілен)CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, необов'язково заміщеного алкілу, необов'язково заміщеного алкенілу, необов'язково заміщеного алкінілу, необов'язково заміщеного циклоалкілу і необов'язково заміщеного гетероциклоалкілу, де вказаними необов'язковими замісниками є одна-три групи R<sup>10</sup>.щонайменше один з R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> і R<sup>6</sup> вибраний з (алкілен)<sub>x</sub>OR<sup>13</sup>, C(=O)R<sup>13</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>22</sup>, O-(алкілен)-R<sup>27</sup>, OCH(CO<sub>2</sub>R<sup>18</sup>)<sub>2</sub>, OCH[(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>20</sup>]<sub>2</sub>, C(=O)-(алкілен)-R<sup>25</sup>, NR<sup>11</sup>R<sup>32</sup>, NR<sup>11</sup>R<sup>33</sup>, (алкілен)-NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, C(R<sup>12</sup>)=NR<sup>18</sup>, CH=N-OR<sup>13</sup>, C(R<sup>12</sup>)=N-OR<sup>20</sup>, C(R<sup>11</sup>)=N-NR<sup>11</sup>C(=O)NR<sup>14A</sup>R<sup>14B</sup>, C(R<sup>11</sup>)=N-NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>18</sup>, OC(=O)NR<sup>11</sup>(алкілен)-R<sup>26</sup>, OC(=O)[N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N]-R<sup>21</sup>, NR<sup>11</sup>C(=O)OR<sup>23</sup>, NR<sup>11</sup>C(=O)S-R<sup>18</sup>, NR<sup>11</sup>C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>23</sup>, NR<sup>11</sup>C(=S)NR<sup>11</sup>R<sup>23</sup>, NR<sup>11</sup>S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>15</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>11</sup>C(=O)NR<sup>11</sup>(алкілен)-R<sup>24</sup>, NR<sup>11</sup>C(=O)N(R<sup>11</sup>)NR<sup>16A</sup>R<sup>16B</sup>, заміщеного алкілу, де один із замісників являє собою спіроциклоалкільную групу, необов'язково заміщений (алкілен)<sub>x</sub>-циклоалкіл і необов'язково заміщений (алкілен)<sub>x</sub>-гетероциклоалкіл, де гетероциклоалкіл не включає в себе незаміщений N-морфолініл, N-піперидил або N-тіоморфолініл,де будь-яка вказана алкіленова група може бути необов'язково заміщена однією-трьма групами R<sup>10</sup>;

(13) C2

(11) 87830

(19) UA

за умови, що, коли  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  або  $R^6$  являє собою  $C(=O)R^{13}$ , то  $R^{13}$  не включає в себе гетероциклоалкільну групу, яка містить атом азоту, зв'язаний з карбонільною частиною; і інші з частин  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  або  $R^6$  можуть бути незалежно вибрані з H, галогену,  $R^{10}$ ,  $OR^{20}$ , неонов'язково заміщеного алкілу, неонов'язково заміщеного алкенілу і неонов'язково заміщеного алкінілу, де вказаними неонов'язковими замісниками є одна-три групи  $R^{10}$ ;

$Q$  являє собою  $C_{1-2}$ -алкілен,

$R^{10}$  вибраний з алкілу, арилу, гетероарилу, циклоалкілу, спіроциклоалкілу, гетероциклоалкілу, арилалкокси, F, Cl, Br, I, CN,  $CF_3$ ,  $NR^{31A}R^{31B}$ ,  $NO_2$ ,  $OR^{30}$ ,  $OCF_3$ ,  $=O$ ,  $=NR^{30}$ ,  $=N-OR^{30}$ ,  $=N-NR^{31A}R^{31B}$ ,  $OC(=O)R^{30}$ ,  $OC(=O)NHR^{29}$ ,  $O-Si(R^{29})_4$ ,  $O$ -тетрагідропіранілу, етиленоксиду,  $NR^{29}C(=O)R^{30}$ ,  $NR^{29}CO_2R^{30}$ ,  $NR^{29}C(=O)NR^{31A}R^{31B}$ ,  $NHC(=NH)NH_2$ ,  $NR^{29}S(O)_2R^{30}$ ,  $S(O)_2R^{18}$ ,  $CO_2R^{30}$ ,  $C(O)NR^{31A}R^{31B}$ ,  $C(=O)R^{30}$ ,  $(CH_2)_pOR^{30}$ ,  $CH=NNR^{31A}R^{31B}$ ,  $CH=NOR^{30}$ ,  $CH-NR^{30}$ ,  $CH=NNHCH(N=NH)NH_2$ ,  $S(=O)_2NR^{31A}R^{31B}$ ,  $P(=O)(OR^{30})_2$ ,  $OR^{28}$  і моносахариду, де кожна гідроксильна група моносахариду є незалежно або незаміщеною, або заміщеною H, алкілом, алкілкарбонілокси або алкокси;

$R^{11}$  вибраний з H і неонов'язково заміщеного алкілу, де вказаними неонов'язковими замісниками є одна-три групи  $R^{10}$ ;

$R^{12}$  вибраний з неонов'язково заміщеного алкілу, неонов'язково заміщеного арилу і неонов'язково заміщеного гетероарилу, де вказаними неонов'язковими замісниками є одна-три групи  $R^{10}$ ;

$R^{13}$  незалежно вибраний з неонов'язково заміщеного циклоалкілу і неонов'язково заміщеного гетероциклоалкілу, де вказаними неонов'язковими замісниками є одна-три групи  $R^{10}$ ;

$R^{14A}$  і  $R^{14B}$ , кожний незалежно, вибрані з H, неонов'язково заміщеного алкілу, неонов'язково заміщеного арилу і неонов'язково заміщеного гетероарилу, де вказаними неонов'язковими замісниками є одна-три групи  $R^{10}$ ;

$R^{15}$  незалежно вибраний з неонов'язково заміщеного алкілу, неонов'язково заміщеного арилу, неонов'язково заміщеного гетероарилу, неонов'язково заміщеного циклоалкілу і неонов'язково заміщеного гетероциклоалкілу, де вказаними неонов'язковими замісниками є одна-три групи  $R^{10}$ ;

$R^{16A}$  і  $R^{16B}$ , кожний незалежно, вибрані з H і неонов'язково заміщеного алкілу або разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють неонов'язково заміщений гетероциклоалкіл, де вказаними неонов'язковими замісниками є одна-три групи  $R^{10}$ ;

$R^{17}$  вибраний з неонов'язково заміщеного циклоалкілу, неонов'язково заміщеного гетероциклоалкілу і неонов'язково заміщеного гетероарилу, де вказаними неонов'язковими замісниками є одна-три групи  $R^{10}$ ;

$R^{18}$  вибраний з H, неонов'язково заміщеного алкілу, неонов'язково заміщеного арилу, неонов'язково заміщеного гетероарилу, неонов'язково заміщеного циклоалкілу і неонов'язково заміщеного гетероциклоалкілу, де вказаними неонов'язковими замісниками є одна-три групи  $R^{10}$ ;

$R^{19}$  вибраний з CN і триазолу;

$R^{20}$  вибраний з H, неонов'язково заміщеного алкілу, неонов'язково заміщеного алкенілу, неонов'язково заміщеного алкінілу, неонов'язково заміщеного арилу, неонов'язково заміщеного арилалкілу, неонов'язково заміщеного гетероарилу, неонов'язково заміщеного циклоалкілу і неонов'язково заміщеного гетероциклоалкілу, де вказаними неонов'язковими замісниками є одна-три групи  $R^{10}$ ;

$R^{21}$  вибраний з неонов'язково заміщеного арилу і неонов'язково заміщеного гетероарилу, де вказаними неонов'язковими замісниками є одна-три групи  $R^{10}$ ;

$R^{22}$  являє собою неонов'язково заміщений  $C_5-C_{10}$ -алкіл, де вказаними неонов'язковими замісниками є одна-три групи  $R^{10}$ ;

$R^{23}$  вибраний з неонов'язково заміщеного арилу, неонов'язково заміщеного гетероарилу, неонов'язково заміщеного циклоалкілу і неонов'язково заміщеного гетероциклоалкілу, де вказаними неонов'язковими замісниками є одна-три групи  $R^{10}$ ;

$R^{24}$  вибраний з неонов'язково заміщеного алкенілу, неонов'язково заміщеного алкінілу, неонов'язково заміщеного арилу, неонов'язково заміщеного гетероарилу, неонов'язково заміщеного циклоалкілу, неонов'язково заміщеного гетероциклоалкілу,  $OR^{20}$ ,  $O(CH_2)_pOR^{20}$ ,  $(CH_2)_pOR^{20}$ ,  $SR^{17}$ ,  $SOR^{15}$ ,  $SO_2R^{18}$ , CN,  $N(R^{18})_2$ ,  $C(=O)N(R^{18})_2$ ,  $NR^{18}C(=O)R^{18}$ ,  $NR^{18}C(=O)N(R^{18})_2$ ,  $C(=NR^{18})OR^{18}$ ,  $C(R^{12})=NOR^{18}$ ,  $NHOR^{20}$ ,  $NR^{18}C(=NR^{18})N(R^{18})_2$ ,  $NHCN$ ,  $CONR^{18}OR^{18}$ ,  $CO_2R^{18}$ ,  $OCOR^{15}$ ,  $OC(=O)N(R^{18})_2$ ,  $NR^{18}C(=O)OR^{15}$  і  $C(=O)R^{18}$ , де вказаними неонов'язковими замісниками є одна-три групи  $R^{10}$ ;

$R^{25}$  вибраний з неонов'язково заміщеного циклоалкілу, неонов'язково заміщеного гетероциклоалкілу,  $OR^{20}$ ,  $O(CH_2)_pOR^{20}$ ,  $(CH_2)_pOR^{20}$ ,  $SR^{17}$ ,  $SOR^{15}$ ,  $SO_2R^{18}$ , CN,  $N(R^{18})_2$ ,  $C(=O)N(R^{18})_2$ ,  $NR^{18}C(=O)R^{18}$ ,  $NR^{18}C(=O)N(R^{18})_2$ ,  $C(=NR^{18})OR^{18}$ ,  $C(R^{12})=NOR^{18}$ ,  $NHOR^{20}$ ,  $NR^{18}C(=NR^{18})N(R^{18})_2$ ,  $NHCN$ ,  $CONR^{18}OR^{18}$ ,  $CO_2R^{18}$ ,  $OCOR^{15}$ ,  $OC(=O)N(R^{18})_2$ ,  $NR^{18}C(=O)OR^{15}$  і  $C(=O)R^{18}$ , де вказаними неонов'язковими замісниками є одна-три групи  $R^{10}$ ;

$R^{26}$  вибраний з неонов'язково заміщеного циклоалкілу, неонов'язково заміщеного гетероциклоалкілу, неонов'язково заміщеного арилу, неонов'язково заміщеного гетероарилу,  $OR^{11}$ ,  $O(CH_2)_pOR^{20}$ ,  $(CH_2)_pOR^{20}$ ,  $SR^{17}$ ,  $SOR^{15}$ ,  $SO_2R^{18}$ , CN,  $N(R^{18})_2$ ,  $C(=O)N(R^{18})_2$ ,  $NR^{18}C(=O)R^{18}$ ,  $NR^{18}C(=O)N(R^{18})_2$ ,  $C(=NR^{18})OR^{18}$ ,  $C(R^{12})=NOR^{18}$ ,  $NHOR^{20}$ ,  $NR^{18}C(=NR^{18})N(R^{18})_2$ ,  $NHCN$ ,  $CONR^{18}OR^{18}$ ,  $CO_2R^{18}$ ,  $OCOR^{15}$ ,  $OC(=O)N(R^{18})_2$ ,  $NR^{18}C(=O)OR^{15}$  і  $C(=O)R^{18}$ , де вказаними неонов'язковими замісниками є одна-три групи  $R^{10}$ ;

$R^{27}$  вибраний з неонов'язково заміщеного циклоалкілу, CN,  $C(R^{12})=NOR^{18}$  і  $C(=O)N(R^{18})_2$ , де вказаними неонов'язковими замісниками є одна-три групи  $R^{10}$ ;

$R^{28}$  являє собою залишок амінокислоти після видалення гідроксильної частини з її карбоксильної групи;

$R^{29}$  являє собою H або алкіл;

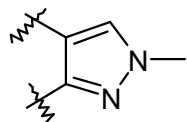
$R^{30}$  являє собою H, алкіл, арил, арилалкіл, гетероарил, циклоалкіл або гетероциклоалкіл;

$R^{31A}$  і  $R^{31B}$ , кожний незалежно, вибрані з H, алкілу і арилалкілу або разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють неонов'язково заміщений гетероциклоалкіл;

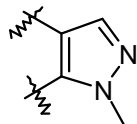
8. Сполука за п. 1, яка має структуру формули II:



12. Сполука за п. 11, де кільце В являє собою



13. Сполука за п. 11. де кільце В являє собою



16. Сполука за п. 8, яка має структуру формули III:



17. Сполука за п. 16, яка має структуру формули IV:



18. Сполука за п. 16, яка має структуру формули V:



19. Сполука за п. 16, яка має формулу VI:



23. Сполука за п. 22, де щонайменше один з  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  або  $R^6$  являє собою  $NHR^{32}$ .

24. Сполука за будь-яким з пп. 1, 8, 16, 17, 18 або 19, де щонайменше один з  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  або  $R^6$  являє собою необов'язково заміщений (алкілен)-гетероциклоалкіл, де гетероциклоалкіл не включає в себе N-морфолініл, N-піперидил або N-тіоморфолініл.

25. Сполука за п. 24, де щонайменше один з  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  або  $R^6$  являє собою тетрагідропіраніл.

26. Сполука за будь-яким з пп. 1, 8, 16, 17, 18 або 19, де щонайменше один з  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  або  $R^6$  являє собою  $NR^{11}R^{33}$ .

27. Сполука за п. 26, де щонайменше один з  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  або  $R^6$  являє собою  $NHR^{33}$ .

28. Сполука за п. 27, де  $R^{33}$  являє собою необов'язково заміщений гетероарил.

29. Сполука за будь-яким з пп. 1, 8, 16, 17, 18 або 19, де щонайменше один з  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  або  $R^6$  являє собою  $C(R^{12})=N-OR^{20}$ .

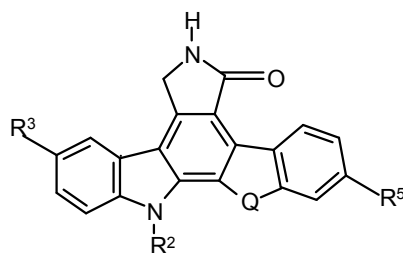
30. Сполука за п. 29, де  $R^{12}$  і  $R^{20}$  являють собою алкіл.

31. Сполука за п. 1, де сполуки вибрані з таблиці 1.

32. Сполука за п. 1, де сполуки вибрані з таблиці 2.

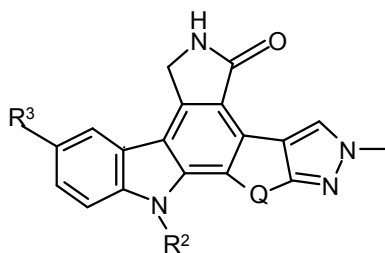
33. Сполука за п. 1, де сполуки вибрані з таблиці 3.

34. Сполука за п. 1, де сполуки вибрані з наступної таблиці:



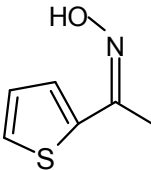
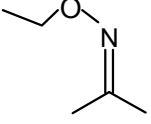
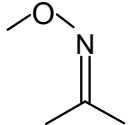
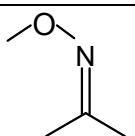
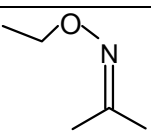
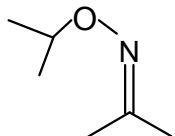
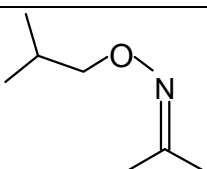
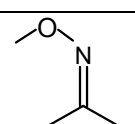
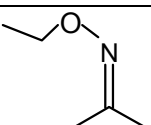
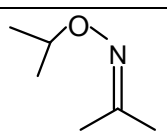
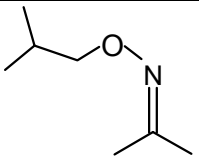
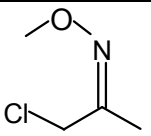
$R^3$	$R^2$	Q	$R^5$
	$CH_2CH_2CH_2OH$	$CH_2$	H
	$CH_2CH_3$	$CH_2CH_2$	$OCH_3$
	$CH_2CH_3$	$CH_2CH_2$	$OCH_3$

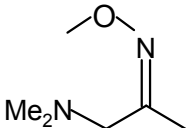
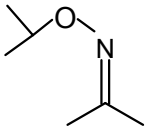
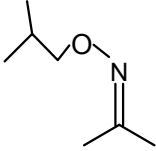
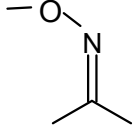
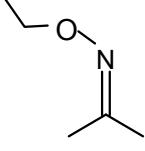
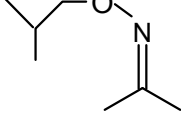
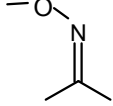
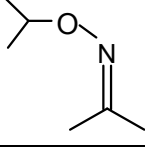
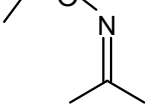
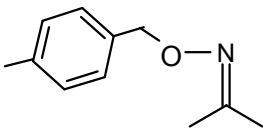
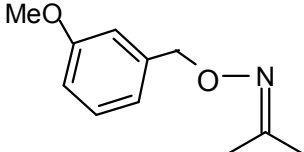
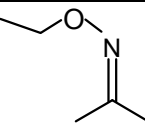
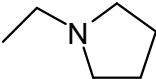
35. Сполука за п. 1, де сполуки вибрані з наступної таблиці:

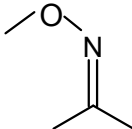
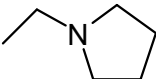
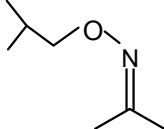
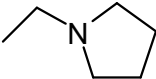
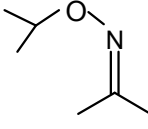
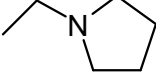
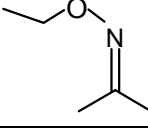
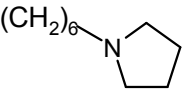
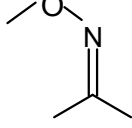
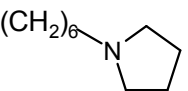
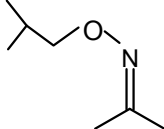
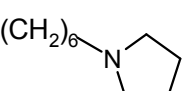
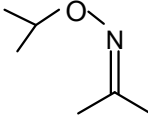
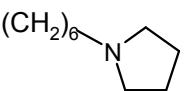
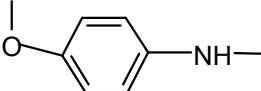
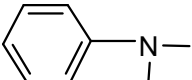
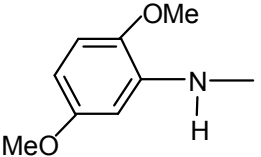
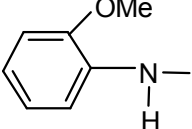
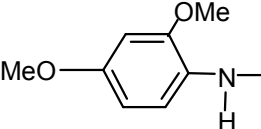


$R^3$	$R^2$	Q
	H	$CH_2CH_2$
	H	$CH_2CH_2$
	H	$CH_2CH_2$
	H	$CH_2CH_2$

9	87830	10
	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>

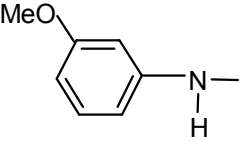
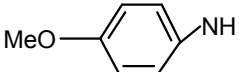
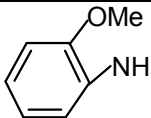
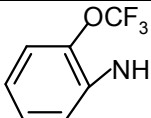
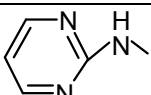
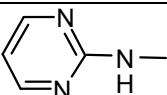
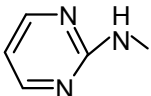
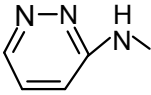
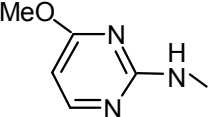
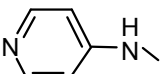
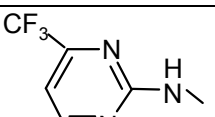
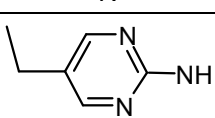
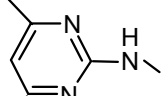
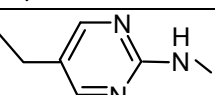
11	87830	12
	<chem>CH2CH(CH3)2</chem>	<chem>CH2CH2</chem>
	<chem>CH2CH2CH3</chem>	<chem>CH2CH2</chem>
	<chem>CH2CH2CH3</chem>	<chem>CH2CH2</chem>
	<chem>CH2CH2CH2CH3</chem>	<chem>CH2CH2</chem>
	<chem>CH2CH2CH2CH3</chem>	<chem>CH2CH2</chem>
	<chem>CH2CH2CH2CH3</chem>	<chem>CH2CH2</chem>
	<chem>CH2CH2CH2CH3</chem>	<chem>CH2CH2</chem>
	<chem>CH2CH3</chem>	<chem>CH2CH2</chem>
	<chem>CH2CH3</chem>	<chem>CH2CH2</chem>
	<chem>CH2CH3</chem>	<chem>CH2CH2</chem>
	<chem>CH2CH3</chem>	<chem>CH2CH2</chem>
	<chem>CH2CH3</chem>	<chem>CH2CH2</chem>

13	87830	14
	<chem>CH2CH(CH3)2</chem>	<chem>CH2CH2</chem>
	<chem>CH2CH2CH3</chem>	<chem>CH2CH2</chem>
	<chem>CH2CH2CH3</chem>	<chem>CH2CH2</chem>
	<chem>CH3</chem>	<chem>CH2CH2</chem>
	<chem>CH3</chem>	<chem>CH2CH2</chem>
	<chem>CH3</chem>	<chem>CH2CH2</chem>
	<chem>CH2CH2NMe2</chem>	<chem>CH2CH2</chem>
	<chem>CH2CH2NMe2</chem>	<chem>CH2CH2</chem>
	<chem>CH2CH2NMe2</chem>	<chem>CH2CH2</chem>
	<chem>CH2CH(CH3)2</chem>	<chem>CH2CH2</chem>
	<chem>CH2CH(CH3)2</chem>	<chem>CH2CH2</chem>
		<chem>CH2CH2</chem>

15	87830	16
		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>



17	87830	18
	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$\text{CH}_2\text{CH}_2$
	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{CH}_2\text{CH}_2$
	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{CH}_2\text{CH}_2$
	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{CH}_2\text{CH}_2$
	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$\text{CH}_2\text{CH}_2$
	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$\text{CH}_2\text{CH}_2$
	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{CH}_2\text{CH}_2$
		$\text{CH}_2\text{CH}_2$
	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{CH}_2\text{CH}_2$
	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{CH}_2\text{CH}_2$
	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{CH}_2\text{CH}_2$

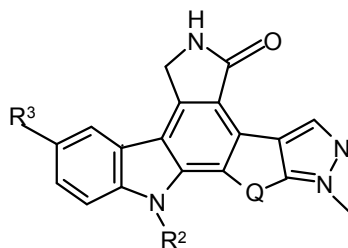
19	87830	20
	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$\text{CH}_2\text{CH}_2$
	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$\text{CH}_2\text{CH}_2$
	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$\text{CH}_2\text{CH}_2$
	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$\text{CH}_2\text{CH}_2$
	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$\text{CH}_2\text{CH}_2$
	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{CH}_2\text{CH}_2$
	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$\text{CH}_2\text{CH}_2$
	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$\text{CH}_2\text{CH}_2$
	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$\text{CH}_2\text{CH}_2$
	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$\text{CH}_2\text{CH}_2$
	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$\text{CH}_2\text{CH}_2$
	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$\text{CH}_2\text{CH}_2$
	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$\text{CH}_2\text{CH}_2$
	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{CH}_2\text{CH}_2$

36. Сполука за п. 1, де сполуки вибрані з наступної таблиці:

21

87830

22

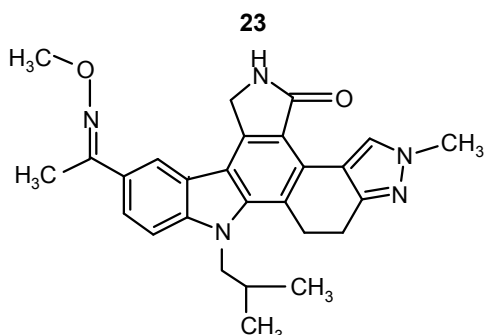


R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	Q
	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>

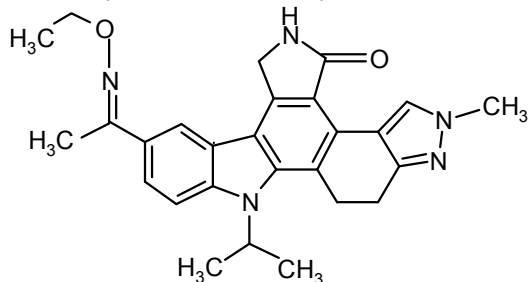
37. Сполука за п. 1, де сполука вибрана з наступної таблиці:

Структура	

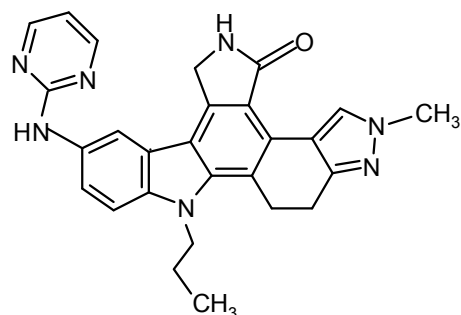
38. Сполука за п. 1, де сполука являє собою



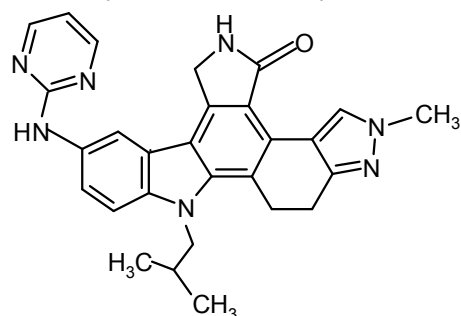
39. Сполука за п. 1, де сполука являє собою



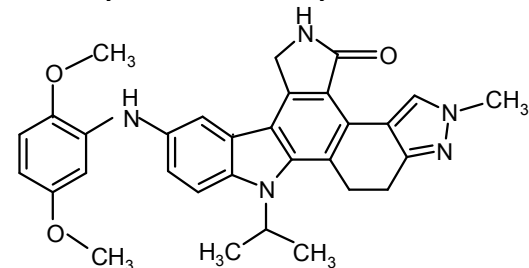
40. Сполука за п. 1, де сполука являє собою



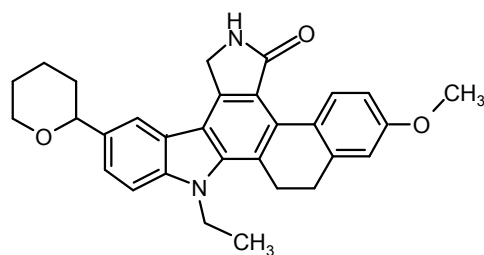
41. Сполука за п. 1, де сполука являє собою



42. Сполука за п. 1, де сполука являє собою



43. Сполука за п. 1, де сполука являє собою



44. Сполука за п. 43, де сполука являє собою (+)-ізомер.

45. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за п. 1 і щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт.

46. Фармацевтична композиція за п. 45, яка містить сполуку за п. 41.

47. Фармацевтична композиція за п. 45, яка містить сполуку за п. 42.

48. Фармацевтична композиція за п. 45, яка містить сполуку за п. 43.

49. Фармацевтична композиція за п. 45, яка містить сполуку за п. 44.

50. Спосіб лікування розладу простати, який включає введення суб'єкту, що потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки за п. 1.

51. Спосіб за п. 50, де розладом простати є рак простати або доброякісна гіперплазія простати.

52. Спосіб лікування ангіогенного розладу, який включає введення суб'єкту, що потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки за п. 1.

53. Спосіб за п. 52, де ангіогенний розлад вибраний з групи, яка складається з раку солідних пухлин, гематологічних пухлин, дегенерації жовтої плями, ретинопатії недоношеності, діабетичної ретинопатії, ревматоїдного артриту, псоріазу, ендометріозу і рестенозу.

54. Спосіб лікування патологічного розладу, який включає введення суб'єкту, що потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки за п. 1.

55. Спосіб за п. 54, де патологічний розлад вибраний з групи, яка складається з неоплазії, хронічного артриту, фіброзу легень, мієлофіброзу, аномального загоєння рани і атеросклерозу.

56. Спосіб лікування нейродегенеративного захворювання або розладу, який включає введення суб'єкту, що потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки за п. 1.

57. Спосіб за п. 56, де нейродегенеративне захворювання або розлад вибраний з групи, що складається з хвороби Альцгеймера, бічного аміотрофічного склерозу, хвороби Паркінсона, інсульту, ішемії, хвороби Хантінгтона, пов'язаної зі СНІДом деменції, епілепсії, розсіяного склерозу, периферичної невропатії, викликаній хіміотерапією периферичної невропатії, пов'язаної зі СНІДом периферичної невропатії і пошкодження головного мозку або спинного мозку.

58. Спосіб за п. 57, де нейродегенеративним захворюванням є хвороба Альцгеймера.

59. Спосіб за п. 58, де суб'єкту вводять сполуку за п. 42.

60. Спосіб за п. 58, де суб'єкту вводять сполуку за п. 43.

61. Спосіб за п. 58, де суб'єкту вводять сполуку за п. 44.

62. Спосіб лікування множинної мієломи або лейкозу, який включає введення суб'єкту, що потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки за п. 1.

63. Спосіб за п. 62, де лейкозом є гострий мієлогенний лейкоз, хронічний мієлогенний лейкоз, гострий лімфолейкоз або хронічний лімфолейкоз.

64. Спосіб лікування раку або солідних пухлин, який включає введення суб'єкту, що потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки за п. 41.

65. Спосіб лікування гематологічної пухлини, який включає введення суб'єкту, що потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки за п. 41.

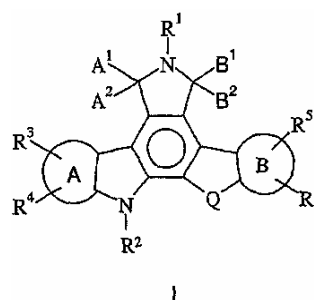
Ця заявка запитує пріоритет попередньої заявки на патент США №60/532182, зареєстрованої 23 грудня 2003 року, яка включена в даний опис як посилання у всій її повноті для всіх цілей.

Даний винахід належить загалом до конденсованих піролокарбазолів, які включає фармацевтичні композиції, діагностичні набори, стандарти або реагенти для аналізу, які містять такі сполуки, і способи застосування їх як терапевтичних засобів. Винахід належить також до проміжних продуктів і способів одержання цих нових сполук.

Публікації, цитовані протягом всього даного опису, включені в даний опис у всій їх повноті як посилання.

Одержані різні синтетичні маленькі органічні молекули, які є біологічно активними і загалом відомі в даній галузі як «конденсовані піролокарбазоли» [див. патенти США №№ 5475110; 5591855; 5594009; 5616724 і 6630500]. Крім того, в патенті США 5705511 описані конденсовані похідні піролокарбазолу, які мають різну функціональну фармакологічну активність. Конденсовані піролокарбазоли описані для застосування для різних цілей, які включають підвищення функції і/або виживання клітин нейронної лінії диференціювання, або окремо, або в комбінації з нейротрофічним фактором(ами) і/або індокарбазолами; підвищення активності, індукованої трофічним фактором; інгібування активності протеїнкінази С ("PKC"); інгібування активності тирозинкінази trk; інгібування проліферації клітинної лінії раку простати; інгібування клітинних шляхів, що беруть участь в запальному процесі; і підвищення виживаності нейронних клітин при ризику загибелі. Однак залишається потреба в нових похідних піролокарбазолу, які мають корисні властивості. Даний винахід належить до цих, а також інших важливих цілей.

Даний винахід в одному аспекті належить до конденсованих похідних піролокарбазолу формули I:



і їх стереоізомерних форм, сумішей стереоізомерних форм або їх форм фармацевтично прийнятних солей, де члени, що їх складають, вказані нижче.

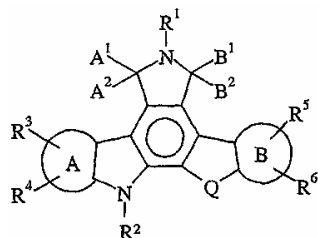
Конденсовані піролокарбазоли даного винаходу можна застосовувати для різних цілей, які включають інгібування ангиогенезу; як протипухлинні агенти; для підвищення функції і/або виживання клітин нейронної лінії диференціювання, або окремо, або в комбінації з нейротрофічним фактором(ами) і/або індокарбазолами; для підвищення активності, індукованої трофічним фактором; інгібування активності кінази, такої як тирозинкіназа trk ("trk"), кіназа рецептора фактора васкулярного ендотеліального росту ("VEGFR"), переважно VEGFR1 і VEGFR2, кінази змішаної лінії диференціювання ("MLK"), кінази, що несе подвійну лейцинову «застібку-блискавку» ("DLK"), кінази рецептора фактора росту, що походить з тромбоцитів ("PDGFR"), протеїнкінази С ("PKC"), Tie-2 або CDK-1, -2, -3, -4, 5-, -6; для інгібування NGF-стимульованого фосфорилування trk; для інгібування проліферації клітинної лінії раку простати; для інгібування клітинних шляхів, що беруть участь в запальному процесі, і для підвищення виживання нейронних клітин при ризику загибелі. Крім того, конденсовані піролокарбазоли можуть бути застосовними для інгібування c-met, C-kit і мутованого Flt-3, що містить дуплікації внутрішнього тандему в юкстамембранному домені. Внаслідок їх різної активності описані сполуки знаходять застосування в різних областях, включаючи дослідницькі і терапевтичні цілі.

У інших варіантах здійснення сполуки даного винаходу є придатними для лікування або профілактики ангиогенезу і ангиогенних порушень, таких

як рак солідних пухлин, ендометріоз, ретинопатія, діабетична ретинопатія, псоріаз, гемангіобластома, очні порушення або дегенерація жовтої плями. У іншому варіанті здійснення сполуки даного винаходу є придатними для лікування або профілактики неоплазії, ревматоїдного артриту, хронічного артриту, фіброзу легень, мієлофіброзу, патологічного загоєння ран, атеросклерозу або рестенозу. У додаткових варіантах здійснення сполуки даного винаходу придатні для лікування або профілактики нейродегенеративних захворювань і порушень, таких як хвороба Альцгеймера, аміотрофічний латеральний склероз, хвороба Паркінсона, мозковий крововилив, ішемія, хвороба Гентінгтона, пов'язана зі СНІДом деменція, епілепсія, розсіяний склероз, периферична невропатія, викликана хіміотерапією периферична невропатія, пов'язана зі СНІДом периферична невропатія або пошкодження головного мозку або спинного мозку. У додаткових варіантах здійснення сполуки даного винаходу придатні для лікування або профілактики порушень простати, таких як рак простати або доброякісна гіперплазія простати. У інших варіантах здійснення сполуки даного винаходу є придатними для лікування або профілактики множинної мієломи і лейкозу, що включають в себе, але не обмежуються перерахованим, гострий мієлогенний лейкоз, хронічний мієлогенний лейкоз, гострий лімфолейкоз і хронічний лімфолейкоз.

У наступному аспекті даний винахід належить до фармацевтичних композицій, які включають в себе один або декілька фармацевтично прийнятних ексципієнтів і терапевтично ефективну кількість сполуки даного винаходу.

Так, в першому варіанті здійснення даний винахід пропонує нову сполуку формули I:



I

де

кільце A і кільце B, незалежно, і кожне разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, вибрані з

(а) феніленового кільця, в якому від 1 до 3 атомів вуглецю можуть бути заміщені атомами азоту, і

(б) 5-членного ароматичного кільця, в якому або

(1) один атом вуглецю може бути заміщений атомом кисню, азоту або сірки;

(2) два атоми вуглецю можуть бути заміщені атомом сірки і азоту, атомом кисню і азоту або двома атомами азоту; або

(3) три атоми вуглецю можуть бути заміщені трьома атомами азоту, одним атомом кисню і двома атомами азоту або одним атомом сірки і двома атомами азоту;

$A^1$  і  $A^2$  незалежно вибрані з H, H; H, OR; H, SR; H,  $N(R)_2$  і групи, в якій  $A^1$  і  $A^2$  разом утворюють частину, вибрану з  $=O$ ,  $=S$  і  $=NR$ ;

$B^1$  і  $B^2$  незалежно вибрані з H, H; H, OR; H, SR; H,  $N(R)_2$  і групи, в якій  $B^1$  і  $B^2$  разом утворюють частину, вибрану з  $=O$ ,  $=S$  і  $=NR$ ;

за умови, що щонайменше одна з пар  $A^1$  і  $A^2$  або  $B^1$  і  $B^2$  утворює  $=O$ ;

R незалежно вибраний з H, необов'язково заміщеного алкілу,  $C(=O)R^{1a}$ ,  $C(=O)NR^{1c}R^{1d}$ , необов'язково заміщеного арилалкілу і необов'язково заміщеного гетероарилалкілу, де вказаними необов'язковими замісниками є одна-три групи  $R^{10}$ ;

$R^1$  незалежно вибраний з H,  $C(=O)R^{1a}$ ,  $OR^{1b}$ ,  $C(=O)NHR^{1b}$ ,  $NR^{1c}R^{1d}$  і необов'язково заміщеного алкілу, де вказаними необов'язковими замісниками є одна-три групи  $R^{10}$ ;

$R^{1a}$  незалежно вибраний з необов'язково заміщеного алкілу, необов'язково заміщеного арилу і необов'язково заміщеного гетероарилу, де вказаними необов'язковими замісниками є одна-три групи  $R^{10}$ ;

$R^{1b}$  незалежно вибраний з H і необов'язково заміщеного алкілу, де вказаними необов'язковими замісниками є одна-три групи  $R^{10}$ ;

$R^{1c}$  і  $R^{1d}$ , кожний незалежно, вибрані з H і необов'язково заміщеного алкілу, або разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщений гетероциклоалкіл, де вказаними необов'язковими замісниками є одна-три групи  $R^{10}$ ;

$R^2$  вибраний з H,  $C(=O)R^{2a}$ ,  $C(=O)NR^{2c}R^{2d}$ ,  $SO_2R^{2b}$ ,  $CO_2R^{2b}$ , (алкілен)- $OC(=O)$ -(алкілен)- $CO_2R^{11}$ , необов'язково заміщеного алкілу, необов'язково заміщеного алкенілу, необов'язково заміщеного алкінілу, необов'язково заміщеного циклоалкілу і необов'язково заміщеного гетероциклоалкілу, де вказаними необов'язковими замісниками є одна-три групи  $R^{10}$ ;

$R^{2a}$  незалежно вибраний з необов'язково заміщеного алкілу, необов'язково заміщеного арилу,  $OR^{2b}$  і  $NR^{2c}R^{2d}$ , де вказаними необов'язковими замісниками є одна-три групи  $R^{10}$ ;

$R^{2b}$  вибраний з H і необов'язково заміщеного алкілу, де вказаними необов'язковими замісниками є одна-три групи  $R^{10}$ ;

$R^{2c}$  і  $R^{2d}$ , кожний незалежно, вибрані з H і необов'язково заміщеного алкілу, або разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщений гетероциклоалкіл, де вказаними необов'язковими замісниками є одна-три групи  $R^{10}$ ;

щонайменше один з  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  і  $R^6$  вибраний з (алкілен) $_xOR^{13}$ ,  $C(=O)R^{13}$ ,  $(CH_2)_pOR^{22}$ , O-(алкілен)- $R^{27}$ ,  $OCH(CO_2R^{18})_2$ ,  $OCH[(CH_2)_pOR^{20}]_2$ ,  $C(=O)$ -(алкілен)- $R^{25}$ ,  $NR^{11}R^{32}$ ,  $NR^{11}R^{33}$ , (алкілен)- $NR^{18}R^{19}$ ,  $C(R^{12})=N-R^{18}$ ,  $CH=N-OR^{13}$ ,  $C(R^{12})=N-OR^{20}$ ,  $C(R^{11})=N-NR^{11}C(=O)NR^{14A}R^{14B}$ ,  $C(R^{11})=N-NR^{11}SO_2R^{18}$ ,  $OC(=O)NR^{11}$ (алкілен)- $R^{26}$ ,  $OC(=O)[N(CH_2CH_2)_2N]-R^{21}$ ,  $NR^{11}C(=O)OR^{23}$ ,  $NR^{11}C(=O)S-R^{18}$ ,  $NR^{11}C(=O)NR^{11}R^{23}$ ,  $NR^{11}C(=S)NR^{11}R^{23}$ ,  $NR^{11}S(=O)_2N(R^{15})_2$ ,  $NR^{11}C(=O)NR^{11}$ (алкілен)- $R^{24}$ ,  $NR^{11}C(=O)N(R^{11})NR^{16A}R^{16B}$ , заміщеного алкілу, де один із замісників являє собою спіроциклоалкіл, необов'язково заміщений (алкілен) $_x$ -циклоалкіл і

необов'язково заміщений (алкілен)х-гетероциклоалкіл, де гетероциклоалкіл не включає в себе незаміщений N-морфолініл, N-піперидил або N-тіоморфолініл,

де будь-яка вказана алкіленова група може бути необов'язково заміщена однією-трьома групами  $R^{10}$ ;

за умови, що, коли  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  або  $R^6$  являє собою  $C(=O)R^{13}$ , то  $R^{13}$  не включає в себе гетероциклоалкілну групу, яка містить атом азоту, зв'язаний з карбонільною частиною; і

інші з частин  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  або  $R^6$  можуть бути незалежно вибрані з H, галогену,  $R^{10}$ ,  $OR^{20}$ , необов'язково заміщеного алкілу, необов'язково заміщеного алкенілу, необов'язково заміщеного алкінілу, де вказаними необов'язковими замісниками є одна-три групи  $R^{10}$ ;

Q вибраний з необов'язково заміщеного  $C_{1-2}$ -алкілену, де вказаними необов'язковими замісниками є одна-три групи  $R^{10}$ ;  $CR^{20}=CR^{20}$ , O,  $S(O)_y$ ,  $C(R^7)=N$ ,  $N-C(R^7)$ ,  $CH_2-Z'$  і  $Z'-CH_2$ , де

$Z'$  вибраний з O, S,  $C=O$  і  $C(=NOR^{11})$ ;

$R^7$  вибраний з H, необов'язково заміщеного алкілу і  $OR^{11}$ , де вказаними необов'язковими замісниками є одна-три групи  $R^{10}$ ;

$R^{10}$  вибраний з алкілу, арилу, гетероарилу, циклоалкілу, спіроциклоалкілу, гетероциклоалкілу, арилалкокси, F, Cl, Br, I, CN,  $CF_3$ ,  $NR^{31A}R^{31B}$ ,  $NO_2$ ,  $OR^{30}$ ,  $OCF_3$ ,  $-O$ ,  $=NR^{30}$ ,  $=N-OR^{30}$ ,  $-N-NR^{31A}R^{31B}$ ,  $OC(=O)R^{30}$ ,  $OC(=O)NHR^{29}$ ,  $O-Si(R^{29})_4$ , O-тетрагідропіранілу, етиленоксиду,  $NR^{29}C(=O)R^{30}$ ,  $NR^{29}CO_2R^{30}$ ,  $NR^{29}C(=O)NR^{31A}R^{31B}$ ,  $NHC(=NH)NH_2$ ,  $NR^{29}S(O)_2R^{30}$ ,  $S(O)_2R^{18}$ ,  $CO_2R^{30}$ ,  $C(=O)NR^{31A}R^{31B}$ ,  $C(=O)R^{30}$ ,  $(CH_2)_pOR^{30}$ ,  $CH=NNR^{31A}R^{31B}$ ,  $CH=NOR^{30}$ ,  $CH=NR^{30}$ ,  $CH=NNHCH(N=NH)NH_2$ ,  $S(=O)_2NR^{31A}R^{31B}$ ,  $P(=O)(OR^{30})_2$ ,  $OR^{28}$  і моносахариду, де кожна гідроксильна група моносахариду є незалежно або незаміщеною, або заміщеною H, алкілом, алкілкарбонілокси або алкокси;

$R^{11}$  вибраний з H і необов'язково заміщеного алкілу, де вказаними необов'язковими замісниками є одна-три групи  $R^{10}$ ;

$R^{12}$  вибраний з необов'язково заміщеного алкілу, необов'язково заміщеного арилу і необов'язково заміщеного гетероарилу, де вказаними необов'язковими замісниками є одна-три групи  $R^{10}$ ;

$R^{13}$  незалежно вибраний з необов'язково заміщеного циклоалкілу і необов'язково заміщеного гетероциклоалкілу, де вказаними необов'язковими замісниками є одна-три групи  $R^{10}$ ;

$R^{14A}$  і  $R^{14B}$ , кожний незалежно, вибрані з H, необов'язково заміщеного алкілу, необов'язково заміщеного арилу і необов'язково заміщеного гетероарилу, де вказаними необов'язковими замісниками є одна-три групи  $R^{10}$ ;

$R^{15}$  незалежно вибраний з необов'язково заміщеного алкілу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероарилу, необов'язково заміщеного циклоалкілу і необов'язково заміщеного гетероциклоалкілу, де вказаними необов'язковими замісниками є одна-три групи  $R^{10}$ ;

$R^{16A}$  і  $R^{16B}$ , кожний незалежно, вибрані з H і необов'язково заміщеного алкілу, або разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщений гетероциклоалкіл, де

вказаними необов'язковими замісниками є одна-три групи  $R^{10}$ ;

$R^{17}$  вибраний з необов'язково заміщеного циклоалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклоалкілу і необов'язково заміщеного гетероарилу, де вказаними необов'язковими замісниками є одна-три групи  $R^{10}$ ;

$R^{18}$  вибраний з H, необов'язково заміщеного алкілу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероарилу, необов'язково заміщеного циклоалкілу і необов'язково заміщеного гетероциклоалкілу, де вказаними необов'язковими замісниками є одна-три групи  $R^{10}$ ;

$R^{19}$  вибраний з CN і триазолу;

$R^{20}$  вибраний з H, необов'язково заміщеного алкілу, необов'язково заміщеного алкенілу, необов'язково заміщеного алкінілу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного арилалкілу, необов'язково заміщеного гетероарилу, необов'язково заміщеного циклоалкілу і необов'язково заміщеного гетероциклоалкілу, де вказаними необов'язковими замісниками є одна-три групи  $R^{10}$ ;

$R^{21}$  вибраний з необов'язково заміщеного арилу і необов'язково заміщеного гетероарилу, де вказаними необов'язковими замісниками є одна-три групи  $R^{10}$ ;

$R^{22}$  являє собою необов'язково заміщений  $C_5$ - $C_{10}$ -алкіл, де вказаними необов'язковими замісниками є одна-три групи  $R^{10}$ ;

$R^{23}$  вибраний з необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероарилу, необов'язково заміщеного циклоалкілу і необов'язково заміщеного гетероциклоалкілу, де вказаними необов'язковими замісниками є одна-три групи  $R^{10}$ ;

$R^{24}$  вибраний з необов'язково заміщеного алкенілу, необов'язково заміщеного алкінілу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероарилу, необов'язково заміщеного циклоалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклоалкілу,  $OR^{20}$ ,  $O(CH_2)_pOR^{20}$ ,  $(CH_2)_pOR^{20}$ ,  $SR^{17}$ ,  $SOR^{15}$ ,  $SO_2R^{18}$ , CN,  $N(R^{17})_2$ ,  $C(=O)N(R^{18})_2$ ,  $NR^{18}C(=O)R^{18}$ ,  $NR^{18}C(=O)N(R^{18})_2$ ,  $C(=NR^{18})OR^{18}$ ,  $C(R^{12})=NOR^{18}$ ,  $NHOR^{20}$ ,  $NR^{18}C(=NR^{18})N(R^{18})_2$ ,  $NHCN$ ,  $CONR^{18}OR^{18}$ ,  $CO_2R^{18}$ ,  $OCOR^{15}$ ,  $OC(=O)N(R^{18})_2$ ,  $NR^{18}C(=O)OR^{15}$  і  $C(=O)R^{18}$ , де вказаними необов'язковими замісниками є одна-три групи  $R^{10}$ ;

$R^{25}$  вибраний з необов'язково заміщеного циклоалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклоалкілу,  $OR^{20}$ ,  $O(CH_2)_pOR^{20}$ ,  $(CH_2)_pOR^{20}$ ,  $SR^{17}$ ,  $SOR^{15}$ ,  $SO_2R^{18}$ , CN,  $N(R^{17})_2$ ,  $C(=O)N(R^{18})_2$ ,  $NR^{18}C(=O)R^{18}$ ,  $NR^{18}C(=O)N(R^{18})_2$ ,  $C(=NR^{18})OR^{18}$ ,  $C(R^{12})=NOR^{18}$ ,  $NHOR^{20}$ ,  $NR^{18}C(=NR^{18})N(R^{18})_2$ ,  $NHCN$ ,  $CONR^{18}OR^{18}$ ,  $CO_2R^{18}$ ,  $OCOR^{15}$ ,  $OC(=O)N(R^{18})_2$ ,  $NR^{18}C(=O)OR^{15}$  і  $C(=O)R^{18}$ , де вказаними необов'язковими замісниками є одна-три групи  $R^{10}$ ;

$R^{26}$  вибраний з необов'язково заміщеного циклоалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклоалкілу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероарилу,  $OR^{11}$ ,  $O(CH_2)_pOR^{20}$ ,  $(CH_2)_pOR^{20}$ ,  $SR^{17}$ ,  $SOR^{15}$ ,  $SO_2R^{18}$ , CN,  $N(R^{17})_2$ ,  $C(=O)N(R^{18})_2$ ,  $NR^{18}C(=O)R^{18}$ ,  $NR^{18}C(=O)N(R^{18})_2$ ,  $C(=NR^{18})OR^{18}$ ,  $C(R^{12})=NOR^{18}$ ,  $NHOR^{20}$ ,  $NR^{18}C(=NR^{18})N(R^{18})_2$ ,  $NHCN$ ,  $CONR^{18}OR^{18}$ ,  $CO_2R^{18}$ ,

$\text{OCOR}^{15}$ ,  $\text{OC}(-\text{O})\text{N}(\text{R}^{18})_2$ ,  $\text{NR}^{18}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{15}$  і  $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{18}$ , де вказаними неонов'язковими замісниками є одна-три групи  $\text{R}^{10}$ ;

$\text{R}^{27}$  вибраний з неонов'язково заміщеного циклоалкілу,  $\text{CN}$ ,  $\text{C}(\text{R}^{12})=\text{NOR}^{18}$  і  $\text{C}(-\text{O})\text{N}(\text{R}^{18})_2$ , де вказаними неонов'язковими замісниками є одна-три групи  $\text{R}^{10}$ ;

$\text{R}^{28}$  являє собою залишок амінокислоти після видалення гідроксильної частини з її карбоксильної групи;

$\text{R}^{29}$  являє собою  $\text{H}$  або алкіл;

$\text{R}^{30}$  являє собою  $\text{H}$ , алкіл, арил, арилалкіл, гетероарил, циклоалкіл або гетероциклоалкіл;

$\text{R}^{31\text{A}}$  і  $\text{R}^{31\text{B}}$ , кожний незалежно, вибрані з  $\text{H}$ , алкілу і арилалкілу, або разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють неонов'язково заміщений гетероциклоалкіл;

$\text{R}^{32}$  являє собою неонов'язково заміщений арил, де вказаними неонов'язковими замісниками є одна-три групи  $\text{R}^{10}$ ;

$\text{R}^{33}$  являє собою неонов'язково заміщений циклоалкіл, неонов'язково заміщений гетероарил або неонов'язково заміщений гетероциклоалкіл, де вказаними неонов'язковими замісниками є одна-три групи  $\text{R}^{10}$ ;

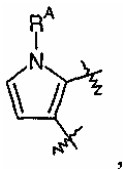
$r$  незалежно дорівнює 1, 2, 3 або 4;

$x$  дорівнює 0 або 1;

$y$  незалежно дорівнює 0, 1 або 2; або

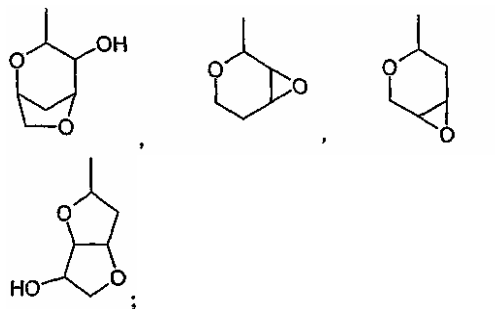
її стереоізомерну форму або форму фармацевтично прийнятної солі.

Не передбачається, що в інших варіантах здійснення сполуки формули I, які наводяться тут, включають в себе будь-які сполуки, описані в публікації PCT № WO 02/28861. Зокрема, коли  $\text{R}^1$  являє собою  $\text{H}$ ; кожний з  $\text{A}^1$ ,  $\text{A}^2$  і  $\text{B}^1$ ,  $\text{B}^2$  являє собою  $=\text{O}$  або  $=\text{S}$ ; кільце  $\text{A}$  являє собою фенілен, кільце  $\text{B}$  являє собою



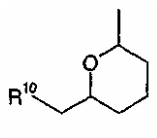
де  $\text{R}^A$  являє собою  $\text{H}$  або  $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкіл і  $\text{Q}$  являє собою  $\text{CR}^{20}=\text{CR}^{20}$ , де  $\text{R}^{20}$  являє собою  $\text{H}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкіл або  $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкокси; то ні  $\text{R}^3$ , ні  $\text{R}^4$  не включає в себе (алкілен)- $\text{NR}^a\text{R}^b$ , де  $\text{R}^a$  і  $\text{R}^b$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклоалкілну групу.

Не передбачається, що в іншому варіанті здійснення сполуки формули I, які наводяться тут, включають в себе будь-які сполуки, описані в публікації PCT № WO 02/30942. Зокрема, коли  $\text{A}^1$ ,  $\text{A}^2$  являють собою  $=\text{O}$ ,  $\text{B}^1$ ,  $\text{B}^2$  незалежно являють собою  $\text{H}$  або  $\text{OH}$ , або  $\text{B}^1$ ,  $\text{B}^2$  сполучаються з утворенням  $=\text{O}$ ; кільця  $\text{A}$  і  $\text{B}$  являють собою, кожний, фенілен;  $\text{Q}$  являє собою  $\text{O}$ ,  $\text{S}$  або  $\text{CH}_2$  і  $\text{R}^2$  являє собою  $\text{H}$  або неонов'язково заміщений



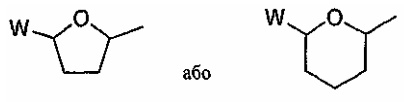
то будь-який з  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$  і  $\text{R}^6$  не може включати в себе (алкілен) $_x\text{OR}^{13}$ , де  $\text{R}^{13}$  являє собою циклоалкіл;  $(\text{CH}_2)_p\text{OR}^{22}$ , де  $\text{R}^{22}$  являє собою  $\text{C}_5\text{-C}_7$ -алкіл;  $\text{O}(\text{алкілен})\text{-R}^{27}$ , де  $\text{R}^{27}$  являє собою  $\text{CN}$ ;  $\text{OCH}[(\text{CH}_2)_p\text{OR}^{20}]_2$ ;  $\text{NR}^{11}\text{R}^{33}$ , де  $\text{R}^{33}$  являє собою циклоалкіл; або  $\text{NR}^a\text{R}^b$ , де  $\text{R}^a$  і  $\text{R}^b$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклоалкілну групу.

Не передбачається, що в наступному варіанті здійснення сполуки формули I, які наводяться тут, включають в себе будь-які сполуки, описані в публікації PCT № WO 02/28874. Зокрема, коли  $\text{A}^1$ ,  $\text{A}^2$  і  $\text{B}^1$ ,  $\text{B}^2$ , кожний, являють собою  $=\text{O}$ , кільця  $\text{A}$  і  $\text{B}$ , кожне, являють собою фенілен;  $\text{Q}$  являє собою  $\text{O}$  або  $\text{S}$  і  $\text{R}^2$  являє собою неонов'язково заміщений



то будь-який з  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$  і  $\text{R}^6$  не може включати в себе (алкілен) $_x\text{OR}^{13}$ , де  $\text{R}^{13}$  являє собою циклоалкіл;  $(\text{CH}_2)_p\text{OR}^{22}$ , де  $\text{R}^{22}$  являє собою  $\text{C}_5\text{-C}_7$ -алкіл;  $\text{O}(\text{алкілен})\text{-R}^{27}$ , де  $\text{R}^{27}$  являє собою  $\text{CN}$ ;  $\text{OCH}[(\text{CH}_2)_p\text{OR}^{20}]_2$ ;  $\text{NR}^{11}\text{R}^{33}$ , де  $\text{R}^{33}$  являє собою циклоалкіл; або  $\text{NR}^a\text{R}^b$ , де  $\text{R}^a$  і  $\text{R}^b$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклоалкілну групу.

Не передбачається, що в додатковому варіанті здійснення сполуки формули I, які наводяться тут, включають в себе будь-які сполуки, описані в публікації PCT № WO 98/07433. Зокрема, коли  $\text{A}^1$ ,  $\text{A}^2$  являють собою  $=\text{O}$ ;  $\text{B}^1$ ,  $\text{B}^2$  являють собою, незалежно,  $\text{H}$  або  $\text{OH}$ , або  $\text{B}^1$ ,  $\text{B}^2$  сполучаються з утворенням  $=\text{O}$ ; кільця  $\text{A}$  і  $\text{B}$  являють собою, кожний, фенілен;  $\text{Q}$  являє собою  $\text{O}$ ,  $\text{S}$  або  $\text{CH-R}^a$  і один з  $\text{R}^2$  або  $\text{R}^a$  являє собою  $\text{H}$  і інший являє собою неонов'язково заміщений



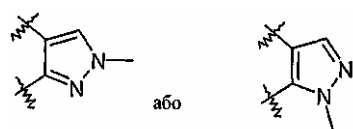
де  $\text{W}$  являє собою неонов'язково заміщений  $\text{C}_1$ -алкіл або  $\text{NR}^{31\text{A}}\text{R}^{31\text{B}}$ , то будь-який з  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$  і  $\text{R}^6$  не може включати в себе  $\text{OR}^{13}$  або  $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ , де  $\text{R}^c$  і  $\text{R}^d$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклоалкілну групу.

У наступному варіанті здійснення переважні сполуки формули I, які визначаються тут, не включають в себе деякі сполуки, в яких будь-який з  $\text{R}^3$ ,



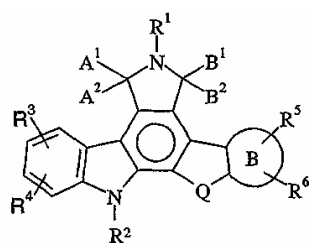
$R^4$ ,  $R^5$  і  $R^6$  включає в себе  $(CH_2)_pOR^{22}$ . Зокрема, в цьому варіанті здійснення, коли  $R^1$  являє собою H;  $A^1$ ,  $A^2$ , обидва, являють собою H;  $B^1$ ,  $B^2$ , взяті разом, являють собою =O; кільця A і B, обидва, являють собою фенілен, де кільце B є незаміщеним;  $R^2$  являє собою  $CH_2CH_2CH_2OH$  і Q являє собою  $CH_2$ , то  $R^3$  і  $R^4$  не можуть включати в себе  $(CH_2)_pOR^{22}$ .

Інші аспекти даного винаходу включають в себе сполуки формули I, які визначаються тут, де кільця A і B являють собою фенілен, або одне з кілець A і B являє собою фенілен і інше кільце A або кільце B разом з атомами вуглецю, до яких воно приєднане, вибрано з 5-членного ароматичного кільця, в якому один або два атоми вуглецю можуть бути заміщені на атом азоту, переважно піразолілену, і більш переважно



Наступні аспекти включають в себе ті сполуки, в яких  $R^1$  вибраний з H, заміщеного алкілу і незаміщеного алкілу. Інший аспект включає в себе ті сполуки, в яких  $R^2$  являє собою H, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл або необов'язково заміщений циклоалкіл, і переважно  $R^2$  являє собою H або необов'язково заміщений алкіл. Додаткові аспекти включають в себе ті сполуки, в яких групи  $A^1$ ,  $A^2$  і  $B^1$ ,  $B^2$ , кожна незалежно, вибрані з H, H і група  $A^1$ ,  $A^2$  або  $B^1$ ,  $B^2$  разом утворюють =O, і переважно ті сполуки, в яких  $A^1$ ,  $A^2$  являє собою H, H і  $B^1$ ,  $B^2$  разом утворюють =O. Ще в одному аспекті винахід включає в себе сполуки, в яких Q вибраний з необов'язково заміщеного  $C_{1-2}$ -алкілену або переважно Q являє собою  $CH_2$  або  $CH_2CH_2$ . Додаткові аспекти даного винаходу включають в себе будь-яку комбінацію вказаних вище переважних замісників, таку як, наприклад, в сполуці формули I з переважними частинами груп  $R^1$  і  $R^2$  або  $R^1$  і Q, або  $R^1$ ,  $R^2$ , або Q і т. д.

У іншому варіанті здійснення даного винаходу тут включені сполуки, які мають структуру формули II:



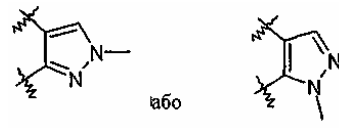
II

де кільце B разом з атомами вуглецю, до яких воно приєднане, вибрано з

(а) феніленового кільця, в якому 1-3 атоми вуглецю можуть бути заміщені на атоми азоту, і

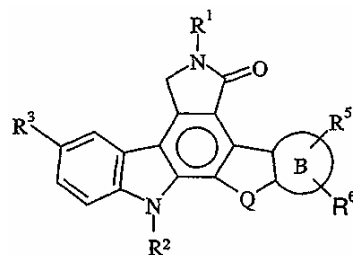
(b) 5-членного ароматичного кільця, в якому 1-2 атоми вуглецю можуть бути заміщені на атоми азоту.

У одному аспекті тут включені сполуки формули II, в якій кільце B являє собою фенілен або кільце B являє собою піразолілен або переважно



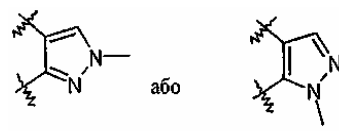
Інший аспект включає в себе такі сполуки, в яких  $R^1$  вибраний з H, заміщеного алкілу і незаміщеного алкілу. Наступні аспекти включають в себе ті сполуки, в яких  $R^2$  являє собою H, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл або необов'язково заміщений циклоалкіл, і переважно у яких  $R^2$  являє собою H або необов'язково заміщений алкіл. Додаткові аспекти включають в себе ті сполуки, в яких групи  $A^1$ ,  $A^2$  і  $B^1$ ,  $B^2$ , кожна незалежно, вибрані з H, H і групи, в якій  $A^1$ ,  $A^2$  і  $B^1$ ,  $B^2$  разом утворюють =O, і переважно сполуки, в яких  $A^1$ ,  $A^2$  являють собою H, H і  $B^1$ ,  $B^2$  разом утворюють =O. Ще в одному аспекті винахід включає в себе сполуки, в яких Q вибраний з необов'язково заміщеного  $C_{1-2}$ -алкілену або переважно Q являє собою  $CH_2$  або  $CH_2CH_2$ . Додаткові аспекти даного винаходу включають в себе будь-яку комбінацію вказаних вище переважних замісників, таку як в сполуці формули I з переважними частинами груп  $R^1$  і  $R^2$  або  $R^1$  і Q, або  $R^1$ ,  $R^2$ , або Q і т. д.

Ще в одному варіанті здійснення даного винаходу тут включені сполуки, які мають структуру формули III:

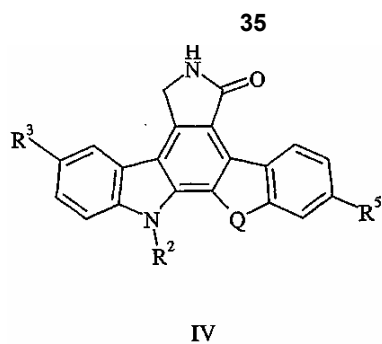


III

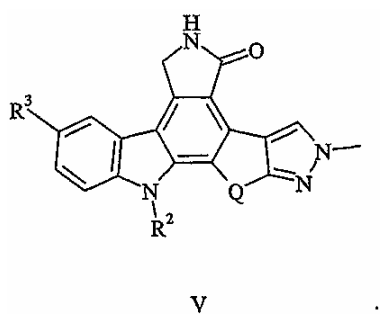
де кільце B переважно являє собою фенілен або кільце B являє собою піразолілен, переважно



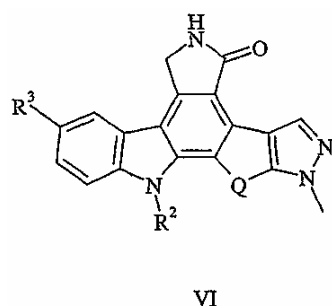
і де  $R^1$  вибраний з H і необов'язково заміщеного алкілу; і формули IV:



і формули V:



і формули VI:



У деяких аспектах даного винаходу тут включені сполуки формул III-VI, в яких  $R^2$  являє собою H, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл або необов'язково заміщений циклоалкіл, або переважно в яких  $R^2$  являє собою H або необов'язково заміщений алкіл. Інші аспекти включають в себе ті сполуки, в яких Q вибраний з необов'язково заміщеного  $C_{1-2}$ -алкілену, або переважно Q являє собою  $CH_2$  або  $CH_2CH_2$ . Додаткові аспекти даного винаходу включають в себе будь-яку комбінацію вказаних вище переважних замісників для кожної з формул III-VI.

У наступних абзацах показані додаткові аспекти винаходу щонайменше для одного з  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  і  $R^6$  сполук формул I-VI і їх відповідні переважні варіанти здійснення, описані вище.

1.  $OR^{13}$ , особливо той, в якому  $R^{13}$  являє собою необов'язково заміщений циклоалкіл, і зокрема той, в якому циклоалкіл являє собою 5- або 6-членне кільце.

2.  $C(=O)R^{13}$ , особливо той, в якому  $R^{13}$  являє собою необов'язково заміщений циклоалкіл, і зокрема той, в якому циклоалкіл являє собою 5- або 6-членне кільце.

3.  $(\text{Алкілен})OR^{13}$ , особливо той, в якому  $R^{13}$  являє собою необов'язково заміщений циклоалкіл, і зокрема той, в якому циклоалкіл являє собою 5- або 6-членне кільце.

4.  $(CH_2)_pOR^{22}$ , особливо той, в якому  $R^{22}$  являє собою алкіл з розгалуженим ланцюгом.

5.  $O-(\text{алкілен})^{27}$ .

6.  $OCH(CO_2R^{18})_2$ , особливо той, в якому  $R^{18}$  являє собою необов'язково заміщений алкіл.

7.  $OCH[(CH_2)_pOR^{20}]_2$ , особливо той, в якому  $R^{20}$  являє собою необов'язково заміщений алкіл.

8.  $C(=O)$ -алкілен- $R^{25}$ .

9.  $NR^{11}R^{33}$ , особливо той, в якому  $R^{33}$  являє собою необов'язково заміщений гетероарил.

10.  $(\text{Алкілен})-NR^{18}R^{19}$ , особливо той, в якому  $R^{18}$  являє собою H або необов'язково заміщений алкіл.

11.  $C(R^{12})=N-R^{18}$ , особливо той, в якому  $R^{12}$  являє собою алкіл, і той, в якому  $R^{18}$  являє собою необов'язково заміщений гетероциклоалкіл.

12.  $CH=N-OR^{13}$ , особливо той, в якому  $R^{13}$  являє собою необов'язково заміщений гетероциклоалкіл.

13.  $C(R^{12})=B-OR^{20}$ , особливо той, в якому  $R^{12}$  і  $R^{20}$  являють собою необов'язково заміщений алкіл.

14.  $C(R^{11})=N-NR^{11}C(=O)NR^{14A}R^{14B}$ .

15.  $C(R^{11})=N-NR^{11}SO_2R^{18}$ .

16.  $OC(=O)NR^{11}(\text{алкілен})-R^{26}$ , особливо той, в якому  $R^{26}$  являє собою необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил.

17.  $OC(=O)[N(CH_2CH_2)_2N]-R^{21}$ , особливо той, в якому  $R^{21}$  являє собою необов'язково заміщений гетероарил.

18.  $NR^{11}C(=O)OR^{23}$ , особливо той, в якому  $R^{23}$  являє собою необов'язково заміщений арил.

19.  $NR^{11}C(=O)S-R^{18}$ .

20.  $NR^{11}C(=O)NR^{11}R^{23}$ , особливо той, в якому  $R^{23}$  являє собою необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил.

21.  $NR^{11}C(=S)NR^{11}R^{23}$ , особливо той, в якому  $R^{23}$  являє собою необов'язково заміщений арил.

22.  $NR^{11}S(=O)_2N(R^{15})_2$ .

23.  $NR^{11}C(=O)NR^{11}(\text{алкілен})-R^{24}$ , особливо той, в якому  $R^{24}$  являє собою необов'язково заміщений гетероциклоалкіл або необов'язково заміщений гетероарил.

24.  $NR^{11}C(=O)N(R^{11})NR^{16A}R^{16B}$ .

25. Заміщений алкіл, де один із замісників являє собою необов'язково заміщену спіроциклоалкільну групу.

26. Необов'язково заміщений  $(\text{алкілен})_x$ -циклоалкіл, особливо необов'язково заміщений  $(C_1\text{-алкілен})$ -циклоалкіл і необов'язково заміщений циклоалкіл.

27. Необов'язково заміщений  $(\text{алкілен})_x$ -гетероциклоалкіл, де гетероциклоалкіл не включає в себе незаміщений N-морфолініл, N-піперидил або N-тіоморфолініл, особливо необов'язково заміщений  $(C_1\text{-алкілен})$ -гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений гетероциклоалкіл і, більш визначено, необов'язково заміщений гетероциклоалкільний групи з двома гетероатомами, необов'язково заміщений тетрагідрофураніл і необов'язково заміщений тетрагідропіраніл.

28.  $\text{NR}^{11}\text{R}^{32}$ , особливо той, в якому  $\text{R}^{32}$  являє собою фенільну групу, де фенільна група необов'язково заміщена однією або декількома алкоксигрупами, зокрема однією або декількома метоксигрупами.

Попередні абзаци можна об'єднати для подальшого визначення додаткових переважних варіантів здійснення сполук формул I-VI. Наприклад, одна така комбінація для  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$  або  $\text{R}^6$  може включати в себе  $\text{OR}^{13}$ ,  $\text{C(=O)R}^{13}$ ,  $(\text{CH}_2)_p\text{OR}^{22}$ ,  $(\text{CH}_2)_p\text{OR}^{22}$ ,  $\text{O-(алкілен)-R}^{27}$ ,  $\text{OCH(CO}_2\text{R}^{18})_2$ ,  $\text{OCH}[(\text{CH}_2)_p\text{OR}^{20}]_2$  і  $\text{C(=O)-(алкілен)-R}^{25}$ .

Інша така комбінація включає в себе  $\text{NR}^{11}\text{R}^{23}$ ,  $\text{NR}^{11}\text{R}^{33}$ ,  $(\text{алкілен})\text{-NR}^{18}\text{R}^{19}$ ,  $\text{C(R}^{12})\text{=N-R}^{18}$ ,  $\text{CH=N-OR}^{13}$ ,  $\text{C(R}^{12})\text{=N-OR}^{20}$ ,  $\text{C(R}^{11})\text{=N-NR}^{11}\text{C(=O)NR}^{14A}\text{R}^{14B}$ ,  $\text{C(R}^{11})\text{=N-NR}^{11}\text{C(=O)NR}^{14A}\text{R}^{14B}$ ,  $\text{C(R}^{11})\text{=N-NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{18}$ ,  $\text{OC(=O)NR}^{11}(\text{алкілен})\text{-R}^{26}$ ,  $\text{OC(=O)[N(CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N-R}^{21}$ ,  $\text{NR}^{11}\text{C(=O)OR}^{23}$ ,  $\text{NR}^{11}\text{C(=O)S-R}^{18}$ ,  $\text{NR}^{11}\text{C(=O)NR}^{11}\text{R}^{23}$ ,  $\text{NR}^{11}\text{C(=S)NR}^{11}\text{R}^{23}$ ,  $\text{NR}^{11}\text{S(=O)}_2\text{N(R}^{15})_2$ ,  $\text{NR}^{11}\text{C(=O)NR}^{11}(\text{алкілен})\text{-R}^{24}$  і  $\text{NR}^{11}\text{C(=O)N(R}^{11})\text{NR}^{16A}\text{R}^{16B}$ .

Третя така комбінація включає в себе  $\text{OR}^{13}$ ,  $\text{NR}^{11}\text{R}^{32}$ ,  $\text{NR}^{11}\text{R}^{33}$ ,  $(\text{алкілен})\text{-NR}^{18}\text{R}^{19}$ ,  $\text{C(R}^{12})\text{=N-R}^{18}$ ,  $\text{CH=N-OR}^{13}$ ,  $\text{C(R}^{12})\text{=N-OR}^{20}$ ,  $\text{OC(=O)NR}^{11}(\text{алкілен})\text{-R}^{26}$ ,  $\text{NR}^{11}\text{C(=O)NR}^{11}\text{R}^{23}$ ,  $\text{NR}^{11}\text{C(=S)NR}^{11}\text{R}^{23}$ ,  $\text{NR}^{11}\text{C(=O)NR}^{11}\text{R}^{23}$ ,  $\text{NR}^{11}\text{C(=O)NR}^{11}(\text{алкілен})\text{-R}^{24}$ ,  $\text{NR}^{11}\text{C(=O)N(R}^{11})\text{NR}^{16A}\text{R}^{16B}$ ,  $\text{C(=O)-циклоалкіл}$  і необов'язково заміщений  $(\text{алкілен})\text{-х-гетероциклоалкіл}$ .

Четверта така комбінація включає в себе  $\text{OR}^{13}$ ,  $\text{C(=O)R}^{13}$ ,  $(\text{CH}_2)_p\text{OR}^{22}$ ,  $\text{OCH(CO}_2\text{R}^{18})_2$ ,  $\text{OCH}[(\text{CH}_2)_p\text{OR}^{20}]_2$ ,  $\text{NR}^{11}\text{R}^{32}$ ,  $\text{NR}^{11}\text{R}^{33}$ ,  $(\text{алкілен})\text{-NR}^{18}\text{R}^{19}$ ,  $\text{C(R}^{12})\text{=N-R}^{18}$ ,  $\text{CH=N-OR}^{13}$ ,  $\text{C(R}^{12})\text{=N-OR}^{20}$ ,  $\text{OC(=O)NR}^{11}(\text{алкілен})\text{-R}^{26}$ ,  $\text{NR}^{11}\text{C(=O)NR}^{11}\text{R}^{23}$ ,  $\text{NR}^{11}\text{C(=S)NR}^{11}\text{R}^{23}$ ,  $\text{NR}^{11}\text{C(=O)NR}^{11}(\text{алкілен})\text{-R}^{24}$ , заміщений алкіл, де алкіл заміщений щонайменше однією спіроалкільною групою, необов'язково заміщений  $(\text{алкілен})\text{-х-циклоалкіл}$  і необов'язково заміщений  $(\text{алкілен})\text{-х-гетероциклоалкіл}$ .

П'ята така комбінація включає в себе  $\text{NR}^{11}\text{R}^{23}$ ,  $\text{NR}^{11}\text{R}^{33}$ ,  $(\text{алкілен})\text{-NR}^{18}\text{R}^{19}$ ,  $\text{C(R}^{12})\text{=N-R}^{18}$ ,  $\text{CH=N-OR}^{13}$ ,  $\text{C(R}^{12})\text{=N-R}^{20}$ ,  $\text{C(R}^{11})\text{=N-NR}^{11}\text{C(=O)NR}^{14A}\text{R}^{14B}$ ,  $\text{C(R}^{11})\text{=N-NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{18}$ ,  $\text{OC(=O)NR}^{11}(\text{алкілен})\text{-R}^{26}$ ,  $\text{OC(=O)[N(CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N-R}^{21}$ ,  $\text{NR}^{11}\text{C(=O)OR}^{23}$ ,  $\text{NR}^{11}\text{C(=O)S-R}^{18}$ ,  $\text{NR}^{11}\text{C(=O)NR}^{11}\text{R}^{23}$ ,  $\text{NR}^{11}\text{C(=S)NR}^{11}\text{R}^{23}$ ,  $\text{NR}^{11}\text{S(=O)}_2\text{N(R}^{15})_2$ ,  $\text{NR}^{11}\text{C(=O)NR}^{11}(\text{алкілен})\text{-R}^{24}$ ,  $\text{NR}^{11}\text{C(=O)N(R}^{11})\text{NR}^{16A}\text{R}^{16B}$ , заміщений алкіл, де алкіл заміщений щонайменше однією спіроалкільною групою, необов'язково заміщений  $(\text{алкілен})\text{-х-циклоалкіл}$  і необов'язково заміщений  $(\text{алкілен})\text{-х-гетероциклоалкіл}$ .

Шоста така комбінація включає в себе  $\text{NR}^{11}\text{R}^{33}$  і  $\text{C(R}^{12})\text{=N-OR}^{20}$ .

Сьома така комбінація включає в себе  $\text{NR}^{11}\text{R}^{32}$ , необов'язково заміщений  $(\text{алкілен})\text{-х-циклоалкіл}$  і необов'язково заміщений  $(\text{алкілен})\text{-х-гетероциклоалкіл}$ .

Інші варіанти здійснення даного винаходу включають в себе сполуки формул I-VI, в яких щонайменше один з  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$  або  $\text{R}^6$  являє собою  $\text{NR}^{11}\text{R}^{32}$ , де  $\text{R}^{32}$  являє собою феніл, необов'язково заміщений однією-трьма групами  $\text{OR}^{30}$ , особливо групами, в яких  $\text{R}^{30}$  являє собою  $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-алкіл}$ . Наступні варіанти здійснення включають в себе такі сполуки, в яких  $\text{R}^{32}$  являє собою феніл, заміщений

однією-трьма метоксигрупами, або сполуки, в яких  $\text{R}^{32}$  являє собою феніл, заміщений двома метоксигрупами.

У інших аспекти даного винаходу тут включені сполуки формул I-VI, в яких щонайменше один з  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$  і  $\text{R}^6$  являє собою  $\text{NR}^{11}\text{R}^{33}$ , де  $\text{R}^{33}$  являє собою необов'язково заміщений гетероарил, або таку групу, в якій  $\text{R}^{33}$  являє собою необов'язково заміщений циклоалкіл, або групу, в якій  $\text{R}^{33}$  являє собою необов'язково заміщений гетероциклоалкіл. Інші варіанти здійснення включають в себе сполуки, в яких  $\text{R}^{33}$  являє собою 5-6-членне гетероарильне кільце з одним-трьма атомами азоту в кільці. Наступні варіанти здійснення включають в себе сполуки, в яких  $\text{R}^{33}$  являє собою 6-членне гетероарильне кільце з двома атомами азоту в кільці. Додаткові варіанти здійснення включають в себе сполуки, в яких  $\text{R}^{33}$  являє собою піримідиніл, або сполуки, в яких  $\text{R}^{33}$  являє собою піридазиніл, або сполуки, в яких  $\text{R}^{33}$  являє собою піридил.

Наступні терміни і вирази, що застосовуються тут, мають вказані значення.

Передбачається, що в формулах, описаних і заявлених тут, коли будь-який символ з'являється більше, ніж один раз в певній формулі або заступнику, його значення в кожному випадку не залежить від іншого випадку.

Застосовуваний тут термін "приблизно" належить до діапазону величин (10% від певної величини. Наприклад, фраза "приблизно 50мг" включає в себе  $\pm 10\%$  від числа 50, або від 45 до 55мг.

Застосовуваний тут діапазон величин в формі "х-у" або "від х до у" включає тут ціле число х, у і цілі числа між ними. Наприклад, фрази "1-6" або "від 1 до 6" призначена для включення в них цілих чисел 1, 2, 3, 4, 5 і 6. Переважні варіанти здійснення включають в себе кожне окреме ціле число в цьому діапазоні, а також будь-яку субкомбінацію цілих чисел. Наприклад, переважні цілі числа для "1-6" можуть включати в себе 1, 2, 3, 4, 5, 6, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 2-3, 2-4, 2-5, 2-6 і т. д.

Застосовуваний тут вираз "стабільна сполука" або "стабільна структура" належить до сполуки, яка є досить стійкою для виділення в збереженому стані до придатного ступеня чистоти з реакційної суміші і переважно придатна для приготування ефективного терапевтичного агента. Даний винахід належить тільки до стабільних сполук.

Застосовуваний тут термін "алкіл" належить до алкільної групи з нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом, що має 1-8 атомів вуглецю, такої як метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, ізоаміл, неопентил, 1-етилпропіл, 3-метилпентил, 2,2-диметилбутил, 2,3-диметилбутил, гексил, октил і т. д. Алкільна частина алкілвмісних груп, таких як алкокси, алкоксикарбонільні і алкіламінокарбонільні групи, має таке ж значення, як алкіл, вказаний вище. Нижчими алкільними групами, які є переважними, є алкільні групи, як зазначено вище, які містять 1-4 атоми вуглецю. Позначення, таке як "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл", належить до алкільного радикала, що містить 1-4 атоми вуглецю.

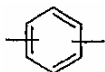
Застосовуваний тут термін "алкеніл" належить до вуглеводневих груп з нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом з 2-8 атомів вуглецю, що

мають щонайменше один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок. Позначення " $C_2-C_8$ -алкеніл" належить до алкенільного радикала, що містить 2-8 атомів вуглецю. Приклади алкенільних груп включають в себе етеніл, пропеніл, ізопропеніл, 2,4-пентадієніл і т. д.

Застосовуваний тут термін "алкініл" належить до вуглеводневих груп з нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом з 2-8 атомів вуглецю, що мають щонайменше один вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок. Позначення " $C_2-C_8$ -алкініл" належить до алкінільного радикала, що містить 2-8 атомів вуглецю. Приклади включають в себе етиніл, пропініл, ізопропініл, 3,5-гексадіїніл і т. д.

Застосовуваний тут термін "алкілен" належить до вуглеводню з нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом з 1-8 атомів вуглецю, який утворений видаленням двох атомів водню. Позначення, таке як " $C_1-C_4$ -алкілен", належить до алкіленового радикала, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю. Приклади включають в себе метилен ( $-CH_2-$ ), пропіліден ( $CH_3CH_2CH=$ ), 1,2-етандііл ( $-CH_2CH_2-$ ) і т. д.

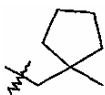
Застосовуваний тут термін "фенілен" належить до фенільної групи з додатковим видаленням атомом водню, тобто частини зі структурою:



Застосовувані тут терміни "карбоцикл", "карбоциклічний" або "карбоцикліл" належать до стабільної, насиченої або частково насиченої, моноциклічної або біциклічної системи вуглеводневих кілець, яка є насиченою, частково насиченою або ненасиченою і містить 3-10 атомів вуглецю в кільці. Відповідно до цього, карбоциклічна група може бути ароматичною або неароматичною і включає в себе циклоалкільні і арильні групи, що визначаються тут. Зв'язки, що з'єднують ендациклічні атоми вуглецю карбоциклічної групи, можуть бути одинарними, подвійними, потрійними або можуть бути частиною конденсованої ароматичної групи.

Застосовуваний тут термін "циклоалкіл" належить до системи насичених або частково насичених, моно- або біциклічних алкільних кілець, що містять 3-10 атомів вуглецю. Позначення, таке як " $C_5-C_7$ -циклоалкіл" належить до циклоалкільного радикала, що містить 5-7 атомів вуглецю кільця. Переважні циклоалкільні групи включають в себе групи, що містять 5 або 6 атомів вуглецю в кільці. Приклади циклоалкільних груп включають в себе циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогексеніл, циклогептил, циклооктил і т. д.

Застосовуваний тут термін "спіроциклоалкіл" належить до циклоалкільної групи, зв'язаної з частиною вуглецевого ланцюга або вуглецевого кільця атомом вуглецю, загальним для циклоалкільної групи і частини вуглецевого ланцюга або вуглецевого кільця. Наприклад,  $C_3$ -алкільна група, заміщена групою R, де група R являє собою спіроциклоалкіл, що містить 5 атомів вуглецю, належить до



Застосовуваний тут термін "арил" належить до моно- або біциклічної вуглеводневої ароматичної системи кілець, що має 6-12 атомів вуглецю кільця. Приклади включають в себе феніл і нафтил. Переважні арильні групи включають в себе фенільні або нафтильні групи. У визначення "арил" включені системи конденсованих кілець, в тому числі, наприклад, системи кілець, в яких ароматичне кільце конденсоване з циклоалкільним кільцем. Приклади таких систем конденсованих кілець включають в себе, наприклад, індан і інден.

Застосовувані тут терміни "гетероцикл", "гетероциклічний" або "гетероцикліл" належать до моно-, бі-, три- або іншої поліциклічної аліфатичної системи кілець, яка включає в себе щонайменше один гетероатом, такий як O, N або S. Гетероатом азот і сірка можуть бути необов'язково окиснені і атом азоту може бути необов'язково заміщений в неароматичних кільцях. Передбачається, що гетероцикли включають в себе гетероарильні і гетероциклоалкільні групи.

Деякі гетероциклічні групи, що містять один або декілька атомів азоту, включають в себе групи піролідину, піроліну, піразоліну, піперидину, морфоліну, тіоморфоліну, N-метилпіперазину, індолу, ізоіндолу, імідазолу, імідазоліну, оксазоліну, оксазолу, триазолу, тіазоліну, тіазолу, ізотіазолу, тіадіазолу, триазину, ізоксазолу, оксіндолу, піразолу, піразолону, піримідину, піразину, хіноліну, ізохіноліну і тетразолу. Деякі утворені гетероциклічні групи, що містять один або декілька атомів кисню, включають в себе групи фурану, тетрагідрофурану, пірану, бензофуранів, ізобензофуранів і тетрагідропірану. Деякі гетероциклічні групи, що містять один або декілька атомів сірки, включають в себе тіофен, тіонафталін, тетрагідротіофен, тетрагідротіопіран і бензотіофени.

Застосовуваний тут термін "гетероциклоалкіл" належить до циклоалкільної групи, у якій один або декілька атомів вуглецю кільця заміщені щонайменше одним гетероатомом, таким як -O-, -N- або -S-, і включає в себе циклічні системи, які містять групу насиченого кільця, сполученого через місточковий зв'язок або конденсованого з однією або декількома ароматичними групами. Деякі гетероциклоалкільні групи, що містять як насичені, так і ароматичні кільця, включають в себе фталамід, фталевий ангідрид, індолін, ізоіндолін, тетрагідрізохінолін, хроман, ізохроман і хромен.

Застосовуваний тут термін "гетероарил" належить до арильної групи, що містить 5-10 атомів вуглецю, в якій один або декілька атомів вуглецю кільця заміщені щонайменше одним гетероатомом, таким як -O-, -N- або -S-. Деякі гетероарильні групи даного винаходу включають в себе групи піридил, піримідил, піроліл, фураніл, тієніл, імідазоліл, триазоліл, тетразоліл, хіноліл, ізохіноліл, бензоімідазоліл, тіазоліл, піразоліл і бензотіазоліл.

Застосовуваний тут термін "арилалкіл" належить до алкільної групи, яка заміщена арильною групою. Приклади арилалкільних груп включають в себе, але не обмежуються перерахованим, бензил, фенетил, беюгідрил, дифенілметил, трифенілметил, дифенілетил, нафтилметил і т. д.

Застосовуваний тут термін "гетероарилалкіл" належить до алкільної групи, яка заміщена гетероарильною групою.

Застосовуваний тут термін "алкокси" належить до кисневого радикала, заміщеного алкільною групою. Приклади включають в себе метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бутокси, ізобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси і т. д.

Застосовуваний тут термін "арилалкокси" належить до арилзаміщеної алкоксигрупи, такої як бензилокси, дифенілметокси, трифенілметокси, фенілетокси, дифенілетокси і т. д.

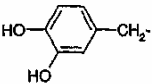
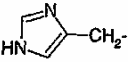
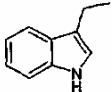
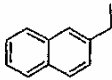

Застосовуваний тут термін "алкілкарбонілокси" належить до групи  $RC(=O)O-$ , де R являє собою алкільну групу.

Застосовуваний тут термін "моносахарид" належить до простого цукру формули  $(CH_2O)_n$ . Моносахариди можуть бути системами з нерозгалуженим ланцюгом або циклічною системою і можуть включати в себе ланку сахарози формули  $-CH(OH)-C(=O)-$ . Приклади моносахаридів включають в себе еритрозу, треозу, рибозу, арабінозу, ксилозу, ліксозу, алозу, альтрозу, глюкозу, манозу, гулозу, ідозу, галактозу, талозу, еритулозу, рибозу, ксилозу, псикозу, фруктозу, сорбозу, тагатозу, еритропентулозу, треопентулозу, гліцеротетрулозу, глюкопіранозу, фруктофуранозу і т. д.

Застосовуваний тут термін "амінокислота" належить до групи, що містить як аміногрупу, так і карбоксильну групу. Варіанти здійснення амінокислот включають в себе  $\alpha$ -аміно-,  $\beta$ -аміно-,  $\gamma$ -амінокислоти.  $\alpha$ -Амінокислоти мають загальну

формулу  $HOOC-CH(\text{бічний ланцюг})-NH_2$ . Амінокислоти можуть бути в їх D-, L-конфігураціях або рацемічних конфігураціях. Амінокислоти включають в себе існуючі в природі або не існуючі в природі амінокислоти. Існуючі в природі амінокислоти включають в себе 20 стандартних  $\alpha$ -амінокислот, знайдених в білках, такі як гліцин, серин, тирозин, пролін, гістидин, глутамін і т. д. Існуючі в природі амінокислоти можуть включати в себе також не- $\alpha$ -амінокислоти (такі як  $\beta$ -аланін,  $\gamma$ -аміномасляна кислота, гомоцистеїн і т. д.), рідкі амінокислоти (такі як 4-гідроксипролін, 5-гідроксилізін, 3-метилгістидин і т. д.) і небілкові амінокислоти (такі як цитрулін, орнітин, канаванін і т. д.). Не існуючі в природі амінокислоти є добре відомими в даній галузі і включають в себе аналоги природних амінокислот. [Див. публікацію Lehninger, A. L. Biochemistry, 2<sup>nd</sup> ed.; Worth Publishers: New York, 1975; 71-77, опис якої включений тут як посилання]. Не існуючі в природі амінокислоти включають в себе  $\alpha$ -амінокислоти, в яких бічні ланцюги заміщені синтетичними похідними. У деяких варіантах здійснення групи-замісники сполук даного винаходу включають в себе залишок амінокислоти після видалення гідроксильної частини її карбоксильної групи; тобто групи формули  $C(=O)CH(\text{бічний ланцюг})-NH_2$ . Репрезентативні бічні ланцюги існуючих в природі і не існуючих в природі  $\alpha$ -амінокислот включають в себе бічні ланцюги, показані нижче в таблиці А.

Таблиця А

H	HS-CH <sub>2</sub> -
CH <sub>3</sub> -	HO <sub>2</sub> C-CH(NH <sub>2</sub> )-CH <sub>2</sub> -S-S-CH <sub>2</sub> -
HO-CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> -S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
HO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
	C <sub>3</sub> H <sub>9</sub> -
	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -
	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -CH <sub>2</sub> -
	CH <sub>3</sub> -CH(OH)-
	HO <sub>2</sub> C-CH <sub>2</sub> -NHC(=O)-CH <sub>2</sub> -
	HO <sub>2</sub> C-CH <sub>2</sub> -
	HO <sub>2</sub> C-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
	NH <sub>2</sub> C(=O)-CH <sub>2</sub> -
	NH <sub>2</sub> C(=O)-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-
	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-CH <sub>2</sub> -
	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
	H <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
	H <sub>2</sub> N-C(=NH)-NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
	H <sub>2</sub> N-C(=O)-NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> )-
	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
	H <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -

Застосовуваний тут термін "trk" належить до сімейства рецепторів нейротрофіну з високої афінністю, що на цей час включає в себе trk A, trk B і trk C і інші асоційовані з мембранами білки, з якими може зв'язуватися нейротрофін.

Застосовуваний тут термін "VEGFR" належить до сімейства рецепторів васкулярного ендотеліального фактора росту з високою афінністю, що на цей час включає в себе VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, і інших асоційованих з мембранами білків, з якими може зв'язуватися VEGF.

Застосовуваний тут термін "MLK" належить до сімейства кіназ змішаної лінії диференціювання з високою афінністю, що включає в себе MLK1, MLK2, MLK3, MLK4 $\alpha$  і - $\beta$ , DLK, LZK, ZAK $\alpha$  і - $\beta$  і інші серин/треонінкінази, класифіковані в даному сімействі.

Застосовувані тут терміни "підвищення" або "що підвищує", коли їх застосовують для модифікації термінів "функція" або "виживання" означають, що присутність сполуки даного винаходу надає позитивну дію на функцію і/або виживання сприйнятливої до трофічного фактора клітини в порівнянні з клітиною за відсутності сполуки. Наприклад, але приклад наводиться не з метою обмеження винаходу, а для ілюстрації випадку виживання, наприклад, холінергічного нейрона, сполука даного винаходу може спричинити підвищення виживання популяції холінергічних нейронів при ризику загибелі (внаслідок, наприклад, пошкодження, патологічного стану, дегенеративного стану або природного розвитку) в порівнянні з популяцією холінергічних нейронів, не обробленою такою сполукою, якщо оброблена популяція має порівняно більш тривалий період функціональності, ніж необроблена популяція. Як наступний приклад і знов не з метою обмеження, у випадку функції, наприклад, сенсорного нейрона, сполука даного винаходу може спричинити підвищення функції (наприклад поширення нейритів) популяції сенсорних нейронів в порівнянні з популяцією сенсорних нейронів, не обробленою такою сполукою, якщо поширення нейритів обробленої популяції порівняльно більше, ніж поширення нейритів необробленої популяції.

Застосовувані тут терміни "інгібує" або "інгібування" належать до специфічної реакції певного матеріалу (наприклад ферментативної активності), яка порівняно знижується в присутності сполуки даного винаходу.

Застосовувані тут терміни "рак" або "раковий" належать до будь-якої злоякісної проліферації клітин у ссавця. Приклади включають рак простати, доброякісну гіперплазію простати, рак яєчників, молочної залози, головного мозку, легень, простати, колотеральний рак, рак стравоходу, рак шлунка, солідні пухлини, рак голови і шиї, нейробласти, карциному ниркоподібних клітин, лімфому, лейкоз, іншу діагностовану злоякісність кровотворних систем і інші діагностовані ракові захворювання.

Застосовувані тут терміни "нейрон", "клітина нейронної лінії диференціювання" і "нейронна клітина" належать до гетерогенної популяції нейронних типів, що має один або декілька трансмітерів

і/або одну або декілька функцій; переважно вони є холінергічними або сенсорними нейронами. Застосовувана тут фраза "холінергічний нейрон" означає нейрони центральної нервової системи (ЦНС) і периферичної нервової системи (PNS), нейротрансмітером яких є ацетилхолін; прикладами таких нейронів є базальні нейрони переднього мозку і спинного мозку. Застосовувана тут фраза "сенсорний нейрон" включає в себе нейрони, сприйнятливі до факторів навколишнього середовища (наприклад, температури, переміщенню), наприклад, нейрони шкіри, м'язів і суглобів; прикладом є нейрон з DRG.

Застосовуваний тут термін "трофічний фактор" належить до молекули, яка безпосереднім або непрямым чином впливає на виживання або функцію клітини, сприйнятливої до трофічного фактора. Приклади трофічних факторів включають в себе циліарний нейротрофічний фактор (CNTF), основний фактор росту фібробластів (bFGF), інсулін і подібні інсуліну фактори росту (наприклад, IGF-I, IGF-II, IGF-III), інтерферони, інтерлейкіни, цитокіни і нейротрофіни, в тому числі фактор росту нервів (NGF), нейротрофін-3 (NT-3), нейротрофін-4/5 (NT-4/5) і виникаючий з головного мозку нейротрофічний фактор (BDNF).

Застосовуваний тут термін "клітина, сприйнятлива до трофічного фактора" належить до клітини, яка включає в себе рецептор, з яким трофічний фактор може специфічно зв'язуватися; приклади їх включають в себе нейрони (наприклад, холінергічні і сенсорні нейрони) і клітини, що не є нейронами (наприклад, моноцити і клітини, що належать до пухлини).

Застосовувані тут терміни "активність трофічного фактора" і "активність, індукована трофічним фактором" належать як до ендогенних, так і екзогенних трофічних факторів, де "ендогенний" належить до трофічного фактора, звичайно присутнього, і "екзогенний" належить до трофічного фактора, доданого до системи. Визначувана "активність, індукована трофічним фактором" включає в себе активність, індуковану (1) ендогенними трофічними факторами; (2) екзогенними трофічними факторами і (3) комбінацією ендогенних і екзогенних трофічних факторів.

Застосовуваний тут термін "при ризику загибелі" в поєднанні з біологічним матеріалом, наприклад клітиною, такою як нейрон, належить до стану, який негативно впливає на біологічний матеріал, так що матеріал має підвищену імовірність загибелі внаслідок такого стану. Наприклад, сполуки, описані тут, можуть "зберігати" або підвищувати виживання рухомих нейронів, які за природою мають ризик загибелі на моделі in ovo програмованої загибелі клітин. Аналогічно цьому, наприклад, нейрон може знаходитися в стані ризику загибелі внаслідок природного процесу старіння, який викликає загибель нейрона, або внаслідок пошкодження, такого як травма голови, яка може бути такою, що нейрони і/або глії, наприклад, уражені такою травмою, можуть знаходитися в стані ризику загибелі. Крім того, наприклад, нейрон може мати ризик загибелі внаслідок патологічного стану, як у випадку нейронів в стані ризику загибе-

лі, що викликається захворюванням ALS. Таким чином, підвищення виживання клітини при ризикі загибелі застосуванням сполуки заявленого винаходу означає, що така сполука знижує або запобігає ризику загибелі клітини.

Застосовуваний тут термін "контактування" належить до безпосереднім або непрямим чином викликаного розташування разом сполуки і клітини, так щоб вони безпосереднім або непрямим чином утворювали фізичну асоціацію одна з одною, за допомогою якої досягається необхідний результат. Таким чином, можна застосовувати тут термін "контактування" клітини-мішені із сполукою, яка описується тут, навіть якщо сполука і клітина необов'язково фізично сполучаються одна з одною (як, наприклад, у випадку, коли ліганд і рецептор фізично сполучаються разом), за умови, що досягається необхідний результат (наприклад, підвищення виживання клітини). Контактування, таким чином, включає в себе дії, такі як поміщення сполуки і клітини разом в контейнер (наприклад, додавання сполуки, як описано тут, в контейнер, що включає в себе клітини для досліджень *in vitro*), а також введення сполуки в цільовий об'єкт (наприклад, ін'єкція сполуки, що описується тут, лабораторній тварині для випробування *in vivo* або людини для цілей терапії або лікування).

Застосовуваний тут термін "терапевтично ефективна кількість" належить до кількості сполуки даного винаходу, ефективною для профілактики або лікування симптомів певного захворювання.

Застосовуваний тут термін "суб'єкт" належить до теплокровної тварини, такої як ссавець, переважно людини або дитини, яка уражена або має потенціал бути ураженою одним або декількома описаними тут захворюваннями або станами.

Застосовуваний тут термін "фармацевтично прийнятний" належить до тих сполук, речовин, композицій і/або лікарських форм, які є, в межах об'єму ретельної медичної оцінки, придатними для контактування з тканинами людини і тварин без надмірної токсичності, подразнення, алергічної реакції або інших проблемних ускладнень, пропорційних з прийнятим відношенням користь/ризик.

Застосовуваний тут вираз "фармацевтично прийнятні солі" належить до похідних описаних сполук, у яких "батьківська" сполука модифікована утворенням її солей з кислотами або основами. Приклади фармацевтично прийнятних солей включають в себе, але не обмежуються перерахованим, солі з мінеральними або органічними кислотами основних залишків, таких як аміни; солі кислотних залишків, таких як карбонові кислоти, з лугами або органічними основами і тому подібне. Фармацевтично прийнятні солі включають в себе загальноприйнятні нетоксичні солі або солі четвертинного амонію "батьківської" сполуки, утвореної, наприклад, з нетоксичних неорганічних або органічних кислот. Наприклад, такі загальноприйнятні нетоксичні солі включають в себе солі, одержані з неорганічних кислот, таких як хлористоводнева, бромистоводнева, сірчана, сульфамінова, фосфорна, азотна і тому подібне; і солі, одержані з органічних кислот, таких як оцтова, пропіонова, янтарна, гліколева, стеаринова, молочна, яблучна, винна, лимонна, аскорбінова, памова, малеїнова,

гідроксималеїнова, фенілоцтова, глутамінова, бензойна, саліцилова, сульфанільна, 2-ацетоксибензойна, фумарова, толуолсульфонова, метансульфонова, етандисульфонова, щавлева, ізетіонова і тому подібне.

Фармацевтично прийнятні солі даного винаходу можна одержати з "батьківської" сполуки, яка містить основну або кислотну частину, загальноприйнятими хімічними способами. Звичайно такі солі одержують взаємодією форм вільних кислот або основ зі стехіометричною кількістю придатної основи або кислоти у воді або в органічному розчиннику або в суміші цих двох розчинників. Звичайно переважними є неводні середовища, подібні простому ефіру, етилацетату, етанолу, ізопропанолу або ацетонітрилу. Список придатних солей є в [публікації Remington's Pharmaceutical Sciences, 17<sup>th</sup> ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, р. 1418, опис якої включений в даний опис як посилання].

Застосовуваний тут термін "стандартна доза" належить до разової дози, яка придатна для введення пацієнту, з якою можна легко маніпулювати і яку можна легко упакувати, але яка залишається у вигляді фізично і хімічно стабільної стандартної дози, що включає в себе або саму активну сполуку, або її фармацевтично прийнятну композицію, як описано нижче.

Застосовуваний тут термін "проліки" призначений для включення будь-яких ковалентно зв'язаних носіїв, які вивільняють активну батьківську сполуку, як зазначено в даному винаході, *in vivo*, коли такий лікарський засіб вводять суб'єкту-ссавцеві. Оскільки відомо, що проліки підвищують численні бажані властивості фармацевтичних засобів (тобто розчинність, біологічну доступність, виготовлення і т. д.), сполуки даного винаходу можна доставляти в формі проліків. Таким чином, даний винахід включає в себе проліки заявлених сполук, композицій, що їх містять, і способи їх доставки. Проліки сполуки даного винаходу можна одержати модифікацією функціональних груп, присутніх в сполуці, таким шляхом, щоб продукти модифікації розщеплювалися або звичайною маніпуляцією, або *in vivo* в "батьківську" сполуку. Відповідно до цього, проліки включають в себе, наприклад, сполуки даного винаходу, в яких гідрокси-, аміно- або карбоксигрупа зв'язана з будь-якою групою, яка, коли проліки вводять суб'єкту-ссавцеві, відщеплюється з утворенням вільного гідроксилу, вільної аміно або карбонової кислоти, відповідно. Приклади їх включають в себе, але не обмежуються перерахованим, ацетатні, форміатні і бензоатні похідні функціональних спиртових і аміних груп; і алкілові, карбоциклілові, арилові і алкіларілові складні ефіри, такі як метиловий, етиловий, пропіловий, ізопропіловий, бутиловий, ізобутиловий, втор-бутиловий, трет-бутиловий, циклопропіловий, феніловий, бензиловий і фенетиловий складні ефіри і тому подібне.

Зрозуміло, що сполуки даного винаходу можуть існувати в різних стереоізомерних формах. Як такі, сполуки даного винаходу включають в себе їх відповідні діастереомери або енантіомери. Сполуки звичайно одержують у вигляді рацематів і зручним чином їх можна застосовувати як такі, але

індивідуальні діастереомери або енантіомери можна виділити або синтезувати загальноприйнятими методиками, якщо це необхідно. Такі рацемати і індивідуальні діастереомери або енантіомери і їх суміші утворюють частину даного винаходу.

У даній галузі добре відомо, як одержати і виділити такі оптично активні форми. Індивідуальні стереоізомери можна одержати стереоспецифічним синтезом із застосуванням енантімерно чистих або енантімерно збагачених вихідних речовин. Індивідуальні стереоізомери або вихідних речовин, або продуктів можна розділити і виділити методиками, відомими в даній галузі, такими як розділення рацемічних форм звичайною, хіральною хроматографією і хроматографією з оберненою фазою, перекристалізацією, ферментативним розділенням або фракційною перекристалізацією адитивних солей, утворених реагентами, що застосовуються для такої мети. Застосовні методи розділення і виділення індивідуальних стереоізомерів описані в [публікаціях Eliel, E.L.; Wilen, S.H. *Stereochemistry of Organic Compounds*; Wiley: New York, 1994, and Jacques, J. et al. *Enantiomers, Racemates, and Resolutions*; Wiley: New York, 1981, кожна з яких включена тут як посилання у всій її повноті].

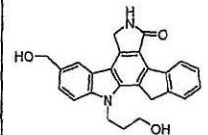
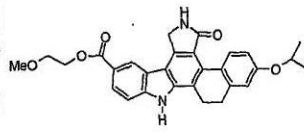
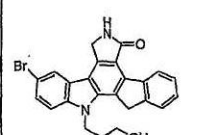
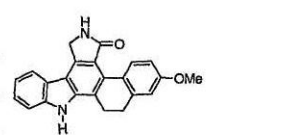
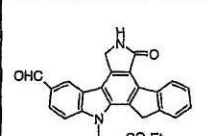
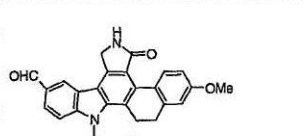
Крім того, відомо, що функціональні групи, присутні в сполуках даного винаходу, можуть містити захисні групи. Наприклад, замісники у вигляді бічних ланцюгів амінокислот сполук даного винаходу можуть бути заміщені захисними групами, такими як бензилоксикарбонільні або трет-бутоксикарбонільні групи. Захисні групи є відомими per se як хімічні функціональні групи, які можна

селективно приєднати і видалити від функціональних груп, таких як гідроксильні групи і карбоксильні групи. Ці групи присутні в хімічній сполуці, щоб зробити таку функціональну групу інертною в умовах хімічної реакції, яким піддають сполуки. Будь-яку з різних захисних груп можна застосовувати в даному винаході. Переважні групи для захисту лактамів включають в себе силільні групи, такі як трет-бутилдиметилсилільна ("TBDMS"), диметоксibenзгiдрильна ("DMB"), ацильна, бензильна ("Br") і метоксибензильна групи. Переважні групи для захисту гідроксигруп включають в себе TBS, ацил, бензил, бензилоксикарбоніл ("CBZ"), трет-бутилоксикарбоніл ("Boc") і метоксиметил. Багато які інші стандартні захисні групи, що застосовуються фахівцями в даній галузі, можна знайти в [Greene, T.W. and Wuts, P.G.M., "Protective Groups in organic Synthesis", 2d. Ed., Wiley and Sons, 1991].

#### Синтез

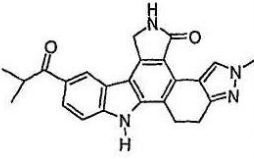
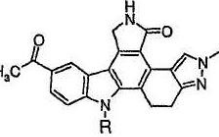
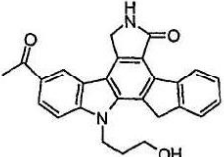
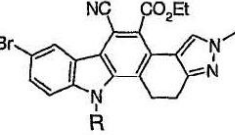
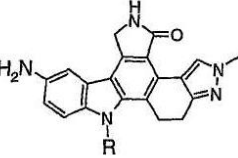
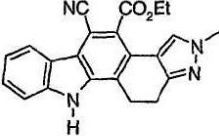

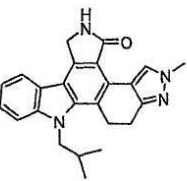
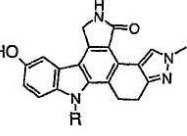
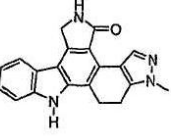
Загальні шляхи одержання прикладів сполук, наведених в таблицях 1-3 даного винаходу, показані на схемах 1-18. Проміжні продукти, що застосовуються для одержання прикладів сполук, і дані їх мас-спектрів показані в таблиці В. Реагенти і вихідні речовини є комерційно доступними або легко синтезованими методиками, добре відомими середньому фахівцеві в даній галузі. Передбачається, що всі способи, описані у зв'язку з даним винаходом, можна провести на практиці в будь-якому масштабі, включаючи міліграми, грами, мультиграми, кілограми, мультикілограми або в комерційному промисловому масштабі. Всі замісники в схемах синтезу, якщо не обумовлено особливо, є раніше вказаними.

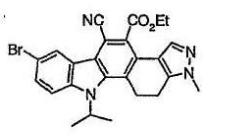
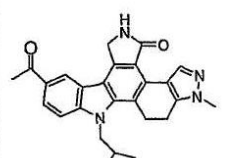
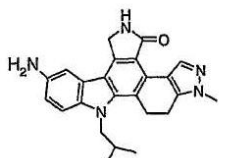
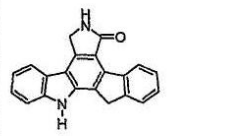
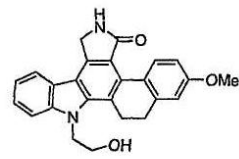
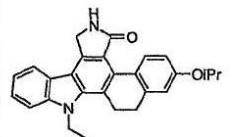
Таблиця В

I-1 399 (M + 1)		I-2 485 (M + 1)	
I-3 448 (M + 1)		I-4 355 (M + 1)	
I-5 439 (M + 1)		I-6 427 (M + 1)	



I-7 428 (M + 1)		I-8 568 (M + 1)	
I-9 490 (M + 1)		I-10 461 (M+)	
I-11 390 (M + 1)		I-12 580 (M + 1)	
I-13 369 (M + 1)		I-14 399 (M + 1)	
I-15 414 (M + 1)		I-16 504 (M + 1)	
I-17 464 (M + 1)		I-18 383 (M - 1)	
I-19 339 (M - 1)		I-20 329 (M + 1)	
I-21 399 (M + 1)		I-22 504 (M + 1)	
I-24 371 (M + 1)			

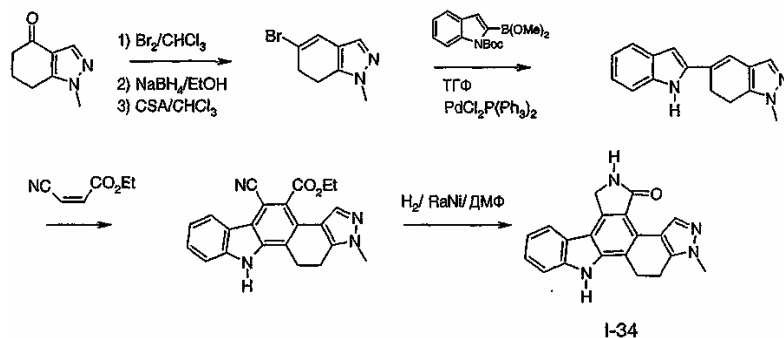
<p>I-25</p> <p>399 (M + 1)</p>		<p>I-26</p> <p>427 (M + 1)</p> <p>413 (M + 1)</p> <p>413 (M + 1)</p> <p>427 (M + 1)</p> <p>399 (M + 1)</p> <p>385 (M +)</p> <p>442 (M + 1)</p> <p>468 (M + 1)</p> <p>524 (M + 1)</p>	 <p><u>R</u></p> <p>26-1: ізобутил</p> <p>26-1: ізопропіл</p> <p>26-3: пропіл</p> <p>26-4: бутил</p> <p>26-5: етил</p> <p>26-6: метил</p> <p>26-7: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub></p> <p>26-8: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NC<sub>4</sub>H<sub>9</sub></p> <p>26-9: (CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>NC<sub>4</sub>H<sub>9</sub></p>
<p>I-27</p> <p>411 (M + 1)</p>		<p>I-28</p>	 <p><u>R</u></p> <p>28-1: ізопропіл</p> <p>28-2: пропіл</p> <p>28-3: циклопентилу</p> <p>28-4: ізобутил</p>
<p>I-29</p> <p>386 (M + 1)</p> <p>386 (M + 1)</p> <p>400 (M + 1)</p>	 <p><u>R</u></p> <p>29-1: ізопропіл</p> <p>29-2: пропіл</p> <p>29-3: ізобутил</p> <p>29-4: бутил</p>	<p>I-30</p> <p>370 (M + 1)</p>	
<p>I-31</p> <p>464 (M + 1)</p>	 <p><u>R</u></p> <p>31-1: циклопентил</p> <p>31-2: ізобутил</p>	<p>I-32</p> <p>385 (M + 1)</p>	
<p>I-33</p> <p>373 (M + 1)</p> <p>401 (M + 1)</p> <p>387 (M + 1)</p> <p>387 (M + 1)</p>	 <p><u>R</u></p> <p>33-1: етил</p> <p>33-2: ізобутил</p> <p>33-3: ізопропіл</p> <p>33-4: пропіл</p>	<p>I-34</p> <p>329 (M + 1)</p>	

53	87830	54
<p>I-35</p> <p>492 (M + 1)</p> 	<p>I-38</p> <p>427 (M + 1)</p> 	
<p>I-37</p> <p>400 (M + 1)</p> 	<p>I-40</p> <p>311 (M + 1)</p> 	
<p>I-41</p> <p>399 (M + 1)</p> 	<p>I-42</p> <p>411 (M + 1)</p> 	

Загальні методики для одержання піролокарбазолів даного винаходу описані в [патентах США Ms 5705511 ("патент '511") і 6630500, публ. PCT № WO 00/47583, J. Heterocyclic Chemistry, 2001, 38, 591, і J. Heterocyclic Chemistry, 2003, 40, 135]. Звичайно атом азоту лактаму або проміжні спиртові групи проміжних продуктів, наведених в таблиці В, захищають такими групами, як ацетил, заміщений силіл, бензил, Вос або диметоксибензгдріл.

Проміжний продукт I-20, який містить F-кілеце 2-метилпіразолу, що застосовується для одержання сполук прикладів в таблиці 2, одержували з  $\beta$ -кетону, 2-метил-1,4,6,7-тетрагідро-5Н-індазол-5-ону [Peet, N.P.; LeTourneau, M. E. Heterocycles, 1991, 32, 41] із застосуванням способів, описаних в [патенті '511 і в J. Heterocyclic Chemistry, 2003, 40, 135].

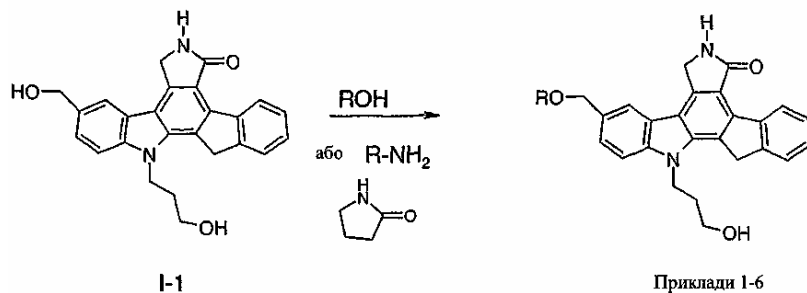
Схема 1



Як показано на схемі 1, похідні N1-метилпіразолу в таблиці 3 одержують з 1-метил- $\beta$ -кетону [J. Chem. Res., 1986, 1401]. N2-

метилпіразольні проміжні продукти одержують згідно з методиками в [J. Heterocyclic Chem. 1992, 19, 1355].

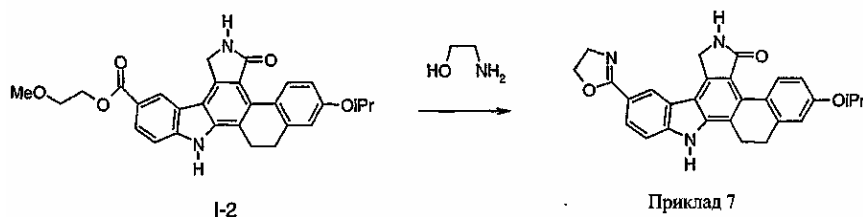
Схема 2



Як показано на схемі 2, сполуки прикладів 1-6 можна одержати з проміжного продукту I-1 перетворенням гідроксиметильної групи із застосуванням трифтороцтового ангідриду на активований пертрифторацетатний проміжний продукт. Даний проміжний продукт можна далі піддати взаємодії *in situ* зі спиртом, аміном або амідом для одержання відповідного продукту. У деяких випадках спирт може служити як розчинник, в іншому випадку придатні розчинники включають в себе також метиленхлорид, дихлоретан або толуол. Проміжні гідроксиметилпродукти можна

легко одержати відновленням відповідного альдегідного або складноефірного проміжного продукту, як описано в [патенті США №6630500] і в даному описі. У альтернативному випадку похідні можна одержати обробкою проміжного гідроксиметилпродукту I-1 кислотним каталізатором, таким як камфорульфонова кислота, трифтороцтова кислота або *p*-толуолсульфонова кислота, в присутності придатного спирту у придатному розчиннику, такому як метиленхлорид або дихлорметан.

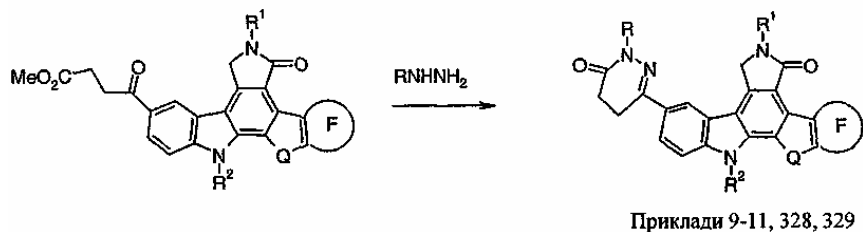
Схема 3



Як показано на схемі 3, гетероциклоалкіл похідні можна одержати взаємодією складноефірного проміжного продукту I-2 з етаноламіном. Аміноспирти з більш довгим ланцюгом, такі як 3-амінопропанол і 4-амінобутанол, утворюють відповідні шести- або семичленні гетероциклоалкі-

льні групи, що мають розширені кільця. Етилендіамін і діаміни з більш довгим алкільним ланцюгом можна застосовувати для одержання аналогічних імідазолінових і діамінових, що мають розширене кільце, гетероциклоалкілпохідних.

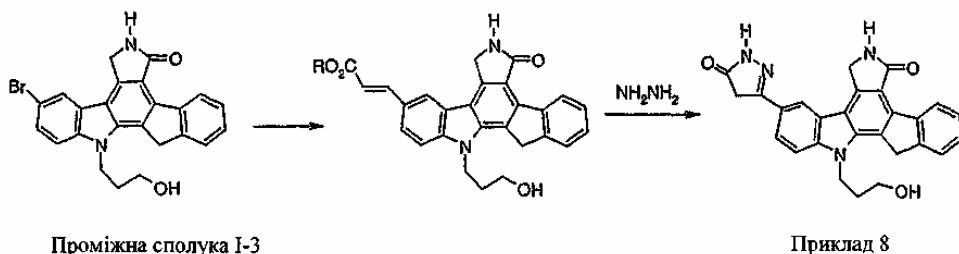
Схема 4



Як показано на схемі 4, сполуки прикладів 9-11 і 328-329 одержують взаємодією придатного кето-складноефірного проміжного продукту, одержаного із застосуванням стандартних реакцій

ацилування Фріделя-Крафтса [описані в патенті США №6630500 і даному описі], з гідрaziном або N-заміщеним похідним гідразину.

Схема 5



Як показано на схемі 5, сполуку прикладу 8 одержують з  $\alpha,\beta$ -ненасиченого складного ефіру (одержаного реакцією Хека з етилакрилатом,

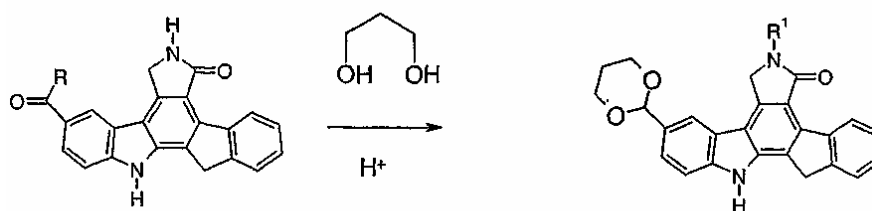
описаною в патенті '511) з гідрaziном. N-заміщене похідне гідразину можна застосовувати для одержання N-заміщеного похідного.

57

87830

58

Схема 6



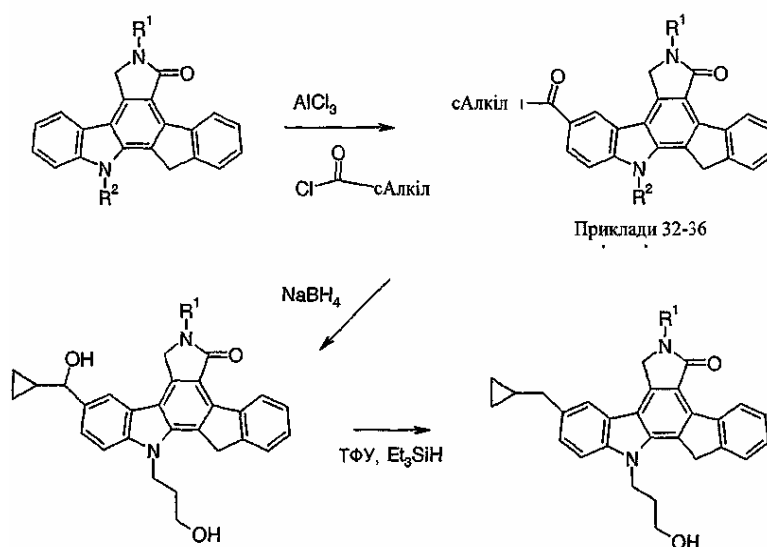
R = H, алкіл

Приклади 12-28, 232-235

Як зазначено на схемі 6, циклічні ацеталі і циклічні тіоацеталі прикладів 12-28 і 232-235 одержують взаємодією альдегідного або алкілкетонного проміжного продукту з реагентом ω-діолом, дитіолом або гідрокситіолом і кислотним каталізатором, таким як CSA або п-толуолсульфонова кислота, у придатному апротонному розчиннику, такому як толуол, бензол

або NMP. Реагент діол або дитіол може мати заміщення на алкільному ланцюгу, такі як в сполуках прикладів 14, 15, 18-24 і 28. Прості тіоефірні похідні можна перетворити на сульфоксиди або сульфони із застосуванням стандартних окислювальних реагентів, таких як пероксид водню або mCPBA.

Схема 7



Приклади 32-36

Приклад 37

Приклад 38

Як показано на схемі 5, похідні циклоалкіл- і гетероциклоалкілкетонів і циклоалкілалкіл- і гетероциклоалкілалкілпохідні, такі як в прикладах 32-38, можна одержати обробкою придатного піролокарбазолу придатним хлорангідридом кислоти, карбоною кислотою, змішаним ангідридом карбонової і сульфопонової кислот або змішаним ангідридом карбонових кислот в присутності каталізатора, кислоти Льюїса, такого як  $\text{AlCl}_3$  або  $\text{FeCl}_3$ , в розчиннику, такому як метиленхлорид, дихло-

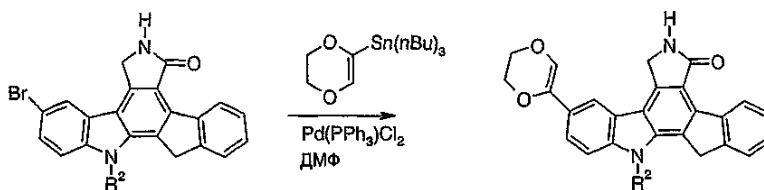
ретан, нітрометан, нітробензол або дисульфід вуглецю. Кетон, що утворився, можна відновити на спирт із застосуванням стандартних відновних агентів, таких як боргідрид натрію (як в прикладі 37) або  $\text{LiAlH}_4$ . Гідроксигрупу циклоалкілових або гетероциклоалкілових спиртів можна замінити атомом водню обробкою трифтороцтовою кислотою або триетилсиланом (як в прикладі 38 і 309) в метиленхлориді.

59

87830

60

Схема 8



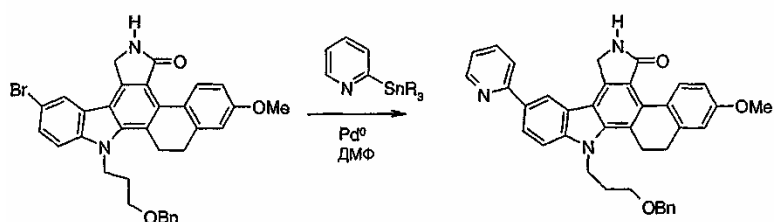
Приклади 39-42

Проміжні сполуки I-9 – I-11

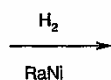
На схемі 8 вказаний шлях одержання гетероциклоалкенілпохідних, таких як похідні прикладів 39-42. Алкен можна далі відновити стандартним

хімічним способом або способом каталітичного гідрювання у відповідне гетероциклоалкілпохідне.

Схема 9



Проміжна сполука I-12

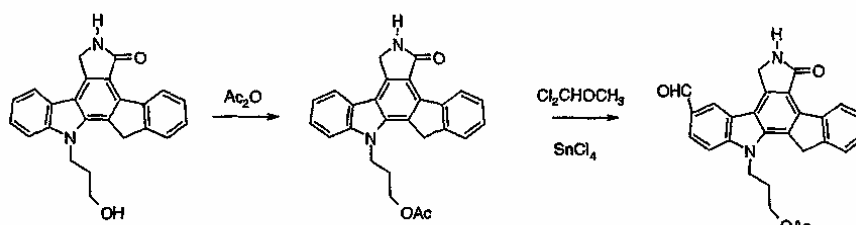


Приклад 43

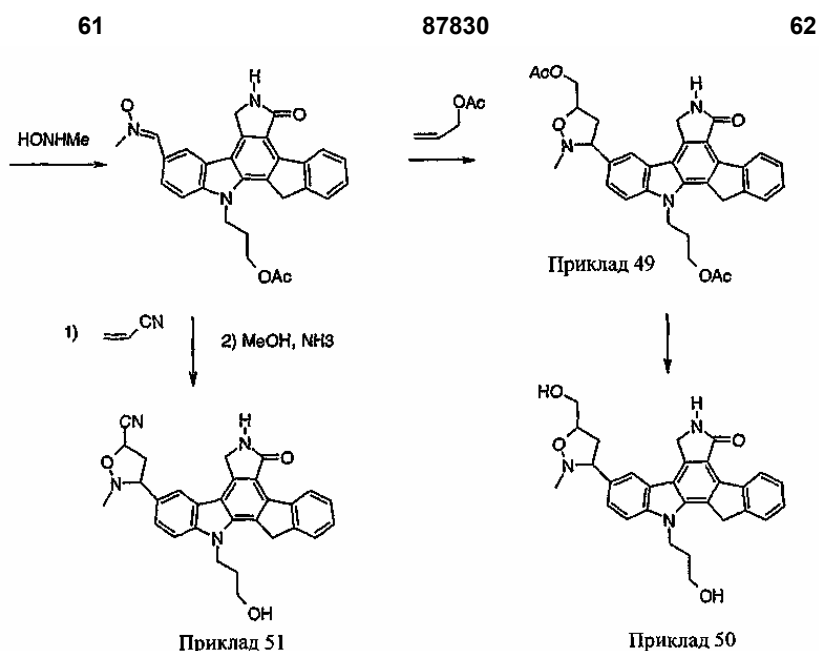
На схемі 9 показаний шлях одержання заміщених або незаміщених 2-, 3- або 4-піперидинілпохідних, таких як в прикладі 43. Кільце піридилу проміжного продукту I-12 можна каталітичним способом відновити на насичене кільце піперидилу із застосуванням каталізатора нікелю Ренея. У альтернативному випадку із застосуванням способів, описаних для прикладів 44 і 45, піперидиніл можна ввести реакціями поєд-

нання Стілла і Сузукі із застосуванням відповідного піперидинілстанану або борату з подальшим відновленням на насичений піперидиніл. Атом азоту піперидинілу можна алкілувати стандартними реакціями алкілування, як описано для прикладів 46-48. Стандартні методики поєднання Стілла і Сузукі за участі арил- і гетероарилреактивів можна застосовувати також для одержання конденсованих гетероциклоалкіларилпохідних.

Схема 10

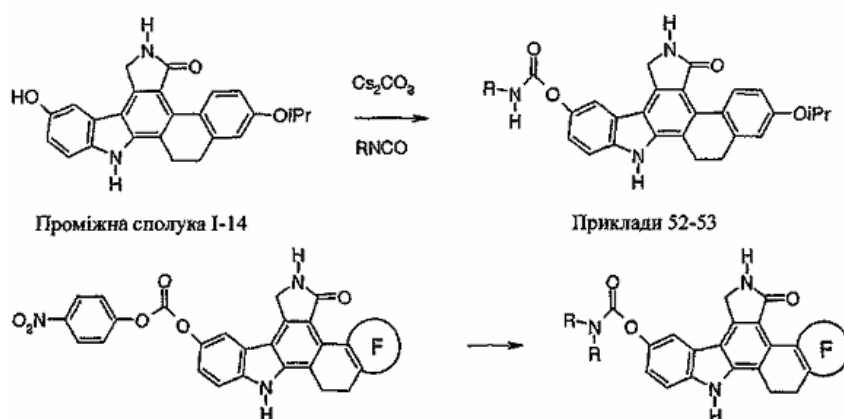


Проміжна сполука I-13



На схемі 10 представлені шляхи одержання сполук прикладів 49-51 із застосуванням стандартних методологій.

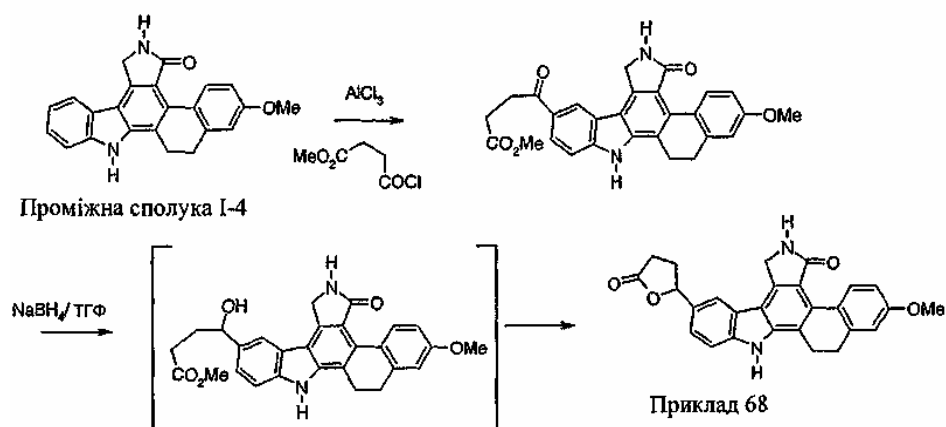
Схема 11



На схемі 11 представлений шлях одержання похідних карбаматного типу, таких як сполуки прикладів 52-53 і 404-422. У альтернативному способі одержання N,N-дизаміщених карбаматів застосовують нітрофенілкарбонатний проміжний продукт, який можна обробити різними первинними або вторинними амінами. Аналогічним чином похідні сечовини і O-карбаматні і N-карбаматні похідні можна одержати взаємодією

придатного амінного або фенольного проміжного продукту з ізоціанатом або хлорформіатом або з придатного нітрофенілкарбонату, нітрофенілкарбамату або трихлорметилкарбонілопохідного [див. J. Org. Chem. 2003, 68, 3733-3735]. Похідні простого ефіру, такі як сполуки прикладів 60-67, можна одержати з фенольних проміжних продуктів із застосуванням стандартних методик алкілування, відомих фахівцям в галузі органічного синтезу.

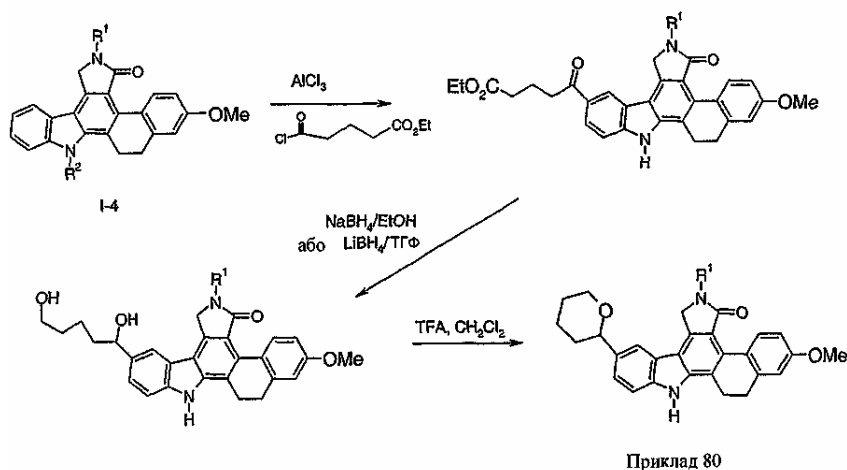
## Схема 12



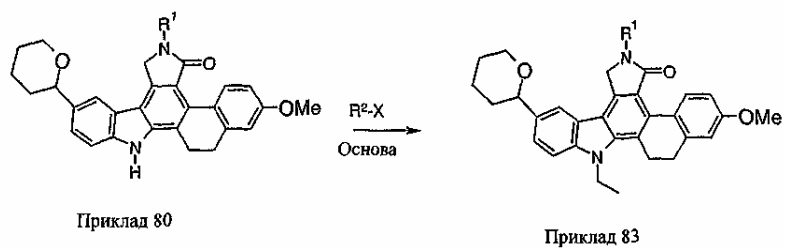
На схемі 12 показаний спосіб одержання похідних гетероциклоалкіллактонів, таких як сполуки прикладів 68, 70-74. Проміжний складний ке-

тоєфір відновлюють на проміжний складний гідроксієфір, який циклізується у лактон.

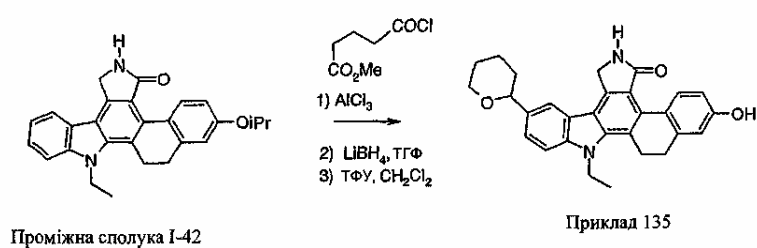
## Схема 13



## Схема 14



## Схема 15

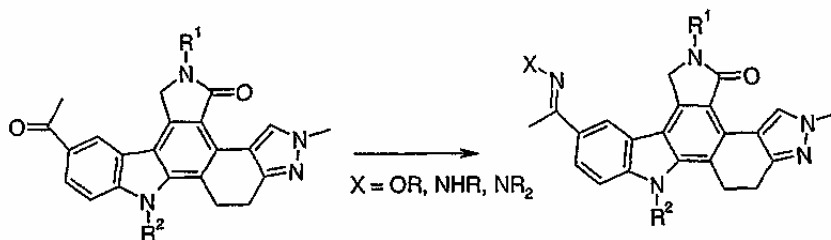




На схемах 13-15 вказане одержання похідного циклічного простого ефіру. Групу циклічного простого ефіру вводять утворенням складного кетоефірного проміжного продукту, одержаного за допомогою стандартної реакції ацилювання типу Фріделя-Крафтса (описана в патенті США №6630500 і в даному винаході). Алкільна місточкова група між хлоркарбонілом і складним ефіром може бути заміщеною або незаміщеною. Складний кетоефір потім відновлюють на промі-

жний діол із застосуванням  $\text{LiBH}_4$  в ТГФ або  $\text{NaBH}_4$  в етанолі. Кільце можна замкнути обробкою кислотою, такою як трифтороцтова кислота, в дихлорметані або дихлоретані. Як показано на схемі 14, групу  $\text{R}^2$  можна ввести після введення циклічного простого ефіру із застосуванням основи і електрофілу або, як показано на схемі 15, можна спочатку ввести групу  $\text{R}^2$  з подальшим утворенням кільця циклічного простого ефіру.

Схема 16



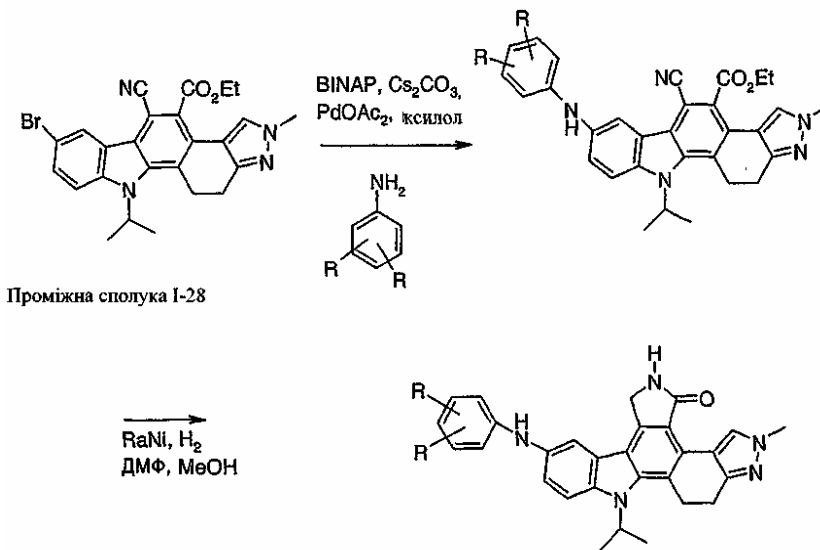
Проміжні сполуки I-24 – I-27

Приклади 29, 169, 236-286, 277-300

На схемі 16 представлено одержання похідних оксимів і гідазонів (таких як сполуки прикладів 29, 169, 236-286 і 277-300) з придатного аль-

дегіду або кетону із застосуванням стандартних методик, відомого в даній галузі.

Схема 17

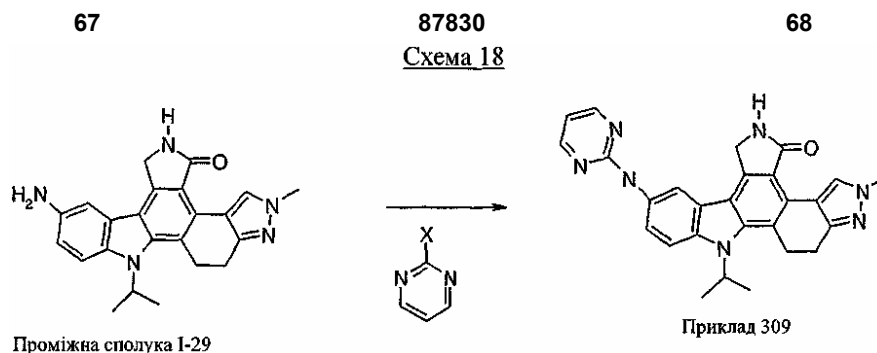


Проміжна сполука I-28

Приклади 287-306

На схемі 17 показано одержання похідних ариламінів, таких як сполуки прикладів 287-306. Реагент ариламін сполучають з проміжним бром-

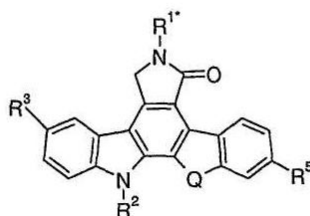
продуктом з подальшим утворенням лактаму із застосуванням  $\text{Ni}$  Ренея і водню в суміші ДМФ/MeOH.



На схемі 18 показаний шлях одержання похідних гетероариламінів, таких як сполуки прикладів 309-318. Проміжні аміносполуки 1-29 і 1-37 одержують алкілюванням придатних складних ціаноефірів придатним алкілйодидом або бромідом з подальшим нітруванням і потім відновленням із застосуванням Ні Ренея для одержання амінолактаму. Взаємодія проміжного амінолактаму з придатним гетероарилбромідом або хлоридом дає необхідні сполуки.

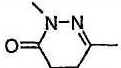
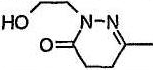


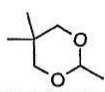
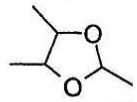


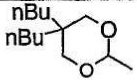
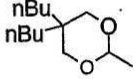
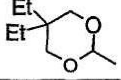
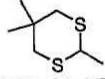
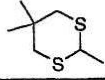
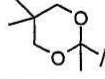
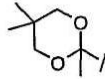
Інші ознаки винаходу будуть виявлені в ході нижченаведених описів зразкових варіантів здійснення, як показано в нижченаведених таблицях 1-3. Сполуки таблиць 1-3 виявляють активність в мішенях, описаних тут, при концентраціях, які складають від 0,1нМ до 10мкМ. Ці приклади наводяться для ілюстрації винаходу і не призначені для його обмеження.





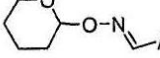

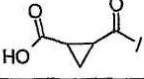







Таблиця 1





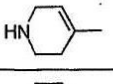
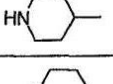
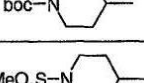
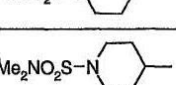
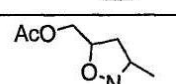
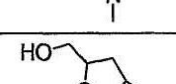
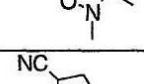
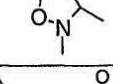
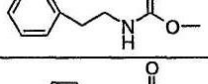
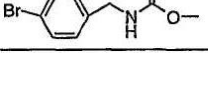


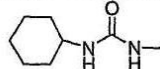
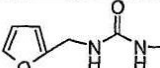
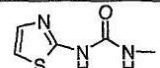
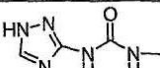
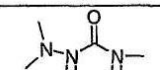








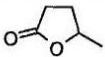
\*R<sup>1</sup> являє собою Н, якщо не обумовлено особливо

№ прикладу	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	Q	R <sup>5</sup>
1		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub>	H
2		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub>	H
3		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub>	H
4		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub>	H
5		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub>	H
6		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub>	H
7		H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OMe
8		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub>	H
9		H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>

69	87830	70
10		H CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
11		H CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
12		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH CH <sub>2</sub> H
13		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH CH <sub>2</sub> H
14		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH CH <sub>2</sub> H
15		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH CH <sub>2</sub> H
16		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et CH <sub>2</sub> H
17		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH CH <sub>2</sub> H
18		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et CH <sub>2</sub> H
19		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH CH <sub>2</sub> H
20		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH CH <sub>2</sub> H
21		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et CH <sub>2</sub> H
22		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH CH <sub>2</sub> H
23		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et CH <sub>2</sub> H
24		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH CH <sub>2</sub> H

№ приклад	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	Q	R <sup>5</sup>
25		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	CH <sub>2</sub>	H
26		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub>	H
27		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub>	H
28		H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O <sup>i</sup> Pr
29		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
30	N≡C-N(H)CH <sub>2</sub> -	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
31		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OBn	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
32		H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
33		H	CH <sub>2</sub>	H
34		H	CH <sub>2</sub>	H
35		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	CH <sub>2</sub>	H
36		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OC(=O)- циклопропіл	CH <sub>2</sub>	H
37		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub>	H
38		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub>	H
39		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OC(=O)- CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	H




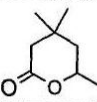
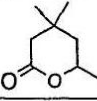








№ прикладу	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	Q	R <sup>5</sup>
40		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub>	H
41		H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OiPr
42		H	CH <sub>2</sub>	H
43		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
44		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub>	H
45		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub>	H
46		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub>	H
47		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub>	H
48		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub>	H
49		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCO- CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	H
50		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub>	H
51		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub>	H
52		H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OiPr
53		H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OiPr








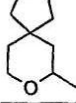
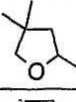




№ прикладу	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	Q	R <sup>5</sup>
54		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
55		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OBn *R <sup>1</sup> = CH-(п-метоксифеніл) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
56		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OBn	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
57		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OBn *R <sup>1</sup> = CH-(п-метоксифеніл) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
58		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
59	F	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	
60		H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OiPr
61	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	
62	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	
63	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	
64	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O- CH(CO <sub>2</sub> Me) <sub>2</sub>
65	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH[(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - OEt] <sub>2</sub>
66	H		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	
67	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	
68		(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O <sub>2</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	H

77

87830

78

№ прикладу	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	Q	R <sup>5</sup>
69		H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
70		H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
71		H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
72		H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
73		Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
74		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub>	H
75		H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
76		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub>	H
77		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub>	H
78		H	CH <sub>2</sub>	H
79		H	CH <sub>2</sub>	H
80		H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
81		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>















79	87830			80
№ прикладу	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	Q	R <sup>5</sup>
82		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
83		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
84	 один ізомер (-)	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
85	 один ізомер (+)	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
86		H	CH <sub>2</sub>	H
87		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub>	H
88		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub>	H
89		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub>	H
90		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub>	H
91		H	CH <sub>2</sub>	H
92		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	H
93		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	H
94		CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	H









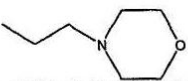

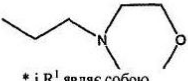
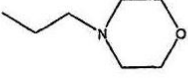





















81



















87830



















82

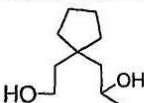
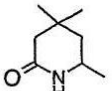
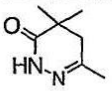

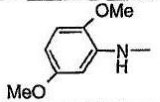
№ прикладу	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	Q	R <sup>5</sup>
95		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	H
96		CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H
97		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	H
98		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	H
99		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H
100		H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
101		H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
102		H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
103		H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
104			CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
105		CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
106		(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
107		(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>

№ прикладу	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	Q	R <sup>5</sup>
108		(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
109		(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
110		CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
111		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OTBS	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
112		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OTHP	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
113		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
114		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
115			CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
116		 * і R <sup>1</sup> являє собою 	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
117		CH <sub>2</sub> CH=CHEt	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
118		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
119		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
120		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>

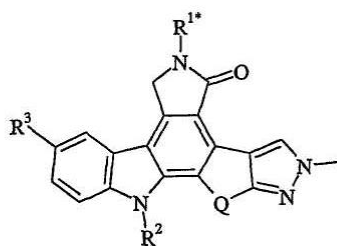
№ прикладу	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	Q	R <sup>5</sup>
121		CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
122		CH <sub>2</sub> - 	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
123		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
124		(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OTBS	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
125		(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
126		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
127		(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OTBS	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
128		(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
129		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
130		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
131		CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
132		CH <sub>2</sub> - 	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
133		CH <sub>2</sub> C≡CH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>

№ прикладу	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	Q	R <sup>5</sup>
134		H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OH
135		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OH
136		H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O <sup>i</sup> Pr
137		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O <sup>n</sup> Pr
138		H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O <sup>n</sup> Pr
139		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O <sup>i</sup> Pr
140		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OBt
141		H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	
142		H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	
143		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O- CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - CN
144		H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CN
145		CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>2</sub> - CH=CH <sub>2</sub>
146		H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>2</sub> - CH=CH <sub>2</sub>
147		H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CN
148		(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CN
149		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O <sup>i</sup> Pr



№ прикладу	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	Q	R <sup>5</sup>
150		$\text{CH}_3$ *R <sup>1</sup> являє собою Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2$	O <sup>i</sup> Pr
151		$\text{CH}_3$	$\text{CH}_2\text{CH}_2$	O <sup>i</sup> Pr
152		$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{CH}_2\text{CH}_2$	O <sup>i</sup> Pr
153		$\text{CH}_2$ 	$\text{CH}_2\text{CH}_2$	O <sup>i</sup> Pr
154		$\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{CH}_2\text{CH}_2$	O <sup>i</sup> Pr
155		$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2$	O <sup>i</sup> Pr
156		$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2$	O <sup>i</sup> Pr
157		$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{CH}_2\text{CH}_2$	O <sup>i</sup> Pr
158			$\text{CH}_2\text{CH}_2$	O <sup>i</sup> Pr
159		H	$\text{CH}_2\text{CH}_2$	OH
160		$\text{CH}_3$	$\text{CH}_2\text{CH}_2$	OMe
161		$\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{CH}_2\text{CH}_2$	OEt
162		H	$\text{CH}_2\text{CH}_2$	OEt
163		H	$\text{CH}_2\text{CH}_2$	OiPr
164		$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$\text{CH}_2\text{CH}_2$	O <sup>i</sup> Pr
165		$\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{CH}_2\text{CH}_2$	O <sup>i</sup> Pr

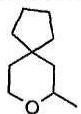
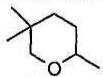

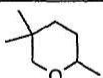
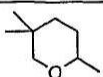










91	87830			92
№ прикладу <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	Q	R <sup>5</sup>
166		H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
167		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub>	H
168		H	CH <sub>2</sub>	H
169	CH <sub>3</sub> ON=C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub>	H
170		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
171		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>






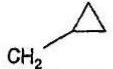




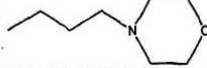





Таблиця 2











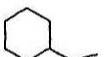





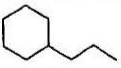

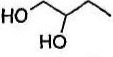



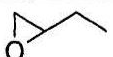

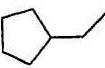
\*R<sup>1</sup> являє собою H, якщо не обумовлено особливо














№ прикладу	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	Q
172		H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
173		H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>


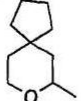
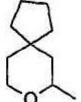
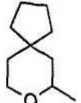
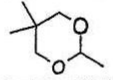
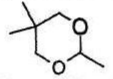
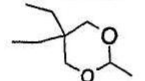
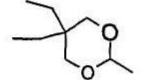


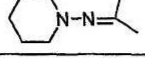



№ прикладу	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	Q
174		H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
175		H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
176		H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
177		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
178		(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
179		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
180		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
181		CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
182		(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
183		CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
184		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
185		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
186		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
187			CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>

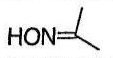
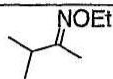
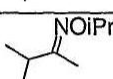
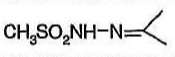
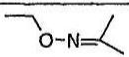
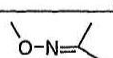
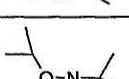
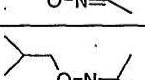
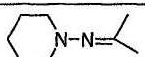
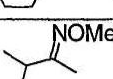

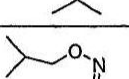
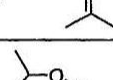
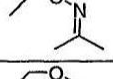
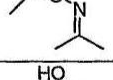
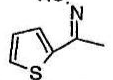
№ прикладу	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	Q
188		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
189		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
190		CH <sub>2</sub> C≡CH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
191		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NBt <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
192			CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
193		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
194		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
195		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
196			CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
197		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH- (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
198	 один изомер	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
199	 один изомер	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
200		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
201		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>



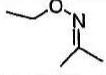
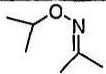
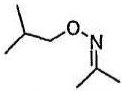

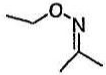
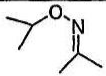
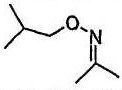
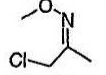
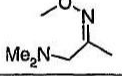
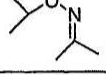
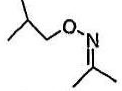



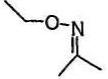
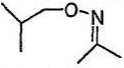

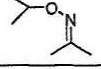
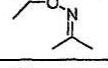
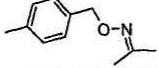
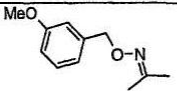
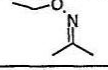

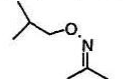
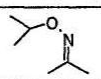
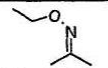

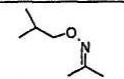
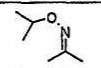
№ прикладу	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	Q
202	 один ізомер	iPr	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
203	 один ізомер	iPr	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
204	 один ізомер		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
205	 один ізомер		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
206		CH <sub>2</sub> CH=CMe <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
207			CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
208		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SEt	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
209		$\begin{matrix} \text{H} \\ \text{*R}^1 \text{ являє собою} \\ \text{C(=O)CH}_3 \end{matrix}$	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
210			CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
211			CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
212			CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
213			CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
214			CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
215			CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>

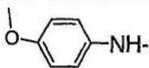
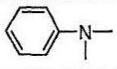
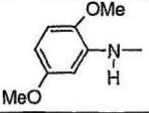
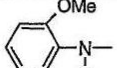
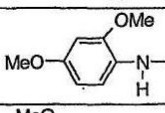
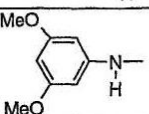
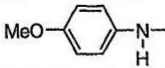
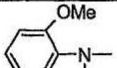
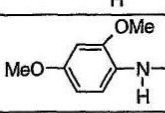
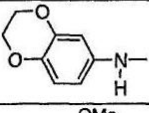
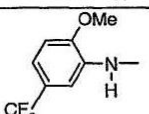
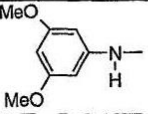
№ прикладу	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	Q
216		$(\text{Bn})_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$	$\text{CH}_2\text{CH}_2$
217	 один ізомер	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$\text{CH}_2\text{CH}_2$
218	 один ізомер	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$\text{CH}_2\text{CH}_2$
219		$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2$
220		$\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{CH}_2\text{CH}_2$
221		$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{CH}_2\text{CH}_2$
222		$\text{CH}_3$	$\text{CH}_2\text{CH}_2$
223		$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	$\text{CH}_2\text{CH}_2$
224		$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{CH}_2\text{CH}_2$
225			$\text{CH}_2\text{CH}_2$
226		$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2$
227		$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2$

№ прикладу	$R^3$	$R^2$	$Q$
228		$CH_2CH_3$	$CH_2CH_2$
229		$CH_2CH_2CH_3$	$CH_2CH_2$
230		$CH_2CH_3$	$CH_2CH_2$
231		$CH_2CH_2CH_3CN$	$CH_2CH_2$
232		$\begin{matrix} H \\ *R^1 \text{ являе собою} \\ C(=O)CH_3 \end{matrix}$	$CH_2CH_2$
233		$H$	$CH_2CH_2$
234		$\begin{matrix} H \\ *R^1 \text{ являе собою} \\ C(=O)CH_3 \end{matrix}$	$CH_2CH_2$
235		$H$	$CH_2CH_2$
236	$CH_3ON=$ 	$H$	$CH_2CH_2$
237	$tBuON=$ 	$H$	$CH_2CH_2$
238		$H$	$CH_2CH_2$
239	$EtON=$ 	$H$	$CH_2CH_2$
240	$Me_2HCCH_2ON=$ 	$H$	$CH_2CH_2$
241	$CH_2=CHCH_2ON=$ 	$H$	$CH_2CH_2$

№ прикладу	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	Q
242		H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
243		H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
244		H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
245		H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
246		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
247		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
248		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
249		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
250		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
251		H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
252		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
253		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
254		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
255		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
256		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
257		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>

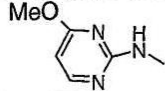
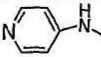
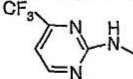
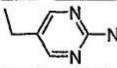

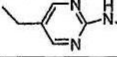











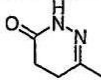
№ прикладу	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	Q
258		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
259		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
260		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
261		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
262		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
263		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
264		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
265		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
266		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
267		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
268		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
269		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
270		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>

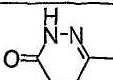

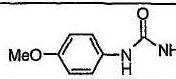
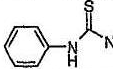
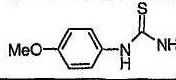
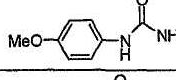
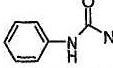
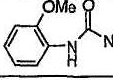
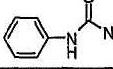
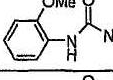
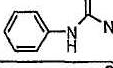
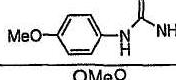
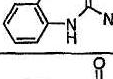
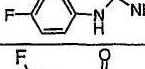
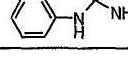
№ прикладу	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	Q
271		CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
272		CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
273		CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
274		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
275		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
276		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
277		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
278		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
279		(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N-cyclopentyl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
280		(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N-cyclopentyl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
281		(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N-cyclopentyl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
282		(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N-cyclopentyl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
283		(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -N-cyclopentyl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
284		(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -N-cyclopentyl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
285		(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -N-cyclopentyl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
286		(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -N-cyclopentyl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>

№ прикладу	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	Q
287		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
288		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
289		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
290		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
291		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
292		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
293		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
294		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
295		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
296		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
297		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
298		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>

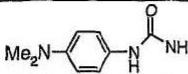
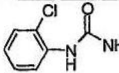
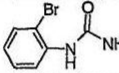
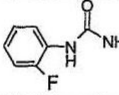
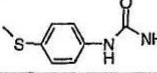
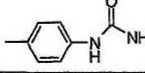
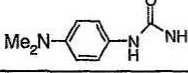
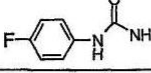
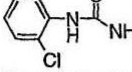
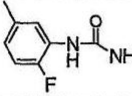

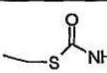
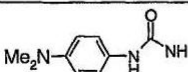
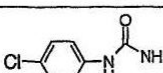
№ прикладу	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	Q
299			CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
300		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
301		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
302		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
303		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
304		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
305		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
306		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
307		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
308		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
309		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
310		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
311		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
312		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>



№ прикладу	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	Q
313		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
314		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
315		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
316		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
317		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
318		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
319			CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
320			CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
321		H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
322		H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
323		H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
324		H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
325		H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
326		H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
327		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
328		H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>

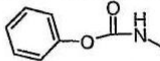
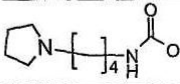
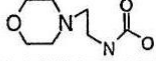
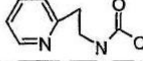
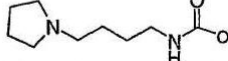
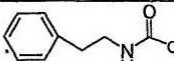
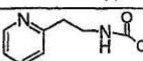
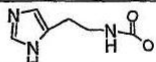
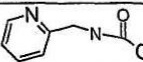
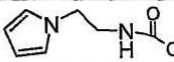
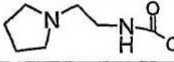
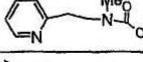
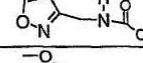
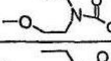
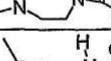
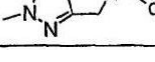
№ прикладу	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	Q
329		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
330		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
331		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
332		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
333		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
334		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
335		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
336		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
337		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
338		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
339		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
340		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
341		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
342		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
343		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>

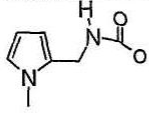
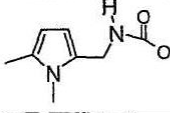
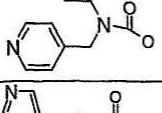
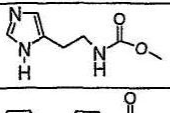
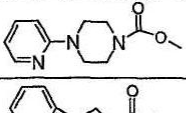
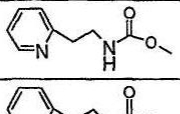
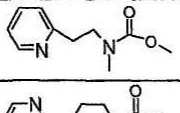
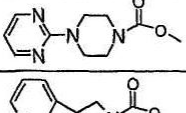
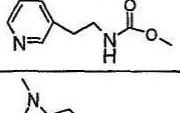
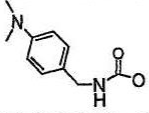
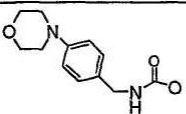
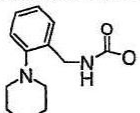
№ прикладу	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	Q
344		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
345		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
346		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
347		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
348		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
349		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
350		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
351		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
352		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
353		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
354		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
355		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
356		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
357		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
358		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>

№ прикладу	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	Q
359		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
360		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
361		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
362		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
363		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
364		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
365		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
366		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
367		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
368		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
369		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
370		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
371		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
372		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>

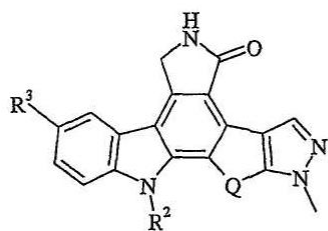
№ прикладу	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	Q
373		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
374		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
375		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
376		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
377		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
378		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
379		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
380		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
381		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
382		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
383		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
384		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
385		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
386		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>

№ прикладу	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	Q
387		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
388		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
389		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
390		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
391		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
392		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
393		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
394		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
395		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
396		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
397		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
398		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
399		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
400		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
401		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
402		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>

№ прикладу	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	Q
403		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
404		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
405		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
406		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
407		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
408		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
409		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
410		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
411		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
412		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
413		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
414		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
415		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
416		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
417		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
418		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>

№ прикладу	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	Q
419		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
420		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
421		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
422		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
423		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
424		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
425		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
426		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
427		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
428		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
429		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
430		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>





№ прикладу	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	Q
431		H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
432		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
433		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
434			CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
435		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
436		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
437		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
438		CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
439			CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
440		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
441		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>

131

87830

132


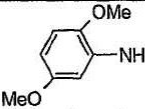
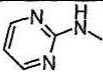


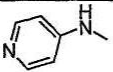
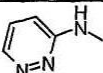
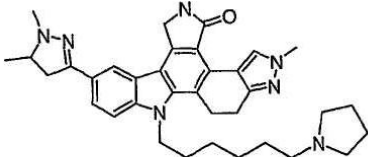
№ прикладу	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	Q
442		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
443		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
444		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
445		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
446		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
447		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
448		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>

Таблица 4

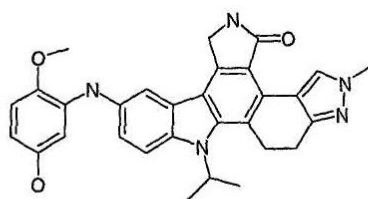
№ прикладу	Структура	МС m/e (M + 1)
449		578

133

87830

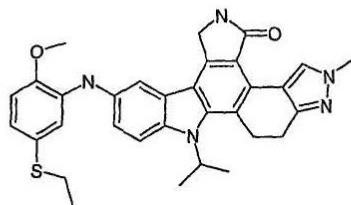
134

450



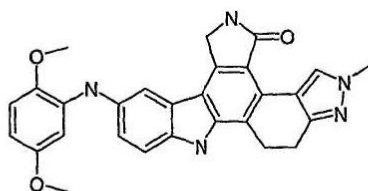
508

451



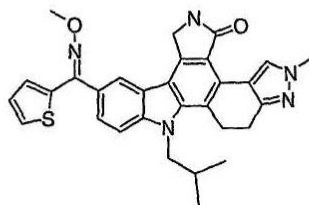
552

452



480

453

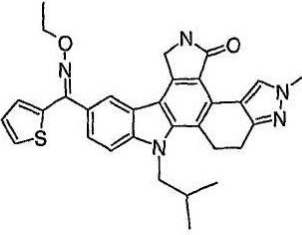
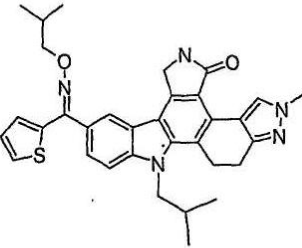
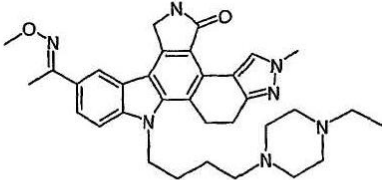
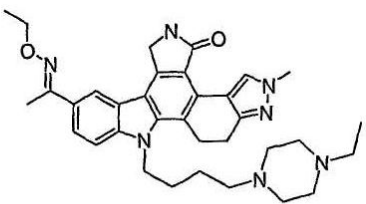


524

135

87830

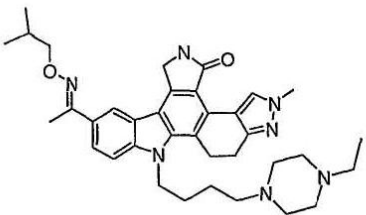
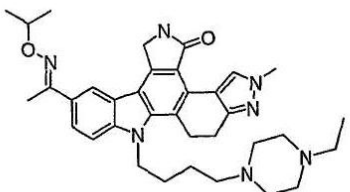
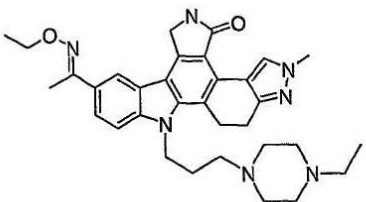
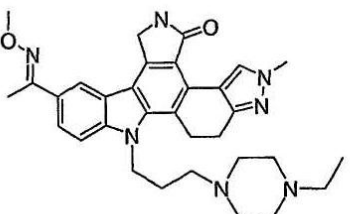
136

454		538
455		566
456		568
457		582

137

87830

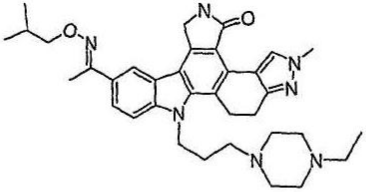
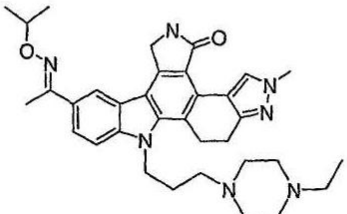
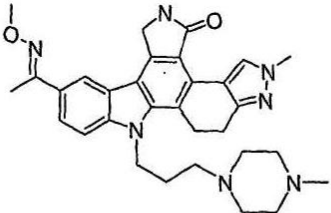
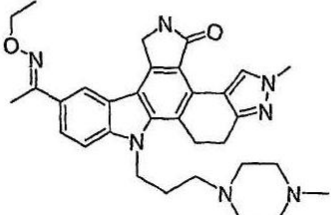
138

458		610
459		596
460		568
461		554

139

87830

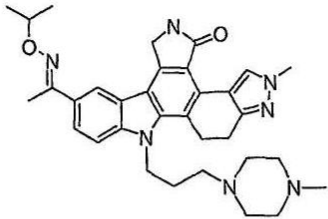
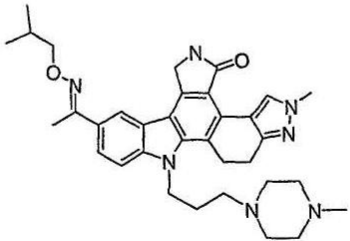
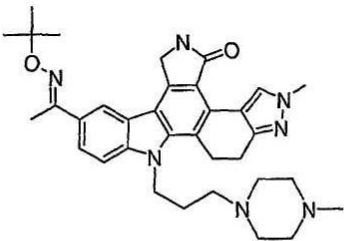
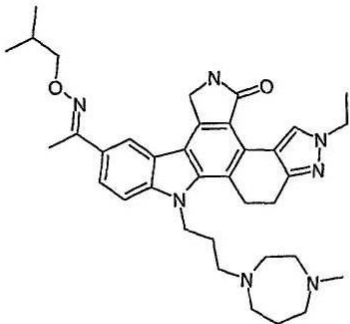
140

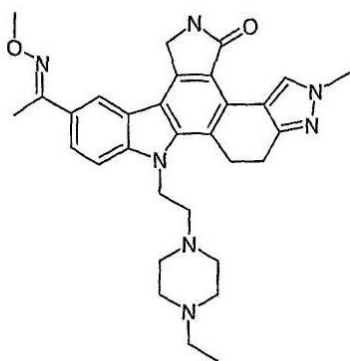
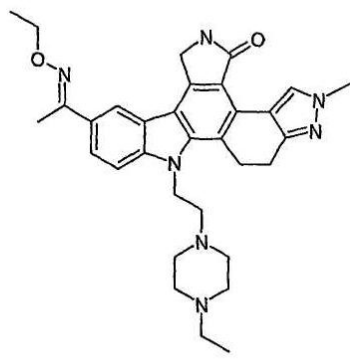
462		596
463		582
464		540
465		554

141

87830

142

466		568
467		582
468		582
469		610

470		540
471		554

#### Загальна методика для прикладів 1-3

До суспензії проміжного діолу I-1 (1 еквівалент) або у придатному спирті, або у придатному спирті або з метиленхлоридом, або хлороформом, в реакційній трубці при кімнатній температурі повільно додають трифтороцтовий ангідрид (1-2 еквів.). Трубку промивають азотом і щільно герметизують. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1-2 годин, потім нагрівають при 80°C протягом 2-60 годин і проводять моніторинг зникнення вихідної речовини ВЕРХ. Після завершення реакції реакційну суміш дають можливість охолотитися до кімнатної температури, концентрують і обробляють або розтиранням залишку з ефіром, або збиранням осаду, що утворився, фільтруванням або екстракцією продукту з реакційної суміші придатним органічним розчинником. Твердий продукт очищають розтиранням з ефіром або флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням етилацетату або суміші етилацетату і гексану.

Приклад 1. Біла тверда речовина.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0,87 (т, 6H), 1,50 (м, 4H), 1,93 (м, 2H), 3,46 (м, 2H), 4,52 (с, 2H), 4,62 (с, 2H), 4,73 (м, 3H), 4,89 (с, 2H), 7,37 (м, 2H), 7,48 (м, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,91 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 9,47 (д, 1H); МС (m/e) 469 (M+1).

Приклад 2.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0,89 (д, 6H), 1,47 (м, 2H), 1,70 (м, 1H), 1,96 (м, 2H), 3,52 (м, 4H), 4,56 (с, 2H), 4,64 (с, 2H), 4,77 (м, 2H), 4,93 (с, 2H), 7,40 (м, 2H), 7,51 (д, 1H), 7,69 (м, 2H), 7,94 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 9,48 (д, 1H); МС (m/e) 469 (M+Na).

Приклад 3.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1,51 (м, 2H), 1,98 (м, 4H), 3,52 (м, 2H), 3,67 (м, 1H), 3,84 (м, 2H),

4,58 (с, 2H), 4,73 (с, 2H), 4,79 (м, 4H), 4,95 (с, 2H), 7,28-7,48 (м, 2H), 7,54 (д, 1H), 7,67-7,80 (м, 2H), 7,96 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 9,51 (д, 1H); МС (ESI): m/e 505 (M+Na)<sup>+</sup>.

#### Загальний спосіб для прикладів 4-6

До добре перемішаної суспензії проміжного діолу I-1 (0,150г, 0,37ммоль) в 7мл метиленхлориду послідовно додають трифтороцтовий ангідрид (0,395г, 1,88ммоль) і N-метилморфолін (0,152г, 1,5ммоль) при 5°C в атмосфері аргону. Суспензію, що утворилася, додатково перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин і низькокиплячі розчинники видаляють у вакуумі. Тверду речовину суспендують в 70мл ацетонітрилу і додають надмірний амін або амід, потім суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 18 годин і ацетонітрил видаляють у вакуумі. Неочищену речовину розчиняють в суміші ТГФ і MeOH (відношення 1:1, 7мл) і розчин обробляють 10мл 0,5М розчину NaOMe в MeOH. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години і низькокиплячі розчинники видаляють у вакуумі і реакційну суміш гасять водою. Тверду речовину відділяють фільтруванням, промивають водою і сушать, одержуючи при цьому неочищену тверду речовину. Неочищену речовину очищають колонковою хроматографією на силікагелі із застосуванням 5% MeOH в метиленхлориді для одержання чистого продукту.

Приклад 4.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{SO}_2$ )  $\delta$ : 1,86-1,99 (м, 2H), 2,0-2,46 (м, м, 4H), 3,15 (т, 2H), 3,35-3,47 (м, 2H), 4,45-4,52 (м, 4H), 4,71-4,73 (м, 2H), 4,88 (с, 2H), 7,30-7,41 (м, 3H), 7,62-7,69 (м, 2H), 7,82 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 9,46 (д, 1H); МС: m/e 466 (M+1).



Приклад 5.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3$ ) $_2\text{SO}$   $\delta$ : 1,68 (шир.с, 4H), 1,90-1,92 (м, 2H), 2,11-2,14 (м, 2H), 3,09-3,22 (м, 2H), 3,40-3,47 (м, 2H), 4,50 (с, 1H), 4,65-4,74 (м, 4H), 4,87 (с, 2H), 7,32-7,41 (м, 3H), 7,61-7,68 (м, 2H), 7,81 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 9,46 (д, 1H); МС:  $m/e$  480 ( $M+1$ ).

Приклад 6.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3$ ) $_2\text{SO}$   $\delta$ : 1,91-1,93 (м, 2H), 3,42-3,46 (м, 2H), 4,50 (с, 2H), 4,69-4,74 (м, 2H), 4,88 (с, 2H), 5,70 (с, 2H), 7,32-7,41 (м, 2H), 7,57-7,63 (м, 2H), 7,73 (д, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 9,26 (с, 1H), 9,46 (д, 1H), 10,76 (с, 1H).

Приклад 7. До перемішаного розчину етаноламіну (43,9мкл, 0,729ммоль) в ТГФ (4мл) додають гідрид натрію (17,5мг, 0,729ммоль) при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Реакційну суміш перемішують протягом 1 години і додають розчин проміжного складного ефіру І-2 (166мг, 0,243ммоль) в ТГФ (4мл). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш гасять водою, екстрагують метиленхлоридом і промивають водою і насиченим розчином солі. Органічну фазу сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують у вакуумі, одержуючи при цьому жовтий залишок. Залишок розчиняють в метиленхлориді і охолоджують до 0°C на льодяній бані. Повільно, по краплях додають тіонілхлорид (70,9мкл, 0,972ммоль). Суміш стає червоно-оранжевою за кольором і її нагрівають при кімнатній температурі протягом 1,5 години. Суміш розбавляють етилацетатом, виливають на лід і нейтралізують твердим карбонатом калію до рН 9. Твердий осад, який утворюється, збирають фільтруванням і очищають препаративною ТШХ на силікагелі із застосуванням 10% розчину метанол/хлороформ, одержуючи при цьому жовтуваторудувато-коричневу тверду речовину (10,3мг, вихід 10%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 2,85 (м, 2H), 3,03 (т, 2H), 3,82 (с, 3H), 4,00 (т, 2H), 4,45 (т, 2H), 4,84 (с, 2H), 6,83 (д, 1H), 8,00 (д, 1H), 8,19 (д, 1H), 8,39 (с, 1H), 11,91 (с, 1H); МС (ESI):  $m/e$  424 ( $M+1$ ) $^+$ .

Приклад 8. Проміжну 3-бромсполуку І-3 (0,224г), етилакрилат (10мкл), ацетат Pd(II) (3,5мг), три-(*o*-толіл)фосфін (18,6мг) і TEA (0,3мл) в сухому ДМФА (3,2мл) нагрівають до 90°C протягом 21 години. Забарвлений в сірий колір порошок, який утворюється, збирають і розбавляють метиленхлоридом (15мл), промивають 2% лимонною кислотою і розчином NaCl і сушать. Випаровування розчинника дає темно-коричневу смолу, розтирання якої дає оранжеву тверду речовину.  $^1\text{H}$  ЯМР виявляє продукт. Проміжний вініловий складний ефір (120мг) змішують з 60мкл гідразину в 200мл етанолу і суміш нагрівають до 70°C протягом 3 годин. Одержану коричневу смолу розбавляють етилацетатом. Забарвлену в темний колір смолу, яка осаджується, вивантажують. Розчин в етилацетаті упарюють і одержують піноподібну тверду речовину. ВЕРХ показує присутність 60% продукту. МС  $m/e$  453 ( $M+1$ ) $^+$ .

Приклад 9

Стадія А. До перемішаної суспензії хлориду алюмінію (0,47г, 0,00353 моль) в 1,2-дихлоретані (5мл) додають 3-карбометоксипропіонілхлорид (0,43мл, 0,00353ммоль). Реакційна суміш поступово стає гомогенною. Суспензію проміжного продукту І-4 (0,5г, 0,00141моль) додають до суміші.

Оранжеву реакційну суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом ночі. Суміш охолоджують до кімнатної температури і виливають на лід і додають концентровану HCl. Суміш перемішують протягом 30хв. і тверду речовину збирають фільтруванням (0,52г, вихід 79%).

Стадія В. До перемішаного розчину продукту зі стадії А (40мг, 0,08ммоль) в ДМФА (5мл) в атмосфері азоту додають гідразин (11,7мл, 0,242ммоль). Суміш нагрівають до кип'ятіння із зворотним холодильником протягом ночі і проводять моніторинг на зникнення вихідної речовини ВЕРХ. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і концентрують у вакуумі до одержання масла. Продукт очищають препаративною ВЕРХ, одержуючи при цьому продукт у вигляді рудувато-коричневої твердої речовини (вихід 22%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 2,86 (м, 2H), 3,02 (м, 2H), 3,14 (т, 2H), 3,41 (т, 2H), 3,82 (с, 3H), 4,85 (с, 2H), 6,85 (д, 1H), 6,91 (с, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,94 (д, 1H), 8,19 (д, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 10,86 (с, 1H), 11,78 (с, 1H); МС (ESI):  $m/e$  451 ( $M+1$ ) $^+$ .

Приклад 10. Проміжний складний ефір, одержаний на стадії А прикладу 9 (110мг, 0,222ммоль), розчинений в ДМФА (3мл), поміщують в герметизовану скляну реакційну трубку. До реакційної суміші додають метилгідразин (35,4мкл, 0,666ммоль) і трубку герметизують і нагрівають до 80°C протягом 96 годин. Суміш охолоджують до кімнатної температури і розчинник видаляють у вакуумі, одержуючи в залишку жовте масло. До масла додають воду, утворюється осад, який збирають фільтруванням. Тверду речовину очищають препаративною ТШХ на силікагелі із застосуванням 5% розчину метанол/хлороформ, одержуючи при цьому рудувато-коричневу тверду речовину (вихід 12%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 2,50 (т, 2H), 2,86 (м, 2H), 3,03 (м, 2H), 3,17 (т, 2H), 3,37 (с, 3H), 3,82 (с, 3H), 4,86 (с, 2H), 6,83 (д, 1H), 6,91 (с, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,98 (д, 1H), 8,19 (д, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 11,8 (с, 1H); МС (ESI):  $m/e$  465 ( $M+1$ ) $^+$ .

Приклад 11. Цю сполуку одержують способом, аналогічним способу в прикладі 9, із застосуванням складного ефіру зі стадії А (110мг, 0,259ммоль) і 2-гідроксіетилгідразину (52,5мкл, 0,777ммоль). Реакційну суміш нагрівають до 100°C протягом 48 годин. Розчинник реакції видаляють у вакуумі, після чого залишається оранжеве масло, яке очищають препаративною ТШХ на силікагелі із застосуванням 10% розчину метанол/хлороформ, одержуючи при цьому жовту тверду речовину (38мг, вихід 30%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 2,56 (дд, 2H), 2,85 (дд, 2H), 3,02 (дд, 2H), 3,16 (дд, 2H), 3,67 (дд, 2H), 3,85 (дд, 2H), 3,82 (с, 3H), 4,69 (т, 1H), 4,86 (с, 2H), 6,83 (д, 1H), 6,91 (с, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,99 (д, 1H), 8,20 (д, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 11,79 (с, 1H); МС (ESI):  $m/e$  495 ( $M+1$ ) $^+$ .

Синтез проміжних альдегідів І-5

До суспензії проміжного інденокарбазолу І-40 (8,0г, 0,258 моль) в ацетонітрилі (300мл) при кімнатній температурі в атмосфері азоту додають етилакрилат (4,19мл, 0,387моль) з подальшим додаванням 1,8-дізабіцикло[5.4.0]ундец-7-ену (DBU) (1,93мл, 0,013 моль). Після додавання DBU реакційна суміш міняє колір з оранжевого на зелений. Реакційну суміш кип'ятять із зворотним холо-

дильником протягом ночі. Суміш зберігається гомогенною протягом реакції і стає темною за кольором. Невелику аліквоту відбирають через 18 годин і тверду речовину збирають фільтруванням.  $^1\text{H}$  ЯМР зразка показує, що вихідної речовини не залишилося. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і тверду речовину збирають фільтруванням. Тверду речовину промивають декілька разів холодним ацетонітрилом і сушать у вакуумі при  $55^\circ\text{C}$ , одержуючи при цьому ясно-оранжеву тверду речовину (5,4г, вихід 78%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 9,72 (т, 3H, J=6,8), 2,87 (м, 2H), 3,89 (кв, 2H, J=6,8), 4,49 (с, 2H), 4,88 (с, 2H), 4,92 (м, 2H), 7,29-7,48 (м, 3H), 7,50-7,73 (м, 3H), 7,96 (д, 1H, J=7,33), 8,56 (с, 1H), 9,47 (д, 1H, J=7,33). До добре перемішуваної суспензії проміжного складного ефіру (10г, 24,3ммоль) і 1,1-дихлорметилметилового простого ефіру (55,6г, 488ммоль) в суміші метиленхлориду (250мл) і толуолу (40мл) додають хлорид олова(IV) (95,1г, 365ммоль) (1М розчин в метиленхлориді). Після 4,5 години витримування реакційної суміші при кімнатній температурі реакційну суміш гасять водною 2н  $\text{HCl}$  (150мл) і метиленхлорид і толуол видаляють у вакуумі. До неочищеного залишку додають додаткову кількість 2н  $\text{HCl}$  (350мл) і трет-бутилметилметиловий простий ефір (200мл). Суспензію, що утворилася, додатково перемішують при кімнатній температурі протягом 14 годин і фільтрують, промивають трет-бутилметилметиловим простим ефіром. Неочищену речовину суспендують в суміші етилацетату (125мл) і тетрагідрофурану (125мл) і суспензію перемішують протягом 14 годин при кімнатній температурі, потім фільтрують і промивають холодним етилацетатом, одержуючи при цьому 8,4г альдегіду (вихід 79%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 0,98 (т, 3H), 2,92 (т, 2H), 3,88 (кв, 2H), 4,65 (с, 2H), 4,92-5,08 (м, 4H), 7,25-7,45 (м, 2H), 7,75 (д, 1H), 7,85 (д, 1H), 8,05 (д, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 10,18 (с, 1H);  $\text{MS m/e}$  439 ( $\text{M}+1$ ).

Загальна методика одержання циклічних ацеталей і тіоацеталей прикладів 12-28

Суміш проміжного продукту I-5 (0,2г, 0,45ммоль), діолу або дитіолу ( $>4,5$ ммоль), п-толуолсульфонової кислоти (0,13г, 0,68ммоль) і амберлісту (1г) в суміші 1-метил-2-піролідинону (3мл) і толуолу (25мл) кип'ятять із зворотним холодильником із застосуванням пристрою Старка протягом 2 днів в атмосфері аргону. Реакційну суміш фільтрують, промивають 1-метил-2-піролідиноном і потім ТГФ випаровують для концентрування суміші. Маслянистий залишок гасять водним насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$  і тверду речовину відділяють фільтруванням, промивають водою, одержуючи при цьому неочищену речовину, яку очищають колонковою хроматографією на силікагелі, одержуючи при цьому чистий продукт. Продукт (1ммоль) розчиняють в ТГФ (4мл) і до розчину додають боргідрид літію (5ммоль) (1М розчин в ТГФ) при  $0^\circ\text{C}$ , потім перемішують при кімнатній температурі протягом 14 годин. Реакційну суміш гасять водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  і екстрагують етилацетатом (3х20мл). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі, сушать і концентрують, одержуючи при цьому не-

очищений продукт, який очищають колонковою хроматографією на силікагелі, одержуючи при цьому чистий продукт.

Приклад 12:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 1,82-2,00 (м, 2H), 3,42-3,55 (м, 2H), 3,95 (т, 2H), 4,12 (т, 2H), 4,51 (с, 2H), 4,65-4,80 (м, 2H), 4,91 (с, 2H), 5,90 (с, 2H), 7,32-7,45 (м, 2H), 7,55-7,70 (м, 2H), 7,80 (д, 1H), 7,98 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 9,48 (д, 1H);  $\text{MS m/e}$ : 441 ( $\text{M}+1$ ).

Приклад 13:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 1,82-1,95 (м, 2H), 3,42-3,62 (м, 2H), 3,95 (т, 2H), 4,25-4,39 (дд, 2H), 4,65 (с, 2H), 4,63-4,72 (м, 2H), 4,89 (с, 2H), 5,72 (с, 1H), 7,32-7,55 (с, 2H), 7,68 (д, 1H), 7,69-7,82 (м, 2H), 7,96 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 9,48 (д, 1H);  $\text{MS m/e}$  455 ( $\text{M}+1$ ).

Приклад 14:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 0,80 (с, 3H), 1,28 (с, 3H), 1,97-2,33 (м, 2H), 3,40-3,52 (м, 2H), 3,69-3,76 (дд, 4H), 4,55 (с, 2H), 4,73-4,77 (м, 2H), 4,93 (с, 2H), 5,62 (с, 1H), 7,35-7,45 (м, 2H), 7,62-7,68 (м, 2H), 7,74 (д, 1H), 8,01 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 9,51 (д, 1H);  $\text{MS m/e}$  483 ( $\text{M}+1$ ).

Приклад 15:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 1,19-1,38 (4хд, 6H), 1,96-1,99 (м, 2H), 3,41-3,53 (м, 2H), 3,82-3,87 (м, 2H), 4,55 (с, 2H), 4,72-4,79 (м, 2H), 4,94 (с, 2H), 6,10 (с, 1H), 7,35-7,44 (м, 2H), 7,61-7,68 (м, 2H), 7,75 (д, 1H), 8,02 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 9,51 (д, 1H);  $\text{MS m/e}$  469 ( $\text{M}+1$ ).

Приклад 16:  $\text{MS m/e}$  529 ( $\text{M}+1$ ).

Приклад 17:  $\text{MS m/e}$  487 ( $\text{M}+1$ ).

Приклад 18:  $\text{MS m/e}$  609 ( $\text{M}+1$ ).

Приклад 19:  $\text{MS m/e}$  567 ( $\text{M}+1$ ).

Приклад 20:  $\text{MS m/e}$  511 ( $\text{M}+1$ ).

Приклад 21:  $\text{MS m/e}$  557 ( $\text{M}+1$ ).

Приклад 22:  $\text{MS m/e}$  515 ( $\text{M}+1$ ).

Приклад 23:  $\text{MS m/e}$  539 ( $\text{M}+1$ ).

Приклад 24:  $\text{MS m/e}$  497 ( $\text{M}+1$ ).

Приклад 25:  $\text{MS m/e}$  515 ( $\text{M}+1$ ).

Приклад 26:  $\text{MS m/e}$  473 ( $\text{M}+1$ ).

Приклад 27:  $\text{MS m/e}$  471 ( $\text{M}+1$ ).

Приклад 28:  $\text{MS m/e}$  497 ( $\text{M}+1$ ).

Приклад 29. До проміжного продукту I-6 (30мг, 0,07ммоль) в піридині (0,5мл) додають О-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)гідроксиламін (33мг, 0,282ммоль, 4екв.) і реакційну суміш нагрівають до  $100^\circ\text{C}$  протягом ночі. Реакційну суміш концентрують у вакуумі, перемішують з водою, продукт збирають і сушать при  $80^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMCO}$ )  $\delta$ : 8,52 (1H, с), 8,42 (1H, с), 8,17 (1H, с), 7,89 (1H, д), 7,81 (1H, д), 7,74 (1H, д), 6,91 (1H, с), 6,82 (1H, д), 5,35 (1H, с), 5,01 (1H, т), 4,81 (2H, с), 4,68 (2H, д), 3,86 (6H, м), 3,56 (1H, м), 3,30 (2H, м), 2,79 (2H, м), 1,90 (2H, м), 1,68 (4H, м).  $\text{MS m/e}$  526 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>.

Приклад 30. Проміжну амінометилсполуку I-7 (50мг, 0,11ммоль) додають при  $-20^\circ\text{C}$  до перемішуваного розчину 10,65мл бромиду ціану (0,11ммоль) в сухому ефірі (1мл), що містить безводний карбонат натрію (23мг, 0,22ммоль, 2екв.). Суміш перемішують протягом 2 годин, потім дають їй можливість нагрітися до  $0^\circ\text{C}$  і потім додають надмірний бромід ціану і карбонат натрію. Реакційній суміші дають можливість нагрітися до кімнатної температури з перемішуванням протягом ночі і потім концентрують. Залишок розчиняють в етилацетаті, промивають водою і насиченим розчином солі, сушать над сульфатом магнію, фільтрують і упарюють. Зразок розчиняють в ДМФА,

суспендують на силікагелі, концентрують і потім хроматографують на силікагелі із застосуванням суміші метанол/метилен (підвищення відношення від 95/5 до 9/1). Фракції, що містять продукт, концентрують і потім залишок розтирають з ефіром, збирають і сушать.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 8,40 (1H, c), 7,95 (1H, c), 7,85 (1H, d), 7,72 (1H, d), 7,50 (1H, d), 7,29 (1H, m), 6,90 (1H, c), 6,75 (1H, d), 4,98 (1H, m), 4,78 (2H, c), 4,65 (3H, m), 4,25 (2H, d), 3,83 (3H, m), 3,32 (1H, m), 2,75 (2H, m), 1,30 (6H, d). MS  $m/e=481$  ( $M+1$ ) $^+$ .

Приклад 31. До перемішаного розчину проміжного продукту I-8 (3,46г, 7,1ммоль) в ДМФА (30мл) в атмосфері азоту додають вінілтрибутилово (3,11мл, 0,0113 моль) і дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій (0,49г, 0,00071моль). Суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом ночі, потім охолоджують до кімнатної температури, фільтрують через целіт і концентрують у вакуумі до темного масла. Це масло розтирають з ефіром і осад, що утворився, збирають і очищають флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням суміші гексан/етилацетат (1:1), потім етилацетату (100%), одержуючи при цьому жовту тверду речовину (2,3г, вихід 63%). MS (ESI):  $m/e$  515 ( $M+1$ ) $^+$ . До перемішаного розчину цього продукту (0,44г, 0,855ммоль) в ТГФ (10мл) при кімнатній температурі в атмосфері азоту додають тетроксид осмію (8,55мл, 0,855ммоль, 0,1М розчин) і піридин (0,55мл, 6,84ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш розбавляють метиленхлоридом і промивають водним розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують у вакуумі, одержуючи при цьому жовту тверду речовину, яку очищають флеш-хроматографією на силікагелі, одержуючи при цьому жовту тверду речовину (0,33г, вихід 72%). MS (ESI):  $m/e$  549 ( $M+1$ ) $^+$ . До перемішаної суспензії цього діолу (83мг, 0,151ммоль) в бензолі (8мл) додають 1,1'-карбонілдіімідазол (48,9мг, 0,302ммоль). Реакційну суміш кип'ятять із зворотним холодильником, потім охолоджують до кімнатної температури. Розчинник видаляють у вакуумі, одержуючи при цьому рудувато-коричневу тверду речовину, яку розтирають з водою і збирають фільтруванням. Тверду речовину очищають препаративною ТШХ на силікагелі із застосуванням 5% розчину метанол/хлороформ, одержуючи при цьому світло-рудувато-коричневу тверду речовину (вихід 25%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 2,73 (м, 2H), 3,25 (м, 4H), 3,82 (с, 3H), 3,85 (м, 2H), 4,35 (с, 2H), 4,64 (т, 1H), 4,75 (с, 2H), 4,94 (т, 1H), 6,11 (т, 1H), 6,82 (д, 1H), 6,89 (с, 1H), 7,15 (д, 3H), 7,63 (д, 1H), 7,82 (д, 1H), 7,90 (д, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,46 (с, 1H). MS (ESI):  $m/e$  575 ( $M+1$ ) $^+$ , 597 ( $M+Na$ ) $^+$ .

Приклад 32. До перемішаної суспензії хлориду алюмінію (0,23г, 1,76ммоль) в 1,2-дихлоретані (5мл) при кімнатній температурі в атмосфері азоту додають 3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-2,4-діон (0,19г, 1,76ммоль) в 1,2-дихлоретані (3мл). Суміш поступово стає гомогенною і до неї додають суспензію I-4 (0,25г, 0,705ммоль) в 1,2-дихлоретані (3мл). Реакційну суміш нагрівають до 60°C протягом ночі. Одержують додатковий ацилюючий агент (2 еквіваленти) і додають його до

реакційної суміші. Суміш продовжують нагрівати при 60°C протягом додаткової години. Суміш виливають на лід і додають концентровану  $\text{HCl}$ . Осад, що утворився, збирають фільтруванням і очищають препаративною ТШХ на силікагелі із застосуванням 10% розчину метанол/хлороформ, одержуючи при цьому жовтувато-рудувато-коричневу тверду речовину (вихід 70%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 1,24 (м, 1H), 1,58 (м, 1H), 2,31 (м, 1H), 2,41 (м, 1H), 2,86 (м, 2H), 3,03 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 4,86 (кв, 2H), 6,83 (д, 1H), 6,92 (с, 1H), 7,62 (д, 1H), 8,13 (д, 1H), 8,20 (д, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 12,02 (с, 1H); MS (ESI):  $m/e$  467 ( $M+1$ ) $^+$ , 489 ( $M+Na$ ) $^+$ .

Приклад 33-36. Сполуки одержують із застосуванням загального способу прикладу 32.

Приклад 33. MS (ESI):  $m/e$  467 ( $M+1$ ) $^+$ .

Приклад 34. MS (ESI):  $m/e$  407 ( $M+1$ ) $^+$ .

Приклад 35. MS (ESI):  $m/e$  479 ( $M+1$ ) $^+$ .

Приклад 36. MS (ESI):  $m/e$  505 ( $M+1$ ) $^+$ .

Приклад 37. Цю сполуку одержують відновленням сполуки прикладу 36 боргідридом натрію. MS (ESI)  $m/e$  439 ( $M+1$ ) $^+$ .

Приклад 38. Цю сполуку одержують обробкою сполуки прикладу 37 TFA і триетилсиланом в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . MS (ESI)  $m/e$  423 ( $M+1$ ) $^+$ .

Приклад 39. Проміжну бромсполуку I-9 (68мг, 0,139ммоль), трибутилстанілдіоксен (104мг, 0,277ммоль) і біс(три феніл фосфін)паладійдихлорид (5мг) змішують в 2мл безводного  $\text{N,N}$ -диметилформаміду і суміш нагрівають при 80°C протягом 16 годин. Суміш концентрують на 700мг діоксиду кремнію і вводять в шар діоксиду кремнію. Рідинна хроматографія при середньому тиску із застосуванням градієнта 1-3% розчину метанол/гдихлометан дає 47мг жовтої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  9,55 (д, 1H), 8,6 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,6-7,75 (м, 3H), 7,3-7,45 (м, 2H), 7,05 (с, 1H), 5,0 (с, 2H), 4,75 (т, 2H), 4,58 (с, 2H), 4,3 (шир.с, 2H), 4,15 (м, 4H), 2,15 (м, 2H), 2,05 (с, 3H), MS ( $\text{ES}^+$ ): 495 ( $M+1$ ).

Приклад 40. Приблизно 40мг сполуки прикладу 39 перемішують протягом трьох годин і потім кип'ятять із зворотним холодильником протягом двох годин з 40мг карбонату калію в 50мл суміші метанол:вода (25:1). Розчин концентрують приблизно до 5мл. Додають 10мл води і розчин охолоджують до 0°C і продукт збирають фільтруванням. Біло-жовту тверду речовину промивають водою і сушать у вакуумі, одержуючи при цьому 28мг продукту.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  9,55 (д, 1H), 8,6 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,6-7,75 (м, 3H), 7,35-7,5 (м, 2H), 7,05 (с, 1H), 5,0 (с, 2H), 4,8 (шир.с, 2H), 4,6 (с, 2H), 4,35 (шир.с, 2H), 4,17 (шир.с, 2H), 3,53 (шир.с, 2H), 2,0 (м, 2H).

Приклад 41. До проміжної бромсполуки I-10 (50мг, 0,109ммоль) в ДМФА (1мл) в герметизованій реакційній трубці додають біс(трифенілфосфін)паладій(II)хлорид (4мг, 0,005ммоль, 5мол.%) і 2-(трибутилстаніл)-5,6-дигідро[1,4]діоксин (82мг, 0,218ммоль) і суміш нагрівають до 90°C протягом ночі. ДМФА видаляють при зниженому тиску і залишок розчиняють в етилацетаті, промивають бікарбонатом натрію, насиченим розчином солі і потім сушать над сульфатом магнію. Осушувальний агент видаляють

фільтруванням і розчинник випаровують. Продукт очищають хроматографією на силікагелі із застосуванням суміші етилацетат/гексан (підвищення вмісту етилацетату від 70% до 100%). Фракції, що містять продукт, збирають і одержану тверду речовину сушать при 80°C протягом 12 годин. МС  $m/e$  467 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 42. Дану сполуку одержують таким же способом, як в прикладі 41, із застосуванням проміжної бромсполуки I-11. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) 11,90 (1H, c), 9,22 (1H, d), 8,41 (1H, c), 7,92 (1H, m), 7,53 (2H, c), 7,28 (1H, c), 6,98 (2H, m), 4,92 (2H, c), 4,30 (2H, m), 4,10 (4H, m), 3,89 (3H, c). МС  $m/e$  425 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 43. До проміжного продукту I-12 (100мг) в ДМФА (1мм) додають гідроксид паладію (5мг) і одну краплю концентрованої HCl. Реакційну суміш гідрують на апараті Парра при 50фунт/кв. дюйм протягом 5 годин. Каталізатор видаляють фільтруванням і розчинник випаровують у вакуумі. Одержану тверду речовину розтирають з ефіром, збирають і сушать. МС  $m/e$  496 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 44. Цю сполуку одержують способом, аналогічним способу прикладу 40, із застосуванням проміжної сполуки I-9 і 1,2,5,6-тетрагідропіридин-4-боронової кислоти. МС  $m/e$  450 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 45. Цю сполуку одержують із сполуки прикладу 44 гідруванням над паладієм на вугіллі. МС  $m/e$  452 (M+1)<sup>+</sup>.

Сполуки прикладів 46-48 одержують із сполуки прикладу 45 обробкою відповідним електрофілом.

Приклад 46. МС (ESI):  $m/e$  452 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 47. МС (ESI):  $m/e$  530 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 48. МС (ESI):  $m/e$  559 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 49.

Стадія А. До добре перемішуваної суспензії проміжного продукту I-13 (4,4г, 11,9ммоль) в суміші 1-метил-2-піролідинону (51мл) і метиленхлориду (51мл) додають послідовно триетиламін (2,99г, 29,6ммоль), каталітичну кількість 4-(диметиламіно)піридину (0,2г) і оцтовий ангідрид (3,04г, 29,8ммоль) при кімнатній температурі. Після витримання 16 годин при кімнатній температурі реакційну суміш гасять водою (150мл) і метиленхлорид видаляють у вакуумі. Тверду речовину відділяють фільтруванням, промивають водою і сушать, одержуючи при цьому продукт (4,5г, вихід 90%). <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 2,01 (с, 3H), 2,06-2,18 (м, 2H), 4,06-4,16 (м, 2H), 4,51 (с, 2H), 4,75-4,87 (м, 2H), 4,92 (с, 2H), 7,27-7,78 (м, 6H), 8,00 (д, 1H), 8,54 (с, 1H), 9,51 (д, 2H).

Стадія В. До добре перемішуваної суспензії продукту зі стадії А (0,5г, 1,21ммоль) і 1,1-дихлорметилметилового простого ефіру (1,39г, 12,19ммоль) в суміші метиленхлориду (42мл) і толуолу (5мл) додають хлорид олова(IV) (2,37г, 9,11ммоль) (1М розчин в метиленхлориді) при кімнатній температурі. Реакційну суміш далі перемішують при кімнатній температурі протягом 4 годин і при 50°C протягом 45хв., потім реакційну суміш гасять при кімнатній температурі водною 2N HCl (25мл). Метиленхлорид видаляють у вакуумі і водний шар розтирають з трет-бутилметилметиловим простим ефіром (30мл) при кімнатній температурі протягом 14 годин. Тверду

речовину відділяють фільтруванням, промивають водою і трет-бутилметилметиловим простим ефіром, потім сушать з одержанням неочищеного продукту, який розтирають з трет-бутилметилметиловим простим ефіром (20мл), одержуючи при цьому продукт (0,43г, вихід 81%). <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 2,00 (с, 3H), 2,15-2,27 (м, 2H), 4,10-4,16 (м, 2H), 4,48 (с, 2H), 4,76-4,90 (м, 2H), 4,95 (с, 2H), 7,33-7,45 (м, 2H), 7,64 (д, 1H), 7,89 (д, 1H), 8,04 (д, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 9,51 (д, 1H), 10,11 (с, 1H); МС:  $m/e$  439 (M+1).

Стадія С. Суміш продукту зі стадії В (0,7г, 1,6ммоль), солі N-метилгідроксиламіну і HCl (1,06г, 12,7ммоль) і карбонату натрію (1,18г, 11,1ммоль) в 1-метил-2-піролідиноні (13мл) нагрівають до 80°C протягом 18 годин. Реакційну суміш гасять водою (80мл) при кімнатній температурі і тверду речовину відділяють фільтруванням, промивають водою і сушать, одержуючи при цьому продукт (0,68г, вихід 91%). <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 2,01 (с, 3H), 2,18-2,50 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 4,10-4,13 (м, 2H), 4,53 (с, 2H), 4,78-4,79 (м, 2H), 4,91 (с, 2H), 7,39-7,44 (м, 2H), 7,66-7,68 (д, 1H), 7,79 (д, 1H), 8,00 (с, 1H), 8,31 (д, 1H), 8,59 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 9,50-9,52 (д, 1H); МС  $m/e$  468 (M+1).

Стадія D. Суміш продукту зі стадії С (0,1г, 0,21ммоль) і алілацетату (4мл) в 1-метил-2-піролідиноні (1,5мл) нагрівають до 100°C протягом 20 годин і алілацетат видаляють у вакуумі. Реакційну суміш гасять водою (74мл) і тверду речовину відділяють фільтруванням, промивають водою, потім сушать з одержанням неочищеного продукту, який розтирають з сумішшю тетрагідрофурану (1мл) і діетилового ефіру (20мл), одержуючи при цьому сполуку прикладу 49 (0,08г, вихід 66%); МС  $m/e$  568 (M+1).

Приклад 50. До добре перемішуваного розчину прикладу 49 (0,195г, 0,34ммоль) в тетрагідрофурані (1мл) додають розчин аміаку в метанолі (25мл), потім суміш нагрівають до 80°C протягом 14 годин. Реакційну суміш концентрують до ~2мл і повільно додають етиловий простий ефір. Тверду речовину відділяють фільтруванням, промивають діетиловим ефіром і сушать, одержуючи при цьому сполуку прикладу 50 (89мг, вихід 53%); МС  $m/e$  484 (M+1).

Приклад 51. Суміш продукту зі стадії С прикладу 49 (0,171г, 0,364ммоль) і акрилонітрилу (5мл) в 1-метил-2-піролідиноні (1мл) нагрівають до 100°C протягом 14 годин. Акрилонітрил видаляють у вакуумі і неочищений продукт очищають колонковою хроматографією на силікагелі, одержуючи при цьому необхідний продукт (0,150г, вихід 79%). Продукт суспендують в тетрагідрофурані (2мл) і обробляють розчином аміаку в метанолі (15мл), потім нагрівають до 70°C протягом 24 годин. Метанол видаляють у вакуумі і неочищену речовину очищають колонковою хроматографією на силікагелі, одержуючи при цьому продукт (25мг, вихід 18%). МС:  $m/e$  479 (M+1).

Загальна методика для прикладів 52-53

Суміш фенольного проміжного продукту I-14 (0,05ммоль), ізоціанату (0,05ммоль), гідрокарбонату цезію (0,5мг) і тетрагідрофурану (0,5мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 1 дня. Розчинник випаровують і залишок перемішують

протягом 8 годин з етилацетатом і 3н HCl. Етилацетат видаляють випаровуванням і водний розчин декантрують від твердої речовини. Залишок розтирають з метанолом і продукт збирають.

Приклад 52. (79%). МС m/e 546 (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ) 11,60 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,16 (д, 1H), 7,80 (т, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,34 (м, H), 7,26 (м, H), 7,19 (м, H), 4,76 (с, 2H), 4,68 (м, 1H), 3,00 (м, 2H), 2,83 (т, 4H), 2,66 (т, 2H), 1,31 (д, 6H).

Приклад 53. МС m/e 511 (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ) 11,61 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,30 (т, 1H), 8,16 (д, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,33 (д, 2H), 7,19 (д, 2H), 6,86 (с, 1H), 6,78 (д, 1H), 4,77 (с, 2H), 4,69 (м, 1H), 4,28 (д, 2H), 4,18 (д, 1H), 3,00 (т, 2H), 2,82 (т, 2H), 1,31 (д, 6H).

Синтез проміжного аміну I-15. До перемішуваної суспензії проміжної бромсполуки I-8 (2,44г, 6,27ммоль) в суміші бензол (180мл)/NMP (15мл) додають п-толуолсульфонову кислоту (1,19г, 6,27ммоль) і 4,4'-диметоксибензгідрол (1,84г, 7,5ммоль). Реакційну суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 18 годин, потім охолоджують до кімнатної температури. Розчинник реакції видаляють у вакуумі. Тверду речовину розчиняють в етилацетаті і розчин промивають бікарбонатом натрію, водою і насиченим розчином солі. Органічну фазу сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують у вакуумі, одержуючи при цьому продукт (4,44г). Продукт (2,28г, 3,7ммоль) поміщують в трубку Шленка разом з дихлорбіс(трифеніл)фосфінпаладієм (210мг, 0,3ммоль), триетиламіном (1мл) і 2-метоксietанолом (100мл). Додають монооксид вуглецю і трубку герметизують і нагрівають до 150°C. Через 4 години додають додатковий монооксид вуглецю і суміш продовжують нагрівати. Це повторюють ще один раз. Після загального часу реакції 24 години суміш охолоджують до кімнатної температури і фільтрують через целіт. Целіт промивають ТГФ і фільтрат концентрують у вакуумі. Тверду речовину очищають флеш-хроматографією на силікагелі, одержуючи при цьому продукт.

Одержання кислоти. До перемішуваного розчину складного ефіру (1екв.) при кімнатній температурі додають гідроксид літію (Зеквів.) у вигляді однієї порції. Реакційну суміш нагрівають до 60°C протягом 48 годин. Суміш охолоджують до кімнатної температури, розбавляють етилацетатом і промивають 10% HCl у воді. Органічну фазу сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують у вакуумі, одержуючи при цьому продукт. МС (ESI): m/e 687 (M+1)<sup>+</sup>. До перемішуваного розчину кислоти (1еквів.) в бензолі додають триетиламін (1,96еквів.) з подальшим додаванням дифенілфосфорилазиду (2еквів.). Реакційну суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 3 годин. Додають амін (2мл) і суміш охолоджують до кімнатної температури. Розчинник реакції видаляють у вакуумі, одержуючи в залишку масло. Цю речовину очищають препаративною хроматографією на пластинці з силікагелем із застосуванням 5% розчину метанол/хлороформ, одержуючи при цьому I-16. Дебензилювання виконують із застосуванням гідроксиду паладію в метанолі і каталітичної концентрованої HCl при тиску водню

50фунт/кв. дюйм протягом 48-96 годин, одержуючи при цьому проміжну сполуку I-15.

Сполуки прикладів 54-58 одержують із застосуванням проміжного продукту I-15 або I-16.

Приклад 54. (Вихід 71%).  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,2-1,35 (м, 5H), 1,57 (м, 1H), 1,73 (м, 2H), 1,86 (2H), 2,82 (м, 2H), 3,50 (м, 2H), 3,84 (м, 5H), 4,64 (м, 2H), 4,73 (с, 2H), 6,06 (м, 1H), 6,80 (д, 1H), 6,89 (с, 1H), 7,41 (д, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,91 (д, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,32 (д, 2H).

Приклад 55. (Вихід 92%).  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,75 (м, 2H), 3,30 (м, 2H), 3,75 (с, 6H), 3,80 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 4,30 (д, 2H), 4,35 (с, 2H), 4,62 (с, 2H), 4,78 (м, 2H), 6,26 (с, 1H), 3,39 (с, 1H), 6,49 (т, 1H), 6,69 (с, 1H), 6,82 (д, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,95 (д, 4H), 7,01 (м, 2H), 7,14 (д, 3H), 7,19 (д, 4H), 7,58 (м, 2H), 7,73 (с, 1H), 7,90 (д, 1H), 8,48 (с, 1H).

Приклад 56. МС (ESI) m/z 630 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 57. (Вихід 52%).  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,75 (м, 2H), 3,74 (с, 6H), 3,29 (м, 2H), 3,82 (с, 5H), 3,84 (м, 2H), 4,36 (с, 2H), 4,65 (с, 2H), 4,83 (м, 2H), 6,70 (с, 1H), 6,84 (д, 1H), 6,91 (с, 1H), 6,96 (д, 4H), 7,01 (м, 2H), 7,15 (м, 4H), 7,22 (д, 4H), 7,32 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,70 (д, 1H), 7,80 (д, 1H), 7,91 (д, 1H), 8,04 (с, 1H), 10,1 (с, 1H).

Приклад 58. Світло-сіро-коричнева тверда речовина (вихід 51%).  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,09 (т, 6H), 2,79 (м, 2H), 3,40 (м, 2H), 3,70 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 4,60 (м, 2H), 4,73 (с, 2H), 5,75 (с, 2H), 6,80 (д, 1H), 6,89 (с, 1H), 7,59 (д, 2H), 7,89 (д, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,32 (с, 1H); МС (ESI): m/e 500 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 59. Суміш проміжного продукту I-17 (46,3мг, 0,1ммоль), Pd(дибензиліденацетон)<sub>2</sub> (2,87мг, 0,005ммоль), P(t-Bu)<sub>3</sub> (9,9мкл, 0,04ммоль), трет-бутоксиду натрію (14,4мг, 0,15ммоль) і піролідину (13мкл, 0,15ммоль) в 2,0мл ксилолу кип'ятять із зворотним холодильником в атмосфері аргону протягом 72 годин. Моніторинг реакції проводять ВЕРХ. Реакційну суміш розбавляють CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, фільтрують через целіт і промивають CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Розчинник випаровують і продукт очищають флеш-хроматографією із застосуванням 70% EtOAc в гексані, одержуючи при цьому 7,5мг (17%) етилового ефіру 6-ціано-8-фтор-2-піролідін-1-іл-12,13-дигідро-11H-11-азайдено[2,1-a]фенантрин-5-карбонової кислоти. МС: 452 m/e (M-H)<sup>-</sup>. Суміш проміжного складного ціаноефіру (6мг, 0,013ммоль), Ni Ренея (20мг) в 1,5мл ДМФА і 0,15мл MeOH гідрували під тиском H<sub>2</sub> 50фунт/кв. дюйм на апараті Парра протягом 1 тижня при кімнатній температурі. Моніторинг реакції проводять ВЕРХ. Каталізатор видаляють фільтруванням і розчинник випаровують, одержуючи при цьому 3,5мг (66%) лактамного продукту. МС m/e 412 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 60. До суміші проміжного продукту I-14 (16,5мг, 0,041ммоль) і карбонату цезію (88мг, 1,1екв.) в 2,0мл CH<sub>3</sub>CN додають циклопентилбромід (8,0мкл, 2,0екв.) в атмосфері N<sub>2</sub>. Після перемішування при 70°C протягом 24 годин суміш розбавляють CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> і фільтрують через целіт і концентрують. Очищення препаративною ТШХ на пластинці із застосуванням суміші CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH дає продукт (4,0мг, 23%); МС: 467 m/e (M+1)<sup>+</sup>.

Загальні способи синтезу сполук прикладів 61-

Спосіб А: До суміші проміжної гідроксисполуки (0,2ммоль), йодиду калію (3,3мг, 1,1екв.), броміду N-тетрабутиламонію (0,1екв.), гідрату гідроксиду цезію (3екв.) і 20мг молекулярних сит 4А в 2,0мл  $\text{CH}_3\text{CN}$  додають придатний алкілбромід або алкілйодид в атмосфері  $\text{N}_2$ . Після перемішування суміші при 50°C протягом 14-72 годин реакційну суміш розбавляють  $\text{CH}_3\text{CN}$  і фільтрують через целіт і концентрують. Залишок розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  і промивають водою і сушать над сульфатом магнію. Очищення препаративною ТШХ на пластинці або кристалізація із застосуванням суміші  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  дає необхідний продукт.

Спосіб В: До суміші проміжної гідроксисполуки (0,2ммоль) і карбонату цезію (3екв.) в 2,0мл  $\text{CH}_3\text{CN}$  додають придатний алкілбромід або алкілйодид в атмосфері  $\text{N}_2$ . Після перемішування суміші при 50-80°C протягом 14-72 годин суміш розбавляють  $\text{CH}_3\text{CN}$ , фільтрують через целіт і концентрують. Залишок розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  і промивають водою і сушать над сульфатом магнію. Очищення препаративною ТШХ на пластинці або кристалізація із застосуванням суміші  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  дає необхідний продукт.

Спосіб С: До суміші проміжної гідроксисполуки (0,1ммоль), гідроксиду натрію (1,5екв.) і броміду N-тетрабутиламонію (0,1екв.) в 0,5мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  і 0,5мл води додають придатний алкілбромід в атмосфері  $\text{N}_2$ . Після перемішування суміші при кімнатній температурі протягом 14-72 годин реакційну суміш концентрують і залишок промивають водою і сушать над сульфатом магнію. Очищення препаративною ТШХ на пластинці із застосуванням суміші  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  або кристалізація дає необхідний продукт.

Приклад 61. Спосіб А; фенол І-18 і циклопентилбромід; 14 годин; препаративна ТШХ (10% MeOH в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); вихід 10%; МС: m/e 453 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 62. Спосіб А; фенол І-18 і циклогексилйодид; 40 годин; препаративна ТШХ (10% MeOH в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); вихід 10%; МС: m/e 467 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 63. Спосіб В; фенол І-18 і 3-бромциклогексен; 48 годин при 80°C; препаративна ТШХ (10% MeOH в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); вихід 19%; МС: m/e 487 (M+Na)<sup>+</sup>.

Приклад 64. Спосіб А; фенол І-18 і диметилброммалонат; 48 годин при 80°C; препаративна ТШХ (10% MeOH в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); вихід 18%; МС: m/e 537 (M+Na)<sup>+</sup>.

Приклад 65. Спосіб А; фенол І-18 і 4-бром-1,7-діетоксигептан; 24 години при 80°C; препаративна ТШХ (10% MeOH в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); вихід 3%; МС: m/e 571 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 66 і приклад 67. Спосіб А; фенол І-19 і циклопентилбромід; 20 годин при 50°C; препаративна ТШХ (10% MeOH в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); вихід сполуки прикладу 66 (5%); МС: 499 m/e (M+Na)<sup>+</sup>; приклад 67 (20%); МС 431 m/e (M+Na)<sup>+</sup>.

Приклад 68. До перемішуваної суспензії хлориду алюмінію (0,35г, 0,0026ммоль) в метиленхлориді (8мл) в атмосфері азоту додають 3-карбометоксипропіонілхлорид (0,323мл, 0,0026ммоль). Суміш поступово стає гомогенною і до неї додають суспензію проміжного продукту І-13 (0,32г, 0,00087ммоль) в 1,2-дихлоретані (4мл). Суміш кип'ятять із зворотним холодильником протя-

гом ночі. Одержують додатковий ацилюючий агент (1еквів.) і додають до реакційної суміші. Після нагрівання додаткові 3 години суміш охолоджують до кімнатної температури. Реакційну суміш виливають на лід, додають концентровану HCl разом з додатковим метиленхлоридом. Суміш перемішують протягом 30 хвилин, потім екстрагують метиленхлоридом, сушать над сульфатом магнію і концентрують у вакуумі, одержуючи при цьому рудувато-коричневу тверду речовину (0,41г, вихід 78%). До перемішуваного розчину вказаної вище сполуки (100мг, 0,167ммоль) в суміші ТГФ/ $\text{H}_2\text{O}$  (4мл, 3:1) додають боргідрид натрію (12,6мг, 0,334ммоль) у вигляді однієї порції. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник реакції видаляють і в колбу додають додаткову воду. Осад, що утворився, збирають фільтруванням. Подальше очищення виконують із застосуванням препаративної хроматографії на пластинці з силікагелем із застосуванням 5% розчину метанол/хлороформ як проявляючого розчинника, одержуючи при цьому білу тверду речовину (52мг, вихід 52%). МС (ESI): m/e 599 (M+1)<sup>+</sup>. До перемішуваного розчину попереднього продукту (25мг, 0,0418ммоль) в ТГФ (6мл) в атмосфері азоту додають гідрид натрію (5мг, 0,125ммоль) у вигляді однієї порції. Суміш спочатку перемішують при 0°C, потім нагрівають до кімнатної температури. Жовту реакційну суміш розбавляють дихлорметаном і промивають водою. Органічний шар сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують у вакуумі до ясно-жовтої твердої речовини. Тверду речовину очищують препаративною хроматографією на пластинці, що проявляється в 5% розчині метанол/хлороформ (12,6мг, вихід 53%). <sup>1</sup>H ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,93 (м, 2H), 2,16 (м, 2H), 2,38 (м, 1H), 2,64 (с, 5H), 2,77 (м, 3H), 2,79 (м, 2H), 3,71 (с, 3H), 4,01 (с, 2H), 4,15 (м, 2H), 4,46 (с, 2H), 4,52 (м, 2H), 5,72 (м, 1H), 7,36 (т, 1H), 7,49 (м, 4H), 7,62 (с, 1H), 9,43 (шир.с, 1H); МС (ESI): m/e 567 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 69. До суспензії хлориду алюмінію (0,17г, 1,24ммоль) в 1,2-дихлоретані (5мл) додають 2,2-диметилянтарний ангідрид (0,16г, 1,98ммоль). Суміш перемішують протягом 20 хв. і додають суспензію проміжного продукту І-4 (0,22г, 9,88ммоль) в 1,2-дихлоретані (4мл). Суміш нагрівають до 70°C на масляній бані протягом ночі. Додають додатковий ацилюючий агент (2еквів.) і суміш продовжують нагрівати протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і виливають на лід. Додають концентровану HCl (2мл) і одержують осад. Тверду речовину збирають фільтруванням, одержуючи при цьому рудувато-коричневу тверду речовину (0,25г, вихід 85%). МС (ESI): m/e 483 (M+1)<sup>+</sup>. До перемішуваного розчину попереднього продукту (183мг, 0,38ммоль) в суміші ТГФ (2мл)/метанол (1мл) при кімнатній температурі в атмосфері азоту додають по краплях триметилсилілдіазометан (0,5мл). Реакційна суміш стає каламутною і спостерігається бурхливе виділення газу. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчинник реакції видаляють у вакуумі, одержуючи при цьому жовту плівку. Плівку розтирають з сумішшю метиленхлорид/метанол і тверду речовину збира-

ють фільтруванням. Тверду речовину очищають препаративною хроматографією на пластинці з силікагелем, одержуючи при цьому ясно-жовту тверду речовину (180мг, вихід 96%). МС (ESI):  $m/e$  497 ( $M+1$ )<sup>+</sup>. До перемішаного розчину попереднього продукту (180мг, 0,362ммоль) в ТГФ (5мл) в атмосфері азоту додають по краплях боргидрид літію (1,45мл, 1,45ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 4 годин. Суміш охолоджують і гасять водою. Спостерігається бурхливе виділення газу. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години розчинник реакції видаляють у вакуумі, одержуючи при цьому білу тверду речовину, яку розтирають з водою. Тверду речовину збирають фільтруванням і очищають препаративною хроматографією на пластинці з силікагелем із застосуванням 10% розчину метанол/хлороформ, одержуючи при цьому рудувато-коричневу тверду речовину (90,3мг, вихід 53%). МС (ESI):  $m/e$  471 ( $M+1$ )<sup>+</sup>. До перемішаної суспензії попереднього продукту (40мг, 0,085ммоль) в метиленхлориді (5мл) при кімнатній температурі в атмосфері азоту додають по краплях трифтороцтову кислоту (6,5мкл, 0,085ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 4 годин. Розчинник реакції видаляють у вакуумі з одержанням рудувато-коричневої твердої речовини, яку очищають препаративною хроматографією на пластинці з силікагелем із застосуванням 5% розчину метанол/хлороформ, одержуючи при цьому рудувато-коричневу тверду речовину (28мг, вихід 74%). <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 1,19 (д, 6H), 1,73 (т, 1H), 2,18 (м, 1H), 2,84 (м, 2H), 3,01 (м, 2H), 3,59 (д, 1H), 3,75 (д, 1H), 3,82 (с, 3H), 4,79 (с, 2H), 5,16 (м, 1H), 6,82 (д, 1H), 6,89 (с, 1H), 7,44 (д, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,87 (с, 1H), 8,19 (д, 1H), 8,33 (с, 1H), 11,56 (с, 1H); МС (ESI):  $m/e$  453 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

Приклад 70. Цю сполуку одержують із застосуванням загальної методики прикладу 68. До перемішаного розчину проміжної ацилсполуки з прикладу 69 (0,15г, 0,31ммоль) в суміші ТГФ/Н<sub>2</sub>O (3:1, 8мл) в атмосфері азоту додають боргидрид натрію (47мг, 1,24ммоль) у вигляді однієї порції. На стінках колби утворюється масляний осад. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш охолоджують до 0°C на льодяній бані і для гасіння реакції повільно додають метанол. Розчинник реакції видаляють у вакуумі з одержанням білої твердої речовини, яку збирають фільтруванням і очищають препаративною хроматографією на пластинці з силікагелем із застосуванням 10% розчину метанол/хлороформ, одержуючи при цьому продукт (25мг, вихід 17%). <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 1,30 (с, 3H), 1,34 (с, 3H), 2,27 (т, 2H), 2,85 (м, 2H), 3,02 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 4,82 (с, 2H), 5,77 (м, 1H), 6,82 (д, 1H), 6,90 (с, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,60 (д, 1H), 8,02 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 11,69 (с, 1H); МС (ESI):  $m/e$  467 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

Приклад 71. Цю сполуку одержують із застосуванням загальної методики прикладу 70. Ацилований продукт одержують (70мг, 0,141ммоль) і суспендують в суміші ТГФ/Н<sub>2</sub>O (8мл, 3:1) і суспензію охолоджують до 0°C. До реакційної суміші у вигляді однієї порції додають боргидрид натрію (16мг, 0,423ммоль). Спостерігають бурхливе виді-

лення газу. Суміш нагрівають до кімнатної температури протягом ночі. Суміш екстрагують етилацетатом, сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують у вакуумі з одержанням білої твердої речовини. Тверду речовину очищають препаративною хроматографією на пластинці з силікагелем із застосуванням 5% розчину метанол/хлороформ, одержуючи при цьому не зовсім білу тверду речовину (12мг, вихід 18%). <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 2,37 (м, 2H), 2,64-2,80 (м, 4H), 2,84 (м, 2H), 3,02 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 4,71 (м, 2H), 4,82 (с, 2H), 5,71 (т, 1H), 6,82 (д, 1H), 6,90 (с, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,99 (с, 1H), 8,20 (д, 1H), 8,38 (с, 1H), 11,7 (с, 1H); МС (ESI):  $m/e$  439 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

Приклад 72. Цю сполуку одержують із застосуванням загальної методики для прикладу 70 із застосуванням 3,3-диметилглутарового ангідриду. МС (ESI):  $m/e$  481 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

Приклад 73. Сполуку одержують взаємодією сполуки прикладу 72 з етиліодидом і карбонатом цезію в ацетонітрилі. МС (ESI):  $m/e$  509 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

Приклад 74. Цю сполуку одержують із застосуванням загальної методики для прикладу 70. МС (ESI):  $m/e$  495 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

Приклад 75. За процедурою для прикладу 9, стадія А, ацилований продукт одержують (100мг, 0,201ммоль) і суспендують в ТГФ (4мл) при кімнатній температурі в атмосфері азоту. До реакційної суміші по краплях додають боргидрид літію (0,4мл, 0,806ммоль, 2М розчин). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 4 годин, суміш охолоджують до 0°C на льодяній бані і повільно, по краплях додають воду для гасіння реакції. Спостерігають виділення газу, а суміш поступово стає гомогенною. Розчинник реакції видаляють у вакуумі з одержанням білої твердої речовини, яку розтирають з водою і осад, що утворився, збирають фільтруванням, одержуючи при цьому не зовсім білу тверду речовину (86мг, вихід 97%). МС (ESI):  $m/e$  443 ( $M+1$ )<sup>+</sup>. До перемішаної суспензії раніше одержаного діолу (80мг, 0,181ммоль) в 1,2-дихлоретані (4мл) по краплях додають трифтороцтовий ангідрид (25,5мкл, 0,181ммоль). Суміш стає гомогенною, її нагрівають в запаяній трубці при 70°C протягом ночі. Суміш охолоджують до кімнатної температури і розчинник видаляють у вакуумі, одержуючи при цьому темну тверду речовину. Тверду речовину розтирають з ефіром і збирають фільтруванням. Тверду речовину очищають препаративною хроматографією на пластинці з силікагелем із застосуванням 5% розчину метанол/хлороформ, одержуючи при цьому рудувато-коричневу тверду речовину (12мг, вихід 16%). <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 1,83 (м, 1H), 2,02 (м, 2H), 2,35 (м, 1H), 2,86 (м, 2H), 3,03 (м, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,86 (м, 1H), 4,07 (м, 1H), 4,81 (с, 2H), 4,97 (т, 1H), 6,82 (д, 1H), 6,90 (с, 1H), 7,44 (д, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,87 (с, 1H), 8,19 (д, 1H), 8,33 (с, 1H), 11,56 (с, 1H); МС (ESI):  $m/e$  425 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

Приклад 76. Сполуку одержують із застосуванням такого ж способу, як в прикладі 75, і із застосуванням проміжного продукту І-13 і метил-5-хлор-5-оксвалерату. Продукт виділяють у вигляді не зовсім білої твердої речовини (17,4мг, вихід 32%). <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 4,76 (м, 2H), 4,93 (с, 2H), 7,35-7,45 (м, 2H), 7,53 (м, 1H), 7,68 (т, 2H), 7,90 (с,

1H), 8,53 (с, 1H), 9,51 (д, 1H); МС (ESI): m/e 453 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 77. Сполуку одержують із застосуванням такого ж способу, як в прикладі 75, і із застосуванням проміжного продукту I-13 і 3-карбометоксипропіонілхлориду у вигляді не зовсім білої твердої речовини (8,2мг, 11%). <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 2,01 (м, 4H), 2,41 (м, 2H), 3,51 (м, 2H), 3,90 (м, 1H), 4,08 (м, 2H), 4,56 (с, 2H), 4,75 (м, 2H), 4,95 (с, 2H), 4,98 (м, 1H), 7,35 (м, 1H), 7,43 (м, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,70 (м, 2H), 7,90 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 9,50 (д, 1H); МС (ESI): m/e 439 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 78. До перемішуваної суспензії хлориду алюмінію (0,57г, 4,3ммоль) в 1,2-дихлоретані (6мл) додають карбометоксипропіонілхлорид (0,529мл, 4,3ммоль). Реакційна суміш стає гомогенною і до реакційної суміші додають суспензію проміжного продукту I-40 (0,61г, 1,72 моль) в 1,2-дихлоретані (4мл). Гетерогенну оранжеву суміш нагрівають до 60°C на масляній бані протягом ночі. Суміш виливають на лід і додають концентровану HCl (2мл). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, потім тверду речовину, що утворилася, збирають фільтруванням і сушать на повітрі протягом ночі. Тверду речовину суспендують в суміші метанол/метиленхлорид і збирають фільтруванням, одержуючи при цьому рудувато-коричневу тверду речовину (0,53г, вихід 73%). МС (ESI): m/e 425 (M+1)<sup>+</sup>. До суспензії вказаного вище продукту (260мг, 0,613ммоль) в ТГФ (5мл) в атмосфері азоту додають по краплях боргидрид літію (1,23мл, 2М в ТГФ), спостерігається бурхливе виділення газу. Коли вся вихідна речовина за даними ВЕРХ витрачається, реакційну суміш охолоджують до 0°C на льодяній бані і дуже повільно додають воду. Спостерігається бурхливе виділення газу. Після зниження виділення газу реакційна суміш стає гомогенною. Розчинник реакції видаляють у вакуумі і додають додаткову воду. Осад збирають фільтруванням, одержуючи при цьому рудувато-коричневу тверду речовину (0,18г, вихід 75%). МС (ESI): m/e 399 (M+1)<sup>+</sup>, 381 (M-H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>. До суспензії попередньої сполуки (43мг, 0,108ммоль) в метиленхлориді (2,5мл) в скляній трубці додають трифтороцтовий ангідрид (15,2мкл, 0,108ммоль). Трубку герметизують і нагрівають до 80°C на масляній бані протягом ночі. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і розчинник видаляють у вакуумі, одержуючи в залишку сіру тверду речовину. Тверду речовину розтирають з ефіром, збирають фільтруванням і очищають препаративною хроматографією на пластинці з силікагелем, проявленої 5% розчином метанол/хлороформ, одержуючи при цьому рудувато-коричневу тверду речовину (26мг, вихід 63%). <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 1,86 (м, 1H), 2,02 (м, 2H), 2,36 (м, 1H), 3,85 (дд, 1H), 4,08 (дд, 1H), 4,17 (с, 2H), 4,94 (с, 2H), 5,0 (м, 1H), 7,34 (м, 1H), 7,36-7,56 (м, 2H), 7,57 (д, 1H), 7,68 (д, 1H), 7,90 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 9,39 (д, 1H), 11,87 (с, 1H); МС (ESI): m/e 381 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 79. Сполуку одержують із застосуванням такого ж способу, як в прикладі 78, з метил-4-хлор-4-оксобутиратом як хлорангідридом кислоти. Продукт виділяють у вигляді рудувато-коричневої твердої речовини (36мг, вихід 34%). <sup>1</sup>H

ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 1,65 (м, 4H), 1,91 (м, 2H), 3,60 (м, 1H), 4,08 (д, 1H), 4,17 (с, 2H), 4,50 (д, 1H), 4,94 (с, 2H), 7,34 (т, 1H), 7,40-7,47 (м, 2H), 7,56 (д, 1H), 7,68 (д, 1H), 7,90 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 9,39 (д, 1H), 11,86 (с, 1H); МС (ESI): m/e 395 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 80. До суспензії хлориду алюмінію (0,27г, 2,01ммоль) в 1,2-дихлоретані (5мл) при кімнатній температурі в атмосфері азоту по краплях додають метил-5-хлор-5-оксвалерат (0,28мл, 2,01ммоль). Суспензія поступово стає гомогенною, її перемішують протягом 30 хвилин. Суспензію проміжного продукту I-4 (0,31г, 0,875ммоль) в 1,2-дихлоретані (3мл) додають до реакційної суміші і потім суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом ночі. Суміш охолоджують до кімнатної температури і виливають на лід. Додають концентровану HCl (2мл) і суміш перемішують протягом 30хв. Осад, що утворився, збирають фільтруванням і сушать у вакуумі, одержуючи при цьому ясно-оранжеву тверду речовину (37г, вихід 88%). МС (ESI): m/e 483 (M+1)<sup>+</sup>. До перемішуваної суспензії попереднього продукту (240мг, 0,498ммоль) в ТГФ (8мл) в атмосфері азоту додають боргидрид літію (1,48мл, 2,97ммоль, 2М розчин). Спостерігається виділення газу, і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 4 годин. Суміш охолоджують до 0°C і обережно гасять водою. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години розчинник реакції видаляють у вакуумі. Тверду речовину, що утворилася, розтирають з водою і збирають фільтруванням, одержуючи при цьому білу тверду речовину (0,21г, вихід 91%). МС (ESI): m/e 457 (M+1)<sup>+</sup>. До перемішуваної суспензії попереднього продукту (77мг, 0,168ммоль) в 1,2-дихлоретані (3мл) при 0°C і в атмосфері азоту додають трифтороцтову кислоту (23,9мкл, 0,169ммоль). Реакційну суміш перемішують при 0°C протягом 1 години, потім нагрівають до кімнатної температури протягом 5 годин. Розчинник реакції видаляють у вакуумі, одержуючи в залишку рудувато-коричневу тверду речовину, яку очищають препаративною хроматографією на пластинці з силікагелем із застосуванням 10% розчину метанол/хлороформ, одержуючи при цьому рудувато-коричневу тверду речовину (46,7мг, вихід 63%). <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 1,59-1,67 (м, 4H), 1,91 (м, 2H), 2,84 (м, 2H), 3,00 (м, 2H), 3,60 (т, 1H), 4,07 (д, 1H), 4,48 (д, 1H), 4,79 (с, 2H), 6,82 (д, 1H), 6,90 (с, 1H), 7,43 (д, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,86 (с, 1H), 8,19 (д, 1H), 8,33 (с, 1H), 11,5 (с, 1H); МС (ESI): m/e 439 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 81. До перемішуваної суспензії хлориду алюмінію (0,36г, 2,69ммоль) в 1,2-дихлоретані (10мл) в атмосфері азоту додають по краплях 3-(карбометокси)пропіонілхлорид (0,33мл, 2,69ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30хв. Додають проміжний продукт I-41 (0,43г, 1,08ммоль) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години, потім нагрівають до 60°C протягом ночі. Додають додатковий ацилюючий реагент (2екв.) і реакційну суміш продовжують перемішувати при 60°C протягом ночі. Суміш охолоджують до кімнатної температури, виливають на лід і додають концентровану HCl. Суміш перемішують протягом 1 години і осад, зібраний фільтруванням, промивають декілька разів водою. Тверду речовину очищають



препаративною хроматографією на пластинці з силікагелем із застосуванням 5% розчину метанол/хлороформ, одержуючи при цьому продукт (0,58г, вихід 85%). МС (ESI): m/e 627 (M+1)<sup>+</sup>. До перемішаного розчину попереднього продукту (0,39г, 0,622ммоль) в ТГФ (10мл) при кімнатній температурі в атмосфері азоту додають по краплях боргидрид літію (4,9мл, 4,98ммоль, 1,0М розчин). Спостерігається бурхливе виділення газу, і починає утворюватися осад. Реакційну суміш охолоджують до 0°C і обережно додають воду. Після зменшення виділення газу розчинник реакції видаляють у вакуумі, одержуючи при цьому білу тверду речовину. Тверду речовину розтирають з водою і збирають фільтруванням з одержанням не зовсім білої твердої речовини (0,23г, вихід 93%). МС (ESI): m/e 487 (M+1)<sup>+</sup>. До суспензії попереднього продукту (130мг, 0,267ммоль) в 1,2-дихлоретані (4мл) в скляній трубці додають трифтороцтову кислоту (37,3мкл, 0,267ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують протягом 30хв. при кімнатній температурі, потім кип'ятять із зворотним холодильником протягом 1 години. Суміш охолоджують до кімнатної температури і розчинник видаляють у вакуумі, одержуючи в залишку сірувато-білу тверду речовину. Тверду речовину очищають препаративною хроматографією на пластинці з силікагелем із застосуванням 5% розчину метанол/хлороформ, одержуючи при цьому не зовсім білу тверду речовину (60,9мг, вихід 49%). <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,79-1,86 (м, 1H), 2,02 (м, 2H), 2,36 (м, 1H), 2,79 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,86 (м, 2H), 4,08 (кв, 1H), 4,64 (т, 2H), 4,30 (с, 2H), 5,00 (т, 2H), 6,81 (д, 1H), 6,90 (с, 1H), 7,46 (д, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,88 (д, 1H), 8,36 (с, 1H); МС (ESI): m/e 469 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 82. Цю сполуку одержують такою ж загальною методикою, як в прикладі 81, із застосуванням метил-5-хлор-5-оксоевалерату. Продукт виділяють у вигляді не зовсім білої твердої речовини (85мг, вихід 80%). <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,59-1,66 (м, 4H), 1,91 (м, 2H), 2,79 (м, 2H), 3,60 (т, 1H), 3,82 (с, 5H), 4,08 (д, 1H), 4,50 (д, 1H), 4,63 (т, 2H), 4,79 (с, 2H), 4,98 (т, 1H), 6,80 (д, 1H), 6,90 (с, 1H), 7,47 (д, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,88 (д, 1H), 8,36 (с, 1H); МС (ESI): m/e 483 (M+1)<sup>+</sup>, 505 (M+Na)<sup>+</sup>.

Приклад 83. До перемішаної суспензії сполуки прикладу 80 (52мг, 0,119ммоль) в ацетонітрилі (5мл) при кімнатній температурі в атмосфері азоту додають карбонат цезію (193мг, 0,593ммоль) з подальшим додаванням етилброміду (44,3мкл, 0,593ммоль). Реакційну суміш нагрівають в герметизованій трубці при 100°C протягом 1 години. Суміш охолоджують до кімнатної температури, розбавляють метиленхлоридом і промивають водою. Органічну фазу сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують у вакуумі, одержуючи при цьому жовту плівку. Плівку розтирають з ефіром і тверду речовину збирають фільтруванням. Тверду речовину очищають препаративною хроматографією на пластинці з силікагелем із застосуванням 10% розчину метанол/хлороформ, одержуючи при цьому ясно-жовту тверду речовину (25мг, вихід 45%). <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,38 (т, 3H), 1,53-1,77 (м, 4H), 1,91 (м, 2H), 2,81 (м, 2H), 3,38 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 4,08 (д,

1H), 4,50 (д, 1H), 4,60 (м, 2H), 4,79 (с, 2H), 6,81 (д, 1H), 6,90 (с, 1H), 7,49 (д, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,90 (д, 1H), 8,37 (с, 1H); МС (ESI): m/e 467 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 84 і приклад 85. Енантіомери прикладу 83 розділяють хіральною ВЕРХ із застосуванням колонки 4,6х250мм Chiralpak AD при швидкості потоку 0,5мл/хв. з етанолом як розчинником. Сполука прикладу 84 елюється з R<sub>t</sub> 19,1 хвилини і МС (ESI): m/e 467 (M+1)<sup>+</sup>. Сполука прикладу 85 елюється з R<sub>t</sub> 24,7 хвилини і МС (ESI): m/e 467 (M+1)<sup>+</sup>.

Сполуки прикладів 86-91 одержують із застосуванням загальної методики прикладу 69 із застосуванням відповідного циклічного ангідриду.

Приклад 86. МС (ESI): m/e 423 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 87. МС (ESI): m/e 481 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 88. МС (ESI): m/e 481 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 89. МС (ESI): m/e 507 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 90. МС (ESI): m/e 467 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 91. МС (ESI): m/e 423 (M+1)<sup>+</sup>.

Сполуки прикладів 92-99 одержують із сполуки прикладу 86 із застосуванням способу прикладу 83.

Приклад 92. МС (ESI): m/e 451 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 93. МС (ESI): m/e 465 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 94. МС (ESI): m/e 437 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 95. МС (ESI): m/e 493 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 96. МС (ESI): m/e 463 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 97. МС (ESI): m/e 507 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 98. МС (ESI): m/e 479 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 99. МС (ESI): m/e 522 (M+1)<sup>+</sup>.

Сполуки прикладів 100-103 одержують із проміжних продуктів I-4 і придатного циклічного ангідриду із застосуванням загальної методики для прикладу 69.

Приклад 100. МС (ESI): m/e 493 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 101. МС (ESI): m/e 481 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 102. МС (ESI): m/e 467 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 103. МС (ESI): m/e 467 (M+1)<sup>+</sup>.

Сполуки прикладів 104-123 одержують із сполуки прикладу 80 і придатного броміду або йодиду із застосуванням способу прикладу 83.

Приклад 104. МС (ESI): m/e 495 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 105. МС (ESI): m/e 453 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 106. МС (ESI): m/e 509 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 107. МС (ESI): m/e 523 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 108. МС (ESI): m/e 495 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 109. МС (ESI): m/e 509 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 110. МС (ESI): m/e 479 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 111. МС (ESI): m/e 611 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 112. МС (ESI): m/e 581 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 113. МС (ESI): m/e 497 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 114. МС (ESI): m/e 538 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 115. МС (ESI): m/e 552 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 116. МС (ESI): m/e 665 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 117. МС (ESI): m/e 507 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 118. МС (ESI): m/e 506 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 119. МС (ESI): m/e 481 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 120. МС (ESI): m/e 495 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 121. МС (ESI): m/e 483 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 122. МС (ESI): m/e 493 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 123. МС (ESI): m/e 507 (M+1)<sup>+</sup>.

Сполуки прикладів 124-133 одержують реакцією сполуки прикладу 103 з придатним бромідом

або йодидом із застосуванням способу прикладу 80.

Приклад 124. МС (ESI):  $m/e$  639 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 125. МС (ESI):  $m/e$  525 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 126. МС (ESI):  $m/e$  509 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 127. МС (ESI):  $m/e$  625 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 128. МС (ESI):  $m/e$  511 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 129. МС (ESI):  $m/e$  495 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 130. МС (ESI):  $m/e$  534 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 131. МС (ESI):  $m/e$  481 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 132. МС (ESI):  $m/e$  521 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 133. МС (ESI):  $m/e$  505 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 134. Фенольний проміжний продукт I-19 в умовах реакції Фріделя-Крафтса, як описано для прикладу 80, перетворюють на С,О-бісалицилований аддукт, який відновлюють на діол із застосуванням боргідриду літію таким же способом, як описано в прикладі 80. До перемішуваної суспензії проміжного діолу (1,19г, 2,69ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40мл) додають TFA (0,21мл, 2,69ммоль) в атмосфері азоту. Реакційну суміш перемішують протягом 2 годин, потім додають додаткову TFA (2еквів.). Розчинник реакції видаляють у вакуумі, одержуючи в залишку не зовсім білу тверду речовину, яку розтирають з ефіром і збирають фільтруванням. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1,59-1,69 (м, 4H), 1,87-1,91 (м, 2H), 2,78 (м, 2H), 2,97 (м, 2H), 3,59 (м, 1H), 4,07 (д, 1H), 4,48 (д, 1H), 4,78 (с, 2H), 6,63 (д, 1H), 6,70 (с, 1H), 7,42 (д, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,85 (с, 1H), 8,06 (д, 1H), 8,31 (с, 1H), 9,44 (с, 1H), 11,51 (с, 1H).

Приклад 135.

Стадія 1. Розчин проміжної N-етилсполуки I-42 (510мг, 1,24ммоль) в дихлоретані (DCE) (15мл) додають по краплях до заздалегідь приготованого розчину  $\text{AlCl}_3$  (1,37г, 10,31ммоль) і метил-4-(хлорформіл)бутирату (1,42мл, 10,31ммоль) в DCE (10мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш залишають для перемішування протягом ночі при кімнатній температурі, <sup>1</sup>H ЯМР обробленої і екстрагованої аліквоти показує перетворення у продукт. До перемішуваного розчину повільно додають 10мл 2н HCl і реакційну суміш залишають для перемішування при кімнатній температурі протягом 60 хвилин. Не зовсім білу тверду речовину, що утворилася, збирають вакуумним фільтруванням і промивають ефіром, 684мг, вихід 88%. МС (ESI):  $m/e$  647 (M+Na)<sup>+</sup>.

Стадія 2. До розчину продукту стадії 1 (684мг, 1,24ммоль) в 20мл безводного ТГФ при 0°C додають по краплях 6,20мл (12,36ммоль) 2,0М розчину  $\text{LiBH}_4$  в ТГФ. Реакційну суміш залишають для перемішування при кімнатній температурі протягом 60 годин, ВЕРХ аліквоти реакційної суміші показує перетворення у продукт. Реакційну суміш випаровують досуха і тверду речовину, що утворилася, розтирають у воді і збирають вакуумним фільтруванням і сушать на повітрі; 540мг, вихід 93%. МС (ESI):  $m/e$  477 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадія 3. До розчину продукту стадії 2 (530мг, 1,13ммоль) в 10мл безводного DCE при 0°C додають по краплях шприцом 87мкл трифтороцтової кислоти. Розчину дають можливість нагрітися до кімнатної температури протягом ночі. ВЕРХ аліквоти реакційної суміші показала перетворення у продукт. Реакційну суміш упарюють досуха і твер-

ду речовину, що утворилася, розтирають з ефіром і збирають вакуумним фільтруванням; 611мг, містить солі з послідовності реакцій, МС (ESI):  $m/e$  475 (M+Na)<sup>+</sup>.

Загальна методика алкілювання для прикладів 136-146.

До перемішуваної суспензії сполуки прикладу 134 в ацетонітрилі (0,04-0,06мМ) в атмосфері азоту додають алкілюючий агент (3-5еквів.) з подальшим додаванням карбонату цезію (3-5еквів.). Суміш нагрівають до 50-80°C протягом ночі. Коли реакція завершується, реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і концентрують у вакуумі до твердої речовини. Тверду речовину розтирають з водою і збирають фільтруванням. Продукти очищають колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, препаративною хроматографією на пластинках з силікагелем або препаративною ВЕРХ.

Приклад 136. Біла тверда речовина (14,3мг, вихід 37%). <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1,30 (д, 6H), 1,60-1,67 (м, 4H), 1,87-1,90 (м, 2H), 2,90 (м, 2H), 3,00 (м, 2H), 3,59 (м, 1H), 4,07 (д, 1H), 4,48 (д, 1H), 4,69 (м, 1H), 4,79 (с, 2H), 6,78 (д, 1H), 6,87 (с, 1H), 7,43 (д, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,86 (с, 1H), 8,16 (д, 1H), 8,34 (с, 1H), 11,55 (с, 1H).

Приклад 137. (6,52мг, вихід 14%). МС (ESI):  $m/e$  509 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 138. (15,48мг, вихід 28%). МС (ESI):  $m/e$  467 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 139. (15,90мг, вихід 2,7%). МС (ESI):  $m/e$  509 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 140. (9,16мг, вихід 20%). МС (ESI):  $m/e$  481 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 141. (20,8мг, вихід 17%). МС (ESI):  $m/e$  493 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 142. (35мг, вихід 22%). <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  0,34 (м, 2H), 0,58 (м, 2H), 1,26 (м, 1H), 1,63 (м, 4H), 2,83 (м, 2H), 2,99 (м, 2H), 3,61 (м, 1H), 3,88 (д, 2H), 4,07 (д, 1H), 4,48 (д, 1H), 4,79 (с, 2H), 6,79 (д, 1H), 6,89 (с, 1H), 7,43 (д, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,87 (с, 1H), 8,17 (д, 1H), 8,32 (с, 1H).

Приклад 143. (27,17мг, вихід 41%). МС (ESI):  $m/e$  581 (M+Na)<sup>+</sup>.

Приклад 144. МС (ESI):  $m/e$  492 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 145. МС (ESI):  $m/e$  505 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 146. МС (ESI):  $m/e$  465 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 147. МС (ESI):  $m/e$  506 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 148. МС (ESI):  $m/e$  587 (M+1)<sup>+</sup>.

Із застосуванням загальної методики алкілювання, описаної для прикладів 136-143, сполуки прикладів 149-158 одержують із сполуки прикладу 136.

Приклад 149. (20,73мг, вихід 56%). МС (ESI):  $m/e$  556 (M+Na)<sup>+</sup>.

Приклад 150. (12,04мг, вихід 26%). МС (ESI):  $m/e$  517 (M+Na)<sup>+</sup>.

Приклад 151. (5,09мг, вихід 11%). МС (ESI):  $m/e$  503 (M+Na)<sup>+</sup>.

Приклад 152. (6,94мг, вихід 13,7%). МС (ESI):  $m/e$  545 (M+Na)<sup>+</sup>.

Приклад 153. (10,5мг, вихід 21%). МС (ESI):  $m/e$  521 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 154. (19,1мг, вихід 11,7%). МС (ESI):  $m/e$  517 (M+Na)<sup>+</sup>.

Приклад 155. МС (ESI):  $m/e$  512 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 156. МС (ESI):  $m/e$  527 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

Приклад 157. МС (ESI):  $m/e$  523 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

Приклад 158. МС (ESI):  $m/e$  492 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

Приклад 159. Цю сполуку одержують згідно з методикою для прикладу 158, де фенольний проміжний продукт I-19 ацилюють в умовах Фріделя-Крафтса метил-4-хлор-4-оксобутиратом і відновлюють боргідридом літію. До перемішуваної суспензії проміжного діолу (0,39г, 0,91ммоль) в метиленхлориді (15мл) в атмосфері азоту по краплях додають TFA (0,13мл, 0,91ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 4 годин. Розчинник реакції видаляють у вакуумі, одержуючи при цьому в залишку білу тверду речовину, яку розтирають з ефіром і збирають фільтруванням (0,32г, 86%). МС (ESI):  $m/e$  441 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 463 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>.

Із застосуванням звичайних умов алкілювання, описаних для прикладів 136-143, сполуки прикладів 160-165 одержують із сполуки прикладу 159.

Приклад 160. (15,8мг, 49%). <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1,84 (м, 1H), 2,01 (м, 2H), 2,36 (м, 1H), 2,78 (м, 2H), 3,39 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,85 (м, 1H), 4,08 (м, 1H), 4,13 (с, 3H), 4,79 (с, 2H), 4,98 (дд, 1H), 6,81 (д, 1H), 6,90 (с, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,92 (д, 1H), 8,37 (с, 1H).

Приклад 161. (24,3мг, 32%). <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1,35-1,4 (м, 6H), 1,83 (м, 1H), 2,01 (м, 2H), 2,36 (м, 1H), 2,81 (м, 2H), 3,28 (м, 2H), 3,85 (м, 1H), 4,10 (м, 3H), 4,61 (м, 2H), 4,79 (с, 2H), 4,98 (м, 1H), 6,79 (д, 1H), 6,89 (с, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,89 (д, 1H), 8,36 (с, 1H).

Приклад 162. (14,6мг, 21%). МС (ESI):  $m/e$  467 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Приклад 163. (26мг, 32%). МС (ESI):  $m/e$  453 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Приклад 164. Цю сполуку одержують, виходячи із сполуки прикладу 163 із застосуванням загальної методики для прикладів 148-155 (9,77мг, 20%). МС (ESI)  $m/e$  517 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>.

Приклад 165. Цю сполуку одержують алкілюванням сполуки прикладу 163. Сполуку одержують у вигляді жовтої твердої речовини (17,8мг, 89%). МС (ESI):  $m/z$  481 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Приклад 166. Цю сполуку одержують на стадії 3 прикладу 100. Складний кетоефір в ТГФ в атмосфері водню відновлюють на діол із застосуванням боргідриду літію, одержуючи при цьому тверду речовину, яку збирають, очищають препаративною хроматографією на пластинці з силікагелем із застосуванням 10% розчину метанол/хлороформ, одержуючи при цьому рудувато-коричневу тверду речовину. МС (ESI):  $m/z$  511 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

Приклад 167. До проміжної кетокислоти з прикладу 86 (0,3г, 0,543ммоль) в ДМФА (3,5мл) додають HOBt-NH<sub>2</sub> (0,413г, 2,717ммоль) і EDCI (0,521г, 2,727ммоль). Суміш, що утворилася, перемішують при кімнатній температурі протягом 5 годин і гасять водою при 5°C і осад додатково перемішують при кімнатній температурі протягом 40 хвилин, потім фільтрують, промивають водою і сушать, одержуючи при цьому амідний проміжний продукт (0,28г, вихід 93%, чистота 85%); МС  $m/z$  552 ( $M+1$ ), 574 ( $M+Na$ ).

До цього проміжного продукту (0,13г, 0,235ммоль) в тетрагідрофурані (5мл) додають боргідрид натрію (0,092г, 4,2ммоль) при 5°C, потім суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин і гасять водою при 0°C. Водний шар екстрагують сумішшю тетрагідрофурану і етилацетату (відношення 1:1) і об'єднані органічні фази промивають насиченим розчином солі, сушать і концентрують, одержуючи при цьому неочищений продукт. Неочищений продукт розтирають з сумішшю тетрагідрофурану і етилацетату при кімнатній температурі протягом 1 години, фільтрують, промивають ефіром і сушать, одержуючи при цьому гідроксамід (0,09г, вихід 75%, чистота 79%); МС  $m/z$  534 ( $M+1$ )<sup>+</sup>, 494 ( $M-18$ ). До амідів в метиленхлориді (25мл) додають трифтороцтову кислоту (8 крапель). Суміш, що утворилася, перемішують при кімнатній температурі протягом 2,5 години, потім розбавляють етилацетатом і концентрують у вакуумі, одержуючи при цьому неочищений продукт. Неочищений продукт очищають колонковою хроматографією на силікагелі (0,0074г, вихід 14%); МС  $m/e$  494 ( $M+1$ ).

Приклад 168. До проміжного кетометилового складного ефіру, одержаного із застосуванням способу прикладу 78 (0,026г, 0,057ммоль) в NMP додають гідрат гідразину (20 крапель). Прозорий розчин, що утворився, нагрівають до 100°C протягом 4 годин і гасять водою і тверду речовину відділяють фільтруванням, промивають водою і сушать (14мг, вихід 58%); МС  $m/e$  435 ( $M+1$ ), 457 ( $M+Na$ ).

Приклад 169. Суміш проміжного продукту I-27 (1екв.) і гідрохлориду метоксиламіну (4екв.) в суміші 1-метил-2-піролідінону і етилового спирту кип'ятять із зворотним холодильником протягом 2 годин. Етиловий спирт видаляють у вакуумі і реакційну суміш гасять водою і тверду речовину, що утворилася, відділяють фільтруванням, промивають водою і сушать, одержуючи при цьому продукт. МС  $m/e$  440 ( $M+1$ ).

Приклад 170. Висушену колбу, що містить I-22 (100мг, 0,20ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (91мг, 0,25ммоль), панізидин (117мг, 0,95ммоль), рац-2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил (20мг, 0,09ммоль) і Pd(OAc)<sub>2</sub> (13мг, 0,06ммоль), дегазують три рази. Додають сухі ксилоли (5мл) і суміш знов дегазують три рази. Після нагрівання до 125°C протягом 20 годин чорний розчин охолоджують і розчинник видаляють у вакуумі. Додають метиленхлорид (10мл), суміш фільтрують через целіт і маточний розчин хроматографують на силікагелі (5% MeOH/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Одержаний проміжний продукт (22мг) з нікелем Ренея (50мг) гідрують в 5мл суміші 9:1 ДМФА/MeOH при кімнатній температурі при тиску водню 50фунт/кв. дюйм протягом 4 днів, продукт фільтрують через целіт і концентрують у вакуумі. Коричневу тверду речовину, що утворилася, розтирають з MeOH, одержуючи при цьому 9мг (9%) рудувато-коричневого порошку: т. пл. >300°C; <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1,37 (т, J=6,9Гц, 3H), 2,81 (т, J=5,8Гц, 2H), 3,27 (т, J=5,8Гц, 2H), 3,72 (с, 3H), 3,82 (с, 3H), 4,56 (кв, J=6,8Гц, 2H), 4,70 (с, 2H), 6,80 (дд, J=2,6, 8,7Гц, 1H), 6,86 (д, J=9,1Гц, 2H), 6,90 (д, J=2,7Гц, 1H), 7,1 (д, J=9,1Гц, 2H), 7,21 (дд, J=2,0, 8,7Гц, 1H), 7,52 (д, J=2,0Гц, 1H), 7,56 (д,

J=8,8Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,89 (д, J=8,6Гц, 1H), 8,26 (с, 1H); МС (m/e) 504 (M+).

Приклад 171. Висушену колбу, що містить І-22 (75мг, 0,15ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (68мг, 0,19ммоль), 2,5-диметоксисанілін (100мг, 0,71ммоль), рац-2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил (15мг, 0,07ммоль) і Pd(OAc)<sub>2</sub> (10мг, 0,04ммоль), дегазують три рази. Додають сухі ксилоли (5мл) і суміш знов дегазують три рази. Після нагрівання до 125°C протягом 20 годин чорний розчин охолоджують і розчинник видаляють у вакуумі. Додають метиленхлорид (10мл), суміш фільтрують через целіт і маточний розчин хроматографують на силікагелі (5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Одержаний проміжний продукт (22мг) з нікелем Ренея (50мг) гідрують в 5мл суміші 9:1 ДМФА/MeOH при кімнатній температурі при тиску водню 50фунт/кв. дюйм протягом 4 днів, продукт фільтрують через целіт і концентрують у вакуумі. Коричневу тверду речовину, що утворилася, розтирають з MeOH, одержуючи при цьому 6мг (8%) у вигляді рудувато-коричневого порошку: т. пл. >300°C; <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ 1,39 (т, J=7,1Гц, 3H), 2,81 (т, J=6,7Гц, 2H), 3,27 (т, J=6,7Гц, 2H), 3,63 (с, 3H), 3,82 (с, 6H), 4,57 (кв, J=6,5Гц, 2H), 4,71 (с, 2H), 6,30 (дд, J=2,9, 8,7Гц, 1H), 6,72 (д, J=2,8Гц, 1H), 6,81 (дд, J=2,7, 8,7Гц, 1H), 6,89 (д, J=8,8Гц, 1H), 6,90 (д, J=3,3Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,40 (дд, J=2,1, 8,7Гц, 1H), 7,61 (д, J=8,8Гц, 1H), 7,73 (д, J=1,8Гц, 1H), 7,90 (д, J=8,7Гц, 1H), 8,31 (с, 1H); МС (m/e) 534 (M+).

Приклад 172. Цю сполуку одержують загальним способом для прикладу 80, за винятком застосування нітрометану і метиленхлориду як розчинника на стадії 1 і виходячи з проміжного дигідроіндазолу 1-20 і метил-5-хлор-5-оксавалерат. MS (ESI): m/e 413 (M+)<sup>+</sup>.

Приклад 173. Цю сполуку одержують загальним способом для прикладу 75, виходячи з проміжного продукту І-20. МС (ESI): m/e 399 (M+)<sup>+</sup>.

Приклад 174. Цю сполуку одержують загальним способом для прикладу 100, виходячи з проміжного продукту І-20. МС (ESI): m/e 467 (M+)<sup>+</sup>.

Приклад 175. Цю сполуку одержують загальним способом для прикладу 91 і прикладу 102, виходячи з проміжного продукту І-20. МС (ESI): m/e 441 (M+)<sup>+</sup>.

Приклад 176. Цю сполуку одержують загальним способом для прикладу 103 і прикладу 86, виходячи з проміжного продукту І-20. МС (ESI): m/e 441 (M+)<sup>+</sup>.

Приклад 177. Цю сполуку одержують із сполуки прикладу 175 і етилідиду загальним способом для прикладу 83. МС (ESI): m/e 469 (M+)<sup>+</sup>.

Приклад 178. Цю сполуку одержують із сполуки прикладу 175 і бромбутиронітрилу загальним способом для прикладу 83. МС (ESI): m/e 508 (M+)<sup>+</sup>.

Сполуки прикладів 179-242 одержують із сполуки прикладу 172 і придатного броміду або йодиду загальним способом, описаним для прикладу 83.

Приклад 179. МС (ESI): m/e 455 (M+)<sup>+</sup>.

Приклад 180. МС (ESI): m/e 441 (M+)<sup>+</sup>.

Приклад 181. МС (ESI): m/e 427 (M+)<sup>+</sup>.

Приклад 182. МС (ESI): m/e 471 (M+)<sup>+</sup>.

Приклад 183. МС (ESI): m/e 453 (M+)<sup>+</sup>.

Приклад 184. МС (ESI): m/e 485 (M+)<sup>+</sup>.

Приклад 185. МС (ESI): m/e 469 (M+)<sup>+</sup>.

Приклад 186. МС (ESI): m/e 457 (M+)<sup>+</sup>.

Приклад 187. МС (ESI): m/e 481 (M+)<sup>+</sup>.

Приклад 188. МС (ESI): m/e 455 (M+)<sup>+</sup>.

Приклад 189. МС (ESI): m/e 469 (M+)<sup>+</sup>.

Приклад 190. МС (ESI): m/e 451 (M+)<sup>+</sup>.

Приклад 191. МС (ESI): m/e 512 (M+)<sup>+</sup>.

Приклад 192. МС (ESI): m/e 467 (M+)<sup>+</sup>.

Приклад 193. МС (ESI): m/e 483 (M+)<sup>+</sup>.

Приклад 194. МС (ESI): m/e 483 (M+)<sup>+</sup>.

Приклад 195. МС (ESI): m/e 498 (M+)<sup>+</sup>.

Приклад 320. МС (ESI): m/e 483 (M+)<sup>+</sup>.

Приклад 196. МС (ESI): m/e 550 (M+)<sup>+</sup>.

Приклад 197. МС (ESI): m/e 497 (M+)<sup>+</sup>.

Приклад 198. МС (ESI): m/e 469 (M+)<sup>+</sup>.

Приклад 199. МС (ESI): m/e 469 (M+)<sup>+</sup>.

Приклад 200. МС (ESI): m/e 473 (M+)<sup>+</sup>.

Приклад 201. МС (ESI): m/e 487 (M+)<sup>+</sup>.

Приклад 202. МС (ESI): m/e 455 (M+)<sup>+</sup>.

Приклад 203. МС (ESI): m/e 455 (M+)<sup>+</sup>.

Приклад 204. МС (ESI): m/e 481 (M+)<sup>+</sup>.

Приклад 205. МС (ESI): m/e 481 (M+)<sup>+</sup>.

Приклад 206. МС (ESI): m/e 481 (M+)<sup>+</sup>.

Приклад 207. МС (ESI): m/e 509 (M+)<sup>+</sup>.

Приклад 208. МС (ESI): m/e 501 (M+)<sup>+</sup>.

Приклад 210. МС (ESI): m/e 497 (M+)<sup>+</sup>.

Приклад 211. МС (ESI): m/e 523 (M+)<sup>+</sup>.

Приклад 212. МС (ESI): m/e 487 (M+)<sup>+</sup>.

Приклад 213. МС (ESI): m/e 497 (M+)<sup>+</sup>.

Приклад 214. МС (ESI): m/e 469 (M+)<sup>+</sup>.

Приклад 215. МС (ESI): m/e 495 (M+)<sup>+</sup>.

Приклад 216. МС (ESI): m/e 466 (M+)<sup>+</sup>.

Приклад 217. МС (ESI): m/e 469 (M+)<sup>+</sup>.

Приклад 218. МС (ESI): m/e 469 (M+)<sup>+</sup>.

Приклад 209. До сполуки прикладу 172 (50мг, 0,121ммоль) додають As<sub>2</sub>O (2мл) і реакційну суміш нагрівають до 140°C протягом 2 годин. Розчин охолоджують до кімнатної температури, додають Et<sub>2</sub>O і жовту тверду речовину збирають і сушать (33мг, 60%): <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ 1,75 (м, 9H), 2,62 (с, 3H), 2,88 (м, 2H), 3,25 (м, 2H), 3,89 (с, 3H), 5,17 (с, 2H), 7,44 (д, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,87 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 11,72 (с, 1H) м. ч.; МС (m/e) 455 (M+).

Приклад 219. Цю сполуку одержують із сполуки прикладу 176 і бромбутиронітрилу загальним способом для прикладу 83. МС (ESI): m/e 508 (M+)<sup>+</sup>.

Приклад 220. Цю сполуку одержують із сполуки прикладу 176 і етилідиду загальним способом для прикладу 83. МС (ESI): m/e 469 (M+)<sup>+</sup>.

Сполуки прикладів 221-227 одержують із сполуки прикладу 176 із застосуванням способу, описаного для прикладу 83.

Приклад 221. МС (ESI): m/e 497 (M+)<sup>+</sup>.

Приклад 222. МС (ESI): m/e 455 (M+)<sup>+</sup>.

Приклад 223. МС (ESI): m/e 481 (M+)<sup>+</sup>.

Приклад 224. МС (ESI): m/e 483 (M+)<sup>+</sup>.

Приклад 225. МС (ESI): m/e 509 (M+)<sup>+</sup>.

Приклад 226. МС (ESI): m/e 501 (M+)<sup>+</sup>.

Приклад 227. МС (ESI): m/e 515 (M+)<sup>+</sup>.

Приклад 228. Цю сполуку одержують із сполуки прикладу 173 і етилідиду загальним способом для прикладу 83. МС (ESI): m/e 427 (M+)<sup>+</sup>.

Приклад 229. Цю сполуку одержують із сполуки прикладу 174 і пропіліодиду загальним способом для прикладу 86. МС (ESI):  $m/e$  509 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 230. Цю сполуку одержують із сполуки прикладу 174 і етиліодиду загальним способом для прикладу 83. МС (ESI):  $m/e$  495 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 231. Цю сполуку одержують із сполуки прикладу 174 і бромбутиронітрилу загальним способом для прикладу 83. МС (ESI):  $m/e$  534 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 232. Цю сполуку одержують з проміжного N-ацетальдегіду I-21 із застосуванням загальної методики, описаної для прикладів 12-28. МС (ESI):  $m/e$  485 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 233. Цю сполуку одержують із сполуки прикладу 232 із застосуванням описаного способу деацитування. МС (ESI):  $m/e$  443 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 234. Цю сполуку одержують із застосуванням загального способу, описаного для прикладу 231. МС (ESI):  $m/e$  513 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклад 235. Цю сполуку одержують із сполуки прикладу 234 із застосуванням способу, описаного для прикладу 233. МС (ESI):  $m/e$  471 (M+1).

Загальна методика для прикладів 236-244

Суміш проміжного продукту I-24 або I-25 (1екв.) і гідрохлориду гідроксиламіну або гідрохлориду O-алкілгідроксиламіну в суміші 1-метил-2-піролідинону і етилового спирту кип'яють із зворотним холодильником протягом 4 годин. Етиловий спирт видаляють у вакуумі, потім суміш гасять водою і тверду речовину, що утворилася, відділяють фільтруванням, промивають водою і сушать, одержуючи при цьому продукт.

Приклад 236. МС  $m/e$  400 (M+1).

Приклад 237. МС  $m/e$  442 (M+1).

Приклад 238. МС  $m/e$  453 (M+1).

Приклад 239. МС  $m/e$  414 (M+1).

Приклад 240. МС  $m/e$  442 (M+1).

Приклад 241. МС  $m/e$  426 (M+1).

Приклад 242. МС  $m/e$  426 (M+1).

Приклад 243. МС  $m/e$  442 (M+1).

Приклад 244. МС  $m/e$  428 (M+1).

Приклад 245. Суміш проміжного продукту I-24 (1екв.), метансульфонілгідрозиду (5екв.) і моногідрату п-толуолсульфонової кислоти (1екв.) в суміші 1-метил-2-піролідинону і бензолу кип'яють із зворотним холодильником із застосуванням пастки Старка протягом 2,5 години. Реакційну суміш гасять насиченим водним розчином бікарбонату натрію і три рази екстрагують сумішшю етилацетату і тетрагідрофурану (відношення 1:1). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі, сушать і концентрують і неочищений продукт розтирають з сумішшю тетрагідрофурану, ефіру і гексану, одержуючи при цьому продукт. МС  $m/e$  463 (M+1).

Загальна методика для прикладів 246-250

Суміш проміжного метилкетону I-26 (1екв.) і гідрохлориду O-алкілгідроксиламіну (4екв.) в суміші 1-метил-2-піролідинону і етилового спирту кип'яють із зворотним холодильником протягом 2 годин. При кімнатній температурі додають карбонат калію (17екв.) і суміш нагрівають до 65°C протягом 1 години. Етиловий спирт видаляють у вакуумі, реакційну суміш потім гасять водою і екстрагують три рази сумішшю тетрагідрофурану і етилацетату

(відношення 1:1). Об'єднані органічні фази промивають насиченим розчином солі, сушать і концентрують, одержуючи при цьому неочищений продукт, який розтирають з сумішшю тетрагідрофурану, ефіру і гексану, одержуючи при цьому чистий продукт.

Приклад 246. МС  $m/e$  470 (M+1).

Приклад 247. МС  $m/e$  456 (M+1).

Приклад 248. МС  $m/e$  484 (M+1).

Приклад 249. МС  $m/e$  498 (M+1).

Приклад 250. МС  $m/e$  509 (M+1).

Приклад 251. Цю сполуку одержують з проміжного метилкетону I-25 із застосуванням загальної методики для прикладів 246-250. МС  $m/e$  428 (M+1).

Сполуки прикладів 252-286 одержують із застосуванням придатного проміжного N-алкілкетону I-26 загальними способами синтезу оксимів, описаними для прикладів 246-250.

Приклад 252. МС  $m/e$  442 (M+1).

Приклад 253. МС  $m/e$  484 (M+1).

Приклад 254. МС  $m/e$  470 (M+1).

Приклад 255. МС  $m/e$  456 (M+1).

Приклад 256. До проміжного продукту I-32 (25мг, 0,07ммоль) в нітрометані (5мл) додають 2-тіофенкарбонілхлорид (75мкл, 0,7ммоль, 10екв.) з подальшим додаванням невеликими порціями хлориду алюмінію (94мг, 0,7ммоль, 10екв.). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш потім концентрують, перемішують з водою і додають декілька крапель 1н HCl. Продукт збирають фільтруванням, розчиняють в суміші метиленхлорид/метанол і очищають препаративною ТШХ з елюванням 10% розчином метанол/метиленхлорид. Смугу потрібного продукту збирають, перемішують з сумішшю метиленхлорид/метанол, фільтрують і концентрують. Зразок сушать при 80°C у вакуумі протягом ночі. МС  $m/e$  495 (M+1). Сполуку прикладу 256 одержують з проміжного тієнілкетону і солі гідроксиламіну з HCl із застосуванням загальної методики, описаної для прикладів 246-249. МС  $m/e$  544 (M+1).

Приклад 257. МС  $m/e$  456 (M+1).

Приклад 258. МС  $m/e$  442 (M+1).

Приклад 259. МС  $m/e$  456 (M+1).

Приклад 260. МС  $m/e$  470 (M+1).

Приклад 261. МС  $m/e$  484 (M+1).

Приклад 262. МС  $m/e$  484 (M+1).

Приклад 263. МС  $m/e$  428 (M+1).

Приклад 264. МС  $m/e$  442 (M+1).

Приклад 265. МС  $m/e$  456 (M+1).

Приклад 266. МС  $m/e$  470 (M+1).

Приклад 267. МС  $m/e$  490 (M+1).

Приклад 268. МС  $m/e$  499 (M+1).

Приклад 269. МС  $m/e$  470 (M+1).

Приклад 270. МС  $m/e$  484 (M+1).

Приклад 271. МС  $m/e$  414 (M+1).

Приклад 272. МС  $m/e$  428 (M+1).

Приклад 273. МС  $m/e$  456 (M+1).

Приклад 274. МС  $m/e$  471 (M+1).

Приклад 275. МС  $m/e$  499 (M+1).

Приклад 276. МС  $m/e$  485 (M+1).

Приклад 277. МС  $m/e$  546 (M+1).

Приклад 278. МС  $m/e$  562 (M+1).

Приклад 279. МС  $m/e$  511 (M+1).

Приклад 280. MC m/e 497 (M+1).

Приклад 281. MC m/e 539 (M+1).

Приклад 282. MC m/e 525 (M+1).

Приклад 283. MC m/e 567 (M+1).

Приклад 284. MC m/e 553 (M+1).

Приклад 285. MC m/e 595 (M+1).

Приклад 286. MC m/e 581 (M+1).

Приклад 287. Суміш проміжного продукту I-28-1 (98,2мг, 0,2ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (13,4мг, 0,06ммоль), BINAP (56мг, 0,09ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (91мг, 0,28ммоль) і п-анізидину (118мг, 0,96ммоль) в 5,0мл о-ксилолу кип'ятять із зворотним холодильником в атмосфері N<sub>2</sub> протягом 18 годин. Реакцію контролюють ВЕРХ. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і розбавляють CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, фільтрують через целіт і промивають CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Концентрування і очищення флеш-хроматографією із застосуванням 5% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> і препаративною ТШХ дають 35мг (33%) 3-заміщеного складного ціаноефіру. MC: 534 m/e (M+H)<sup>+</sup>. Суміш цього 3-заміщеного складного ціаноефіру (25мг, 0,046ммоль), нікеля Ренея (надлишок) і 5,0мл ДМФА і 0,5мл MeOH гідрують при тиску H<sub>2</sub> на апараті Парра при кімнатній температурі. Моніторинг реакції проводять ВЕРХ до її завершення. Ні Ренея видаляють фільтруванням, розчинник випаровують і продукт очищають хроматографією на діоксиді кремнію (5% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), одержуючи при цьому 16,0мг (71%) продукту. MC: 492 m/e (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 288. Цю сполуку одержують такою ж загальною методикою, як в прикладі 287, із застосуванням проміжного продукту I-28-1 (98,2мг, 0,2ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (13,4мг, 0,06ммоль), BINAP (56мг, 0,09ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (91мг, 0,28ммоль) і N-метиланіліну (104мкл, 0,96ммоль) в 5,0мл о-ксилолу. Одержують 3-заміщений складний ціаноефір (60мг, 58%). MC: 518 m/e (M+H)<sup>+</sup>. Гідрування 3-заміщеного складного ціаноефіру (50мг, 0,097ммоль), як описано для прикладу 287, дає 33мг (72%) продукту. MC: 476 m/e (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 289. Цю сполуку одержують таким же способом, як в прикладі 287, із застосуванням проміжного продукту I-28-1 (98,2мг, 0,2ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (13,4мг, 0,06ммоль), BINAP (56мг, 0,09ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (91мг, 0,28ммоль) і 2,5-диметоксіаніліну (147мг, 0,96ммоль) в 5,0мл о-ксилолу. Одержують 3-заміщений складний ціаноефір (45мг, 40%). MC: 564 m/e (M+H)<sup>+</sup>. Гідрування вказаного 3-заміщеного складного ціаноефіру (40,0мг, 0,07ммоль), як описано для прикладу 287, дає 31мг (85%) продукту. MC: 522 m/e (M+H)<sup>+</sup>.

Сполуки прикладів 290-306 одержують із застосуванням загальних методик, описаних для прикладів 287-289, виходячи з проміжного складного ціаноефіру I-28 і придатного аніліну.

Приклад 290. MC m/e 492 (M+1).

Приклад 291. MC m/e 522 (M+1).

Приклад 292. MC m/e 522 (M+1).

Приклад 293. MC m/e 492 (M+1).

Приклад 294. MC m/e 492 (M+1).

Приклад 295. MC m/e 521 (M+1).

Приклад 296. MC m/e 520 (M+1).

Приклад 297. MC m/e 560 (M+1).

Приклад 298. MC m/e 522 (M+1).

Приклад 299. MC m/e 548 (M+1).

Приклад 300. MC m/e 522 (M+1).

Приклад 301. MC m/e 506 (M+1).

Приклад 302. MC m/e 480 (M+1).

Приклад 303. MC m/e 492 (M+1).

Приклад 304. MC m/e 506 (M+1).

Приклад 305. MC m/e 506 (M+1).

Приклад 306. MC m/e 546 (M+1).

Приклад 307. Цю сполуку одержують із застосуванням проміжного складного N-пропілціаноефіру I-28-2 і бутиролактону і із застосуванням методики сполучання і відновної циклізації, описаної для прикладів 287-289. MC m/e 454 (M+1).

Приклад 308. Цю сполуку одержують із застосуванням проміжного складного N-ізобутилціаноефіру I-28-4 і 2-оксо-3,4,5-тригідроімідазолу і із застосуванням методики сполучання і відновної циклізації, описаної для прикладів 287-289. MC m/e 469 (M+1).

Синтез проміжного продукту I-29-1

Стадія 1. До 1г (2,7ммоль) проміжного продукту I-30 в 130мл ацетону додають 3,7мл 10N NaOH з подальшим додаванням 1,22мл (12,2ммоль) 2-йодпропану. Реакційну суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 48 годин, потім концентрують. Додають воду і продукт екстрагують метиленхлоридом і промивають насиченим розчином солі. Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують, концентрують і сушать у вакуумі при 80°C, одержуючи при цьому 830мг (вихід 75%) N-ізопропілпродукту. MC m/e 413 (M+H).

Стадія 2. До 1,32г (3,2ммоль) проміжного продукту зі стадії 1 в 15мл AcOH додають по краплях 409мкл (6,41ммоль, 2екв.) 70% HNO<sub>3</sub> при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівають до 80°C протягом 2 годин і залишають для витримання при кімнатній температурі протягом ночі. Тверду речовину збирають фільтруванням, промивають водою і ефіром і сушать у вакуумі при 80°C, одержуючи при цьому 1,1г (вихід 77%) проміжного нітропродукту; MC m/e 458 (M+H).

Стадія 3. До 1,1г (2,47ммоль) проміжного нітропродукту зі стадії 2 в суміші 40мл ДМФА/13мл MeOH додають декілька порцій на кінчику шпателя Ні Ренея в атмосфері азоту. Реакційну суміш перемішують при тиску 50фунт/кв. дюйм на апараті Парра протягом 48 годин. Розчин фільтрують через целіт, концентрують у вакуумі, суспендують і перемішують з ефіром протягом ночі, одержуючи при цьому 800мг проміжного продукту I-29-1 у вигляді не зовсім білої твердої речовини (вихід 86%); MC m/e 386 (M+H).

Приклад 309. До 20мг (0,52ммоль) проміжного продукту I-29-1 в 1мл н-бутанолу додають 7мг (0,6) 2-хлорпіримідину і реакційну суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом ночі. Реакційну суміш потім концентрують, перемішують з водою, фільтрують і елюють на силікагелі при проведенні препаративної ТШХ на пластинці 9% розчином MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Продукт збирають, перемішують з сумішшю метиленхлорид/ацетон, фільтрують і концентрують. Зразок сушать при 80°C при високому вакуумі протягом ночі, одержуючи при цьому 11,4мг жовтої твердої речовини, вихід 47%. MC m/e 464 (M+H).

Сполуки прикладів 310-318 одержують із застосуванням загальної методики для прикладу 309.

Приклад 310. МС m/e 464 (M+1).

Приклад 311. МС m/e 478 (M+1).

Приклад 312. МС m/e 464 (M+1).

Приклад 313. МС m/e 508 (M+1).

Приклад 314. МС m/e 463 (M+1).

Приклад 315. МС m/e 546 (M+1).

Приклад 316. МС m/e 506 (M+1).

Приклад 317. МС m/e 506 (M+1).

Приклад 318. МС m/e 492 (M+1).

Приклад 319. Суміш проміжного складного ціанофіру I-30 (500мг, 1,4ммоль), 10н NaOH (3мл), 3-бромциклогексену (1мл) в ацетоні (30мл) перемішують при кип'ятінні із зворотним холодильником 12 годин. Ацетон видаляють при зниженому тиску, додають надмірну воду і продукт збирають фільтруванням. МС (ES+) m/e 451 (M+1). Вказаний вище проміжний продукт в суміші ДМФА/MeOH (50мл, 9:1) і двох ложечок Ni Ренея гідрують на апараті Парра протягом 12 годин. Каталізатор видаляють фільтруванням і розчинник видаляють при зниженому тиску. До залишку додають MeOH і продукт осаджують додаванням води, одержуючи при цьому 580мг проміжного продукту. МС (ES+) m/e 411 (M+1). До перемішуваної суспензії попереднього проміжного продукту (450мг, 1,1ммоль) в метиленхлориді (100мл) додають 3-(карбометокси)пропіонілхлорид (1,5мл, 11ммоль), потім хлорид алюмінію (1,5г, 11ммоль) в атмосфері азоту. Реакційну суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Тверду речовину збирають, додають до льодяної води, розтирають і збирають. Продукт хроматографують на силікагелі (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH; 95/5). МС (ES+): m/e 539 (M+1). Кільце ТНР (тетрагідропірану) утворюють загальною методикою, описаною для прикладу 93, із застосуванням боргідриду натрію для відновлення і TFA в дихлорметані для циклізації. МС (ES+) m/e 495 (M+1).

Приклад 321. До перемішуваного розчину хлориду алюмінію (0,49г, 3,69ммоль, 10еквів.) в суміші метиленхлорид (3мл) - нітрометан (2мл) в атмосфері азоту додають циклопентилкарбонілхлорид (0,45мл, 3,69ммоль, 10еквів.). Розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 15хв. До реакційної суміші у вигляді твердої речовини додають шаблон дигідроіндазолу (0,12г, 3,69ммоль, 1еквів.). Після витримання 24 години при кімнатній температурі реакційну суміш охолоджують до 0°C і гасять 10% HCl. Осаджений з розчину осад збирають фільтруванням (0,15г, вихід 97%). <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 1,55 (м, 1H), 1,67 (м, 2H), 1,83 (м, 3H), 1,97 (м, 2H), 2,88 (дд, 2H), 3,26 (дд, 2H), 3,87 (с, 3H), 4,004 (м, 1H), 4,89 (с, 2H), 7,62 (д, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 11,91 (с, 1H); МС (ESI): m/e 425 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 322. До перемішуваної суспензії продукту з прикладу 321 (126мг, 0,297ммоль, 1еквів.) в ТГФ (8мл) в атмосфері азоту додають по краплях боргідрид літію (1,5мл, 2,97ммоль, 10еквів.). Спостерігають бурхливе виділення газу, і поступово реакційна суміш стає гомогенною. Додають додатковий боргідрид літію (1,5мл, 2,97ммоль, 10еквів.) і суміш перемішують протягом ночі. Коли

ніякої вихідної речовини за даними ВЕРХ не спостерігають, суміш охолоджують до 0°C і повільно і обережно гасять водою. Розчинник видаляють у вакуумі, одержуючи при цьому в залишку рудувато-коричневу речовину (110мг, вихід 87%). Зразок твердої речовини (40мг) очищають препаративною хроматографією на пластинці з силікагелем із застосуванням 10% розчину метанол/метиленхлорид, одержуючи при цьому продукт у вигляді не зовсім білої твердої речовини (11,6мг, вихід 29%). <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 1,23 (м, 2H), 1,43 (м, 1H), 1,55 (м, 3H), 1,73 (м, 1H), 2,21 (м, 1H), 2,86 (дд, 2H), 3,23 (дд, 2H), 3,88 (с, 3H), 4,42 (м, 1H), 4,77 (с, 2H), 5,07 (д, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,82 (с, 8,34 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 11,41 (с, 1H); МС (ESI): m/e 427 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 323. До перемішуваної суспензії продукту з прикладу 322 (70мг, 0,164ммоль, 1еквів.) в метиленхлориді (8мл) додають трифтороцтову кислоту (63,2мкл, 0,820ммоль, 5еквів.) з подальшим додаванням триетилсилану (0,13мл, 0,820ммоль, 5еквів.). Реакційна суміш стає гомогенною і її перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник реакції видаляють у вакуумі, одержуючи при цьому в залишку рудувато-коричневу тверду речовину. Тверду речовину очищають препаративною хроматографією на пластинці із застосуванням 10% розчину метанол/метиленхлорид, одержуючи при цьому рудувато-коричневу тверду речовину (12,3мг, вихід 18%). <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 1,25 (м, 2H), 1,50 (м, 2H), 1,65 (м, 4H), 2,19 (м, 1H), 2,74 (д, 2H), 2,86 (дд, 2H), 3,22 (дд, 2H), 3,86 (с, 3H), 4,77 (с, 2H), 7,26 (д, 1H), 7,45 (д, 1H), 7,69 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 11,38 (с, 1H); МС (ESI): m/e 411 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 324. Цю сполуку одержують із застосуванням загальної методики, описаної для прикладу 321. МС m/e 439 (M+1).

Приклад 325. Цю сполуку одержують із застосуванням загальної методики, описаної для прикладів 322-323. МС m/e 425 (M+1).

Приклад 326. Цю сполуку одержують із застосуванням 1-трибутилстанілциклопентену і проміжного 3-бромпродукту і із застосуванням такої ж загальної методики, як для прикладу 39. МС m/e 395 (M+1).

Приклад 327. Цю сполуку одержують із застосуванням такої ж методики, як для прикладу 39, і із застосуванням 1-трибутилстанілциклопентену і проміжного продукту I-28-1. Одержаний продукт піддають гідруванню із застосуванням системи Ni Ренея/H<sub>2</sub> і продукт очищають хроматографією на силікагелі. МС m/e 439 (M+1).

Приклад 328. Цю сполуку одержують із застосуванням такого ж способу, як описаний для прикладу 9, і із застосуванням проміжного продукту I-31-1. МС m/e 425 (M+1).

Приклад 329. Цю сполуку одержують із застосуванням такого ж способу, як описаний для прикладу 328, і із застосуванням проміжного N-вторбутилпродукту. МС m/e 481 (M+1).

Приклад 330. Стадія 1. До розчину проміжного продукту I-32 (95мг, 0,28ммоль) в сухому метиленхлориді (15мл) і нітрометані (10мл) додають 3-хлорпропіонілхлорид (0,24мл, 2,51ммоль) і потім

хлорид алюмінію (335мг, 2,52ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 20 хвилин, коли аналіз РХ-МС і ВЕРХ показує, що реакція завершилася. Реакційну суміш концентрують за допомогою роторного випаровування і до твердої речовини, що залишилася, додають воду (50мл) і 1н НСІ (3мл) і суміш перемішують протягом 1 години при кімнатній температурі. Тверду речовину відділяють фільтруванням і промивають водою (150мл). Тверду речовину, що залишилася, розчиняють в метиленхлориді і розчин переносять в ділільну лійку, де його промивають насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$ , потім насиченим розчином солі перед сушінням  $\text{MgSO}_4$ . Після фільтрування органічний шар концентрують за допомогою роторного випаровування. Тверду речовину, що залишилася, очищають хроматографією на силікагелі ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 95/5), одержуючи при цьому ясножовту тверду речовину (14мг, 0,29ммоль).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ ) 8,8998 (с, 1H), 8,5374 (с, 1H), 8,4863 (с, 1H), 8,1163 (д, 1H,  $J=6,57\text{Гц}$ ), 7,8673 (д, 1H,  $J=8,84\text{Гц}$ ), 4,9332 (с, 2H), 4,5450 (д, 2H,  $J=7,07$ ), 4,0058 (т, 2H,  $J=6,315$ ), 3,8758 (с, 3H), 3,7388 (т, 2H,  $J=5,81$ ), 3,4572 (т, 2H,  $J=6,32$ ), 2,8429 (т, 2H,  $J=7,075$ ), 2,1434 (м, 1H), 0,8167 (д, 6H,  $J=6,82$ ); МС  $m/e$  475 (M+H) $^+$ .

До розчину проміжного продукту зі стадії 1 (9мг, 0,019ммоль) в піридині (1мл) додають гідрохлорид гідроксиламіну (10мг, 0,144ммоль). Додають додатковий піридин (5мл) і реакційну суміш перемішують протягом 20 годин при кімнатній температурі перед нагріванням реакційної суміші до 116°C. Після нагрівання дві години при 116°C ВЕРХ показує, що реакція завершилася. Реакційну суміш концентрують за допомогою роторного випаровування, потім очищають хроматографією на силікагелі ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 97/3), одержуючи при цьому тверду речовину (9,4мг, 0,021ммоль, вихід 100%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CHCl}_3$ ) 8,8935 (с, 1H), 8,1584 (с, 1H), 7,7629 (дд, 1H,  $J=1,51$ , 8,58), 7,4800 (д, 1H,  $J=8,59$ ), 6,1555 (с, 1H), 4,8954 (с, 2H), 4,5418 (т, 2H,  $J=9,98$ ), 4,4112 (д, 2H,  $J=7,57$ ), 3,9774 (м, 4H), 2,9837 (т, 2H,  $J=7,325$ ), 2,2552 (м, 1H), 0,8938 (д, 6H,  $J=6,82$ ); МС  $m/e$  454 (M+H) $^+$ .

Приклад 332. До перемішаного розчину проміжного 3-амінопродукту I-29-2 (25мг, 0,065ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5мл) додають фенілізотіоціанат (12мкл, 0,098ммоль) і піридин (8мкл, 0,095ммоль). Реакційну суміш нагрівають до 50°C протягом 24 годин. Після охолодження до кімнатної температури одержаний в результаті осад збирають фільтруванням і сушать, одержуючи при цьому 19мг (56%) необхідного продукту.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  9,83 (с, 1H), 9,72 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,66 (м, 1H), 7,50 (м, 3H), 7,34 (м, 2H), 7,12 (м, 1H), 4,73 (м, 2H), 4,56 (м, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,47 (м, 2H), 2,84 (м, 2H), 1,84 (м, 2H), 0,93 (м, 3H); МС  $m/e$  521 (M+1).

Приклад 333. Цю сполуку одержують із застосуванням такої ж загальної методики, як в прикладі 332, і із застосуванням 4-метоксифенілізотіоціанату. МС  $m/e$  551 (M+1).

Приклад 369. До перемішаного розчину проміжного 3-амінопродукту I-29-2 (25мг, 0,065ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5мл) додають метилхлортиолформіат (11мкл, 0,130ммоль), піридин (30мкл,

0,371ммоль). Після перемішування протягом 24 годин при кімнатній температурі осад, що утворився, фільтрують, сушать, одержуючи при цьому 26мг (87%) необхідного продукту.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  10,35 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,64-7,54 (м, 2H), 4,71 (с, 2H), 4,52 (м, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,45 (м, 2H), 3,44 (с, 3H), 2,83 (м, 2H), 1,81 (м, 2H), 0,89 (м, 3H); МС  $m/e$  460 (M+1).

Приклад 370. Цю сполуку одержують із застосуванням загального способу для прикладу 369 і із застосуванням проміжного 3-амінопродукту I-29-2 і етилхлортиолформіату. МС  $m/e$  474 (M+1).

Сполуки 331, 334-357, 359-368, 371-380, 384-386 одержують із застосуванням одного з вказаних нижче способів A-D.

Спосіб A. Приклад 356. До проміжного продукту I-29-1 (20мг, 0,052ммоль) в суміші 2мл метиленхлориду/6,3мкл піридину додають 10мкл (0,078ммоль, 1,5екв.) 4-метоксифенілізотіоціанату. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Тверду речовину відділяють фільтруванням і промивають ефіром і зразок сушать при 80°C у високому вакуумі протягом ночі. Одержують 17мг (вихід 59%) не зовсім білої твердої речовини. МС  $m/e$  535 (M+H).

Сполуки наступних прикладів одержують із застосуванням способу A.

Приклад 331. МС  $m/e$  535 (M+H).

Приклад 334. МС  $m/e$  549 (M+H).

Приклад 335. МС  $m/e$  505 (M+H).

Приклад 336. МС  $m/e$  535 (M+H).

Приклад 337. МС  $m/e$  519 (M+H).

Приклад 338. МС  $m/e$  549 (M+H).

Приклад 339. МС  $m/e$  519 (M+H).

Приклад 340. МС  $m/e$  549 (M+H).

Приклад 341. МС  $m/e$  549 (M+H).

Приклад 342. МС  $m/e$  537 (M+H).

Приклад 343. МС  $m/e$  537 (M+H).

Приклад 344. МС  $m/e$  537 (M+H).

Приклад 345. МС  $m/e$  535 (M+H).

Приклад 346. МС  $m/e$  549 (M+H).

Приклад 347. МС  $m/e$  549 (M+H).

Приклад 348. МС  $m/e$  523 (M+H).

Приклад 349. МС  $m/e$  523 (M+H).

Приклад 350. МС  $m/e$  523 (M+H).

Приклад 351. МС  $m/e$  537 (M+H).

Приклад 352. МС  $m/e$  537 (M+H).

Приклад 353. МС  $m/e$  537 (M+H).

Приклад 354. МС  $m/e$  537 (M+H).

Приклад 355. МС  $m/e$  521 (M+H).

Приклад 356. МС  $m/e$  535 (M+H).

Приклад 357. МС  $m/e$  505 (M+H).

Приклад 359. МС  $m/e$  539 (M+H).

Приклад 360. МС  $m/e$  539 (M+H).

Приклад 361. МС  $m/e$  583 (M+H).

Приклад 362. МС  $m/e$  523 (M+H).

Приклад 363. МС  $m/e$  551 (M+H).

Приклад 364. МС  $m/e$  519 (M+H).

Приклад 365. МС  $m/e$  548 (M+H).

Приклад 366. МС  $m/e$  523 (M+H).

Приклад 367. МС  $m/e$  539 (M+H).

Приклад 368. МС  $m/e$  537 (M+H).

Приклад 371. МС  $m/e$  548 (M+H).

Приклад 372. МС  $m/e$  539 (M+H).

Приклад 373. МС  $m/e$  584 (M+H).

Приклад 374. МС  $m/e$  519 (M+H).



- Приклад 375. МС m/e 511 (M+H).  
 Приклад 376. МС m/e 524 (M+H).  
 Приклад 377. МС m/e 591 (M+H).  
 Приклад 378. МС m/e 591 (M+H).  
 Приклад 379. МС m/e 591 (M+H).  
 Приклад 380. МС m/e 551 (M+H).  
 Приклад 384. МС m/e 551 (M+H).  
 Приклад 385. МС m/e 553 (M+H).  
 Приклад 386. МС m/e 598 (M+H).

Спосіб В. Приклад 358. До перемішаного розчину проміжного 3-амінопродукту I-29-2 (25мг, 0,0649ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5мл) додають N-метил-N-фенілкарбамойлхлорид (66мг, 0,389ммоль) і піридин (80мкл, 0,989ммоль). Реакційну суміш нагрівають до 48°C протягом 58 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш концентрують у вакуумі. Залишок очищають препаративною тонкошаровою хроматографією ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH, 10:1), одержуючи при цьому 24мг (71%) необхідного продукту.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСO- $d_6$ )  $\delta$  8,45 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,57-7,24 (м, 7H), 4,68 (с, 2H), 4,50 (м, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,45 (м, 2H), 3,32 (с, 3H), 2,83 (м, 2H), 1,80 (м, 2H), 0,89 (м, 3H); МС m/e 519 (M+1).

Сполуки прикладів 397-401 і 403 одержують із застосуванням способу прикладу 396.

Приклад 396. До перемішаного розчину проміжного продукту I-29-4 (25мг, 0,063ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5мл) додають фенілхлорформіат (0,125ммоль) і піридин (20мкл, 0,247ммоль). Після перемішування 3 години при кімнатній температурі осад, що утворився, відділяють фільтруванням і сушать, одержуючи при цьому 28мг (91%) необхідного продукту. МС m/e 520 (M+H).

- Приклад 397. МС m/e 550 (M+H).  
 Приклад 398. МС m/e 538 (M+H).  
 Приклад 399. МС m/e 506 (M+H).  
 Приклад 400. МС m/e 536 (M+H).  
 Приклад 401. МС m/e 524 (M+H).  
 Приклад 403. МС m/e 506 (M+H).

Спосіб С. Трихлорацетамідний проміжний продукт. До 300мг (0,78ммоль) амінового проміжного продукту I-29-1 в суміші 30мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /95мкл піридину додають 174мкл (1,56ммоль, 2екв.) трихлорацетилхлориду при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують протягом ночі, концентрують, перемішують з водою, фільтрують і тверду речовину промивають ефіром. Зразок збирають і сушать при 80°C у високому вакуумі, одержуючи при цьому 392мг продукту (вихід 95%).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСO- $d_6$ )  $\delta$  10,86 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,86 (д, 1H), 7,78 (д, 1H), 5,27 (м, 1H), 4,75 (м, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,43 (м, 2H), 2,81 (м, 2H), 1,63 (д, 6H), МС m/e 530 (M+1).

Приклад 381. До 20мг (0,038ммоль) трихлорацетамідного проміжного продукту в 1мл ДМФА додають 8мг (0,06ммоль, 1,5екв.) карбонату калію з подальшим додаванням 7,2мкл (0,06ммоль, 1,5екв.) 2-(аміноетил)піролідину. Реакційну суміш нагрівають до 80°C протягом ночі, концентрують у вакуумі, перемішують з водою, фільтрують і концентрують. Продукт очищають препаративною ТШХ на пластинці з силікагелем з елююванням 10% розчином MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Чистий продукт збирають, перемішують з розчинником, фільтрують, концентрують і сушать при 80°C у високому вакуу-

мі.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСO- $d_6$ )  $\delta$  8,77 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,68 (д, 1H), 7,34 (д, 1H), 6,16 (м, 1H), 5,20 (м, 1H), 4,69 (с, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,30 (м, 11H), 2,78 (м, 2H), 1,71 (м, 3H), 1,58 (д, 6H). МС m/e 526 (M+1).

Сполуки наступних прикладів одержують із застосуванням способу С, як описано для прикладу 381.

- Приклад 382. МС m/e 540 (M+1).  
 Приклад 383. МС m/e 500 (M+1).  
 Приклад 387. МС m/e 569 (M+1).  
 Приклад 388. МС m/e 534 (M+1).  
 Приклад 389. МС m/e 534 (M+1).  
 Приклад 390. МС m/e 533 (M+1).  
 Приклад 391. МС m/e 523 (M+1).  
 Приклад 392. МС m/e 547 (M+1).  
 Приклад 393. МС m/e 548 (M+1).

Спосіб D. N-п-нітрофенілкарбонатний проміжний продукт. До 484мг (1,26ммоль) амінового продукту I-29-1 в суміші 50мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /152мкл піридину додають 254мг (1,26ммоль, 1,5екв.) 4-нітрофенілхлорформіату. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі, потім концентрують у вакуумі і промивають бікарбонатом натрію. Продукт збирають, промивають водою і сушать при 80°C у високому вакуумі, одержуючи при цьому 616мг продукту (вихід 89%).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСO- $d_6$ )  $\delta$  10,48 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,38 (м, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,82 (д, 1H), 7,75 (м, 2H), 7,58 (м, 3H), 5,24 (м, 1H), 4,69 (с, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,39 (м, 2H), 2,81 (м, 2H), 1,60 (д, 6H). МС m/e 551 (M+1).

Приклад 394. До 30мг (0,055ммоль) N-нітрофенілкарбонатного проміжного продукту в 2мл ТГФ додають 12мкл (0,082ммоль, 1,5екв.) N,N,N-триметил-1,3-пропандіаміну і реакційну суміш нагрівають до 40°C протягом 2 годин і концентрують. Неочищений продукт очищають препаративною ТШХ на пластинці з елююванням 10-20% розчином MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Чистий продукт збирають, перемішують з розчинником, фільтрують і концентрують. Зразок сушать при 80°C у високому вакуумі.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСO- $d_6$ )  $\delta$  9,07 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,68 (д, 1H), 7,45 (д, 1H), 5,20 (м, 1H), 4,69 (с, 2H), 3,86 (с, 3H), 2,91 (м, 3H), 2,78 (м, 2H), 2,3 (м, 11H), 1,72 (м, 3H), 1,59 (д, 6H). МС m/e 528 (M+1).

Приклад 395. Цю сполуку одержують із застосуванням п-нітрофенілкарбонатного проміжного продукту і N,N,N-триметилетилендіаміну способом, описаним для прикладу 394. МС m/e 514 (M+1).

Приклад 396. До 25мг (0,045ммоль) проміжного N-п-нітрофенілпродукту додають 500мкл N-піперидинілетанолу. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ~5 годин, розбавляють метилхлоридом, промивають сумішшю вода/насичений розчин солі і сушать над сульфатом натрію. Неочищений продукт очищають препаративною ТШХ на пластинці із застосуванням 8-10% розчину MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Чистий продукт збирають, перемішують з розчинником, фільтрують і концентрують. Зразок сушать при 80°C у високому вакуумі.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСO- $d_6$ )  $\delta$  9,80 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,72 (д, 1H), 7,50 (д, 1H), 5,20 (м, 1H), 4,78 (с, 2H), 4,19 (м, 2H),

3,86 (с, 3H), 2,78 (м, 2H), 2,41 (м, 4H), 1,59 (д, 6H), 1,40 (м, 10H). МС m/e 541 (M+1).

Приклад 402. До перемішувального розчину проміжної 3-аміносполуки I-29-2 (25мг, 0,0649ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5мл) додають диметилсульфаміохлорид (35мкл, 0,325ммоль), піридин (100мкл, 1,24ммоль). Реакційну суміш нагрівають до 48°C протягом 58 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш концентрують у вакуумі. Залишок очищають препаративною тонкошаровою хроматографією ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 10:1), одержуючи при цьому 22мг (69%) необхідного продукту.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  9,74 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,37 (д, 1H), 4,71 (с, 2H), 4,52 (м, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,45 (м, 2H), 2,84 (м, 2H), 2,70 (с, 6H), 1,82 (м, 2H), 0,91 (м, 3H); МС m/e 493 (M+1).

Загальні методики для прикладів 404-430

О-Нітрофенілкарбонатний проміжний продукт. Стадія 1. Суміш фенольного проміжного продукту I-33-1 (192мг, 0,525ммоль) і п-нітрофенілкарбонату (314мг, 1,03ммоль) в ДМФА (4мл) нагрівають до 100°C протягом 20 годин. Розчинник видаляють роторним випаровуванням і залишок екстрагують в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  і промивають водним  $\text{NaHCO}_3$ . Органічний шар сушать над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрують і упарюють. Залишок, що утворився, очищають колонковою хроматографією (силікагель, 3% MeOH в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), одержуючи при цьому продукт (156мг, 56%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,86 (с, 1H), 8,34 (д, 2H, J=9,1), 7,69 (д, 1H, J=2,1), 7,53 (д, 2H, J=9,1), 7,49 (д, 1H, J=8,8), 7,41 (д, 1H, J=8,8), 6,01 (с, 1H), 4,84 (с, 2H), 4,62 (кв, 2H, J=7,1), 3,96 (с, 3H), 3,55 (т, 2H, 8,0), 3,01 (т, 2H, J=8,0), 1,55 (т, 3H, J=7,1). МС m/e 538 (M+H).

Суспензію карбонатного проміжного продукту в ТГФ (2мл) обробляють аміном (2,5екв.) і нагрівають до 40°C протягом 2 годин. Розчинник видаляють роторним випаровуванням і залишок екстрагують в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  і екстракт промивають розбавленим водним NaOH. Органічний шар сушать над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрують і упарюють. Залишок, що утворився, очищають розтиранням з водою (2x1мл) і ефіром (2x1мл).

Приклад 404. МС m/e 541 (M+H).

Приклад 405. МС m/e 529 (M+H).

Приклад 406. МС m/e 521 (M+H).

Приклад 407. МС m/e 569 (M+H).

Приклад 408. МС m/e 548 (M+H).

Приклад 409. МС m/e 549 (M+H).

Приклад 410. МС m/e 538 (M+H).

Приклад 411. МС m/e 535 (M+H).

Приклад 412. МС m/e 537 (M+H).

Приклад 413. МС m/e 541 (M+H).

Приклад 414. МС m/e 563 (M+H).

Приклад 415. МС m/e 539 (M+H).

Приклад 416. МС m/e 560 (M+H).

Приклад 417. МС m/e 543 (M+H).

Приклад 418. МС m/e 552 (M+H).

Приклад 419. МС m/e 537 (M+H).

Приклад 420. МС m/e 551 (M+H).

Приклад 421. МС m/e 563 (M+H).

Приклад 422. МС m/e 524 (M+H).

Приклад 423. МС m/e 590 (M+H).

Приклад 424. МС m/e 535 (M+H).

Приклад 425. МС m/e 549 (M+H).

Приклад 426. МС m/e 591 (M+H).

Приклад 427. МС m/e 535 (M+H).

Приклад 428. МС m/e 577 (M+H).

Приклад 429. МС m/e 619 (M+H).

Приклад 430. МС m/e 617 (M+H).

Приклад 431. Цю сполуку одержують із застосуванням такої ж методики, як в прикладі 172, виходячи з проміжного продукту I-34. МС m/e 413 (M+1).

Наступні сполуки прикладів 432-442 одержують із сполуки прикладу 431 із застосуванням придатного броміду або йодиду загальним способом, описаним для прикладів 179-195.

Приклад 432. МС m/e 469 (M+H).

Приклад 433. МС m/e 469 (M+H).

Приклад 434. МС m/e 481 (M+H).

Приклад 435. МС m/e 441 (M+H).

Приклад 436. МС m/e 455 (M+H).

Приклад 437. МС m/e 455 (M+H).

Приклад 438. МС m/e 427 (M+H).

Приклад 439. МС m/e 467 (M+H).

Приклад 440. МС m/e 485 (M+H).

Приклад 441. МС m/e 471 (M+H).

Приклад 442. МС m/e 457 (M+H).

Сполуку прикладу 443 одержують із застосуванням такого ж способу, як в прикладі 289, виходячи з проміжного N-ізопропілпродукту I-35 і 2,5-диметоксіаніліну; МС m/e 522 (M+H).

Приклад 444. Цю сполуку одержують із застосуванням проміжного продукту I-37 загальною методикою, описаною для прикладу 309. МС m/e 478 (M+H).

Приклад 445. Цю сполуку одержують із застосуванням проміжного продукту I-38 загальною методикою, описаною для прикладів 236-244. МС m/e 442 (M+H).

Приклад 446. Цю сполуку одержують із застосуванням проміжного продукту I-38 загальною методикою, описаною для прикладів 236-244. МС m/e 456 (M+H).

Приклад 447. Цю сполуку одержують із застосуванням проміжного продукту I-37 загальною методикою, описаною для прикладу 287. МС m/e 477 (M+H).

Приклад 448. Цю сполуку одержують із застосуванням проміжного продукту I-37 загальною методикою, описаною для прикладу 447. МС m/e 450 (M+H).

Корисність

Сполуки даного винаходу є корисними, *inter alia*, як терапевтичні агенти. Зокрема, сполуки застосовні для інгібування кіназ, таких як, наприклад, *trk*, *VEGFR*, *PDGER*, *PKC*, *MLK*, *DLK*, *Tie-2*, *FLT-3* і *CDK1-6*. Різні сполуки даного винаходу виявляють підвищені фармацевтичні властивості в порівнянні із сполуками, описаними в даній галузі, і поліпшені фармакокінетичні властивості при застосуванні для ссавців. Сполуки даного винаходу виявляють підвищені фармацевтичні властивості в порівнянні із сполуками, описаними в даній галузі, що включають в себе підвищену подвійну інгібуючу активність для *MLK* і *DLK*, або підвищену подвійну інгібуючу активність для *VEGFR* і *Tie-2* разом з поліпшеними фармакокінетичними властивостями при застосуванні для ссавців. Наприклад, сполуки даного винаходу, в тому числі сполуки, в яких що-

найменше один з  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  і  $R^6$  являє собою  $NR^{11}R^{32}$  або необов'язково заміщений (алкілен)-гетероциклоалкіл, в якому гетероциклоалкіл не включає в себе незаміщений N-морфолініл, N-піперидил або N-тіоморфолініл, де алкіленова група необов'язково заміщена однією-трьома групами  $R^{10}$ , як виявлено, мають підвищену активність з інгібування MLK і DLK. У іншому прикладі сполуки даного винаходу, в тому числі сполуки, в яких щонайменше один з  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  і  $R^6$  являє собою  $NR^{11}R^{33}$ , виявляють підвищену активністю з інгібування VEGFR і Tie-2.

У одному варіанті здійснення даний винахід пропонує спосіб лікування або профілактики захворювань і порушень, таких як захворювання і порушення, описані тут, який включає введення суб'єкту, потребуючому такого лікування або профілактики, терапевтично ефективної кількості сполуки даного винаходу.

У додатковому варіанті здійснення даний винахід пропонує спосіб інгібування активності кінази  $trk$ , який включає забезпечення сполуки даного винаходу в кількості, достатній для досягнення ефективного інгібування. Зокрема, інгібування  $trk$  має на увазі корисність сполуки, наприклад, при захворюваннях простати, таких як рак простати і доброякісна гіперплазія простати, а також для лікування запалення, такого як неврологічне запалення і хронічне запалення типу артриту. У переважному варіанті здійснення рецептором кінази  $trk$  є  $trk A$ .

При більшості ракових захворювань є абсолютна потреба в ангіогенезі, процесі, в якому утворюються нові кровоносні судини. Найбільш сильнотворним ангіогенним цитокином є фактор васкулярного ендотеліального росту (VEGF), і є істотне досягнення в розробці антагоністів VEGF/рецептор VEGF (VEGFR). Інгібітори рецепторної тирозинкінази (RTK) можуть мати протипухлинну активність широкого спектра дії у пацієнтів із запущеною, попередньо підданою лікуванню карциномою молочної залози і колоректальною карциномою і саркомою Капоши. Потенційно ці агенти можуть грати роль при лікуванні як початкової стадії раку (ад'ювантна терапія), так і запущеного раку. Важливість ангіогенезу для прогресуючого росту і життєздатності солідних пухлин цілком встановлена. Дані, що з'являються, дозволяють передбачити також участь ангіогенезу в патофізіології гематологічних злоякісностей. Нещодавно автори описали підвищений ангіогенез в кістковому мозку пацієнтів з гострим мієлоїдним лейкозом (AML) і нормалізацію щільності мікросудин кісткового мозку, коли пацієнти досягали повної ремісії (CR) після проведення хіміотерапії. Ангіогенез пухлини залежить від експресії специфічних медіаторів, що ініціюють каскад подій, які приводять до утворення нових мікросудин. Серед них VEGF (фактор васкулярного ендотеліального росту), FGF (фактор фібробластного росту) грають основну роль в індукції утворення нових судин в солідних пухлинах. Ці цитокіни стимулюють міграцію і проліферацію ендотеліальних клітин і індукують ангіогенез *in vivo*. Останні дані також дозволяють передбачити важливу роль цих медіаторів в гематологічних злоякісностях. Виділені бластні

клітини AML надекспресують VEGF і рецептор 2-VEGF. Таким чином, шлях VEGF/VEGFR-2 може стимулювати ріст лейкозних бластних клітин аутокринним і паракринним способом. Отже, утворення нових судин і ангіогенні медіатори/рецептори можуть бути перспективними мішенями для стратегій антиангіогенного і антилейкозного лікування. Таким чином, в інших варіантах здійснення даний винахід пропонує спосіб лікування або профілактики ангіогенних порушень, в яких активність кінази VEGFR сприяє появі патологічних станів, причому спосіб включає забезпечення сполуки даного винаходу в кількості, достатній для того, щоб привести до контактування рецептора фактора васкулярного ендотеліального росту з ефективною інгібуючою кількістю сполуки. Інгібування VEGFR має на увазі застосування сполуки, наприклад, при ангіогенних порушеннях, таких як рак солідних пухлин, ендометріоз, дегенерація жовтій плями, ретинопатія, діабетична ретинопатія, псоріаз, германгіобластома, а також інші очні захворювання і ракові захворювання.

FLT3, член класу III рецепторних тирозинкіназ (RTK), переважно експресується на поверхні великої частини клітин гострого мієлоїдного лейкозу (AML) і гострого лімфолейкозу В-клітинної лінії диференціювання (ALL) на доповнення до гемопоетичних стовбурових клітин, головного мозку, плаценти і печінки. Виявлено, що взаємодія FLT3 і його ліганду грає важливу роль у виживанні, проліферації і диференціації не тільки нормальних гемопоетичних клітин, але також лейкозних клітин. Мутації гена FLT3 спочатку описали як дуплікацію внутрішнього тандему (ITD) послідовності, яка кодує юкстамембранний (JM) домен, згодом описали як місенс-мутацію D835 в домені кінази. ITD- і D835-мутації виявлені головним чином при AML і частота їх становить приблизно 20 і 6% у дорослих людей з AML, відповідно. Таким чином, мутація гена FLT3 є досі найбільш частою генетичною опущеною зміною, яка бере участь в AML. Декілька досліджень великого масштабу на пацієнтах з хорошим документальним підтвердженням, опублікованих на сьогоднішній день, демонструють, що ITD-мутація тісно пов'язана з лейкоцитозом і поганим прогнозом. Сполука-інгібітор тирозинкінази FLT3 має застосування при лікуванні лейкозу. Даний винахід пропонує спосіб лікування захворювань, що характеризуються сприйнятливостю до інгібування FLT3, причому спосіб включає забезпечення сполуки даного винаходу в кількості, достатній для того, щоб привести до інгібування FLT3.

Виникаючий з тромбоцитів фактор росту (PDGF) був одним з перших ідентифікованих поліпептидних факторів росту, який передає сигнал через рецептор тирозинкінази (PDGF-R) клітинної поверхні для стимуляції різних клітинних функцій, в тому числі росту, проліферації і диференціації. З цього часу ідентифіковано декілька родинних генів, які складають сімейство лігандів (в основному PDGF A і B), і їх родинних рецепторів (PDGF-R альфа і бета). До теперішнього часу експресія PDGF виявлена в ряді різних солідних пухлин від гліобластом до карцином простати. У цих різних типах пухлин біологічна роль передачі сигналу

PDGF може варіювати від аутокринної стимуляції росту ракових клітин до більш тонких паракринних взаємодій, в тому числі сусідньої строми і навіть ангіогенезу. Таким чином, в додаткових варіантах здійснення даний винахід пропонує спосіб лікування або профілактики порушень, в яких активність PDGFR сприяє появі патологічних станів, причому спосіб включає забезпечення сполуки даного винаходу в кількості, достатній для того, щоб виникаючий з тромбоцитів рецептор фактора росту контактував з ефективною інгібуючою кількістю сполуки. Інгібування PDGFR передбачає застосування сполуки, наприклад, при різних формах неоплазії, ревматоїдному артриті, хронічному артриті, фіброзі легень, мієлофіброзі, аномальному загосненні ран, захворюваннях з серцево-судинними кінцевими особливостями, такими як атеросклероз, рестеноз, рестеноз після пластичної операції на судинах і тому подібне.

У наступних варіантах здійснення даний винахід пропонує спосіб лікування або профілактики порушень, в яких активність MLK сприяє появі патологічних станів, таких як стани, перераховані вище, причому спосіб включає забезпечення сполуки даного винаходу в кількості, достатній для того, щоб привести до контактування рецептора MLK з ефективною інгібуючою кількістю сполуки. Інгібування MLK передбачає застосування сполуки, наприклад, при різних формах раку, в яких MLK грають патологічну роль, а також при неврологічних порушеннях.

У інших варіантах здійснення даний винахід пропонує спосіб лікування порушень, які характеризуються аберантною активністю клітин, сприйнятливих до трофічного фактора, причому спосіб включає забезпечення сполуки даного винаходу в кількості, достатній для того, щоб привести до контактування клітинного рецептора трофічного фактора з ефективною, індукуючою активністю кількістю сполуки. У деяких переважних варіантах здійснення клітин, сприйнятливих до трофічного фактора, є активність ChAT.

Рецептори фактора росту фібробластів (FGFR) є членами сімейства поліпептидів, що синтезуються різними типами клітин протягом процесів ембріонального розвитку і в тканинах дорослих людей. FGFR детектовані в нормальних і злоякісних клітках, вони беруть участь в біологічних подіях, які включають в себе мітогенну і ангіогенну активність з подальшою критичною роллю в диференціації і розвитку клітин. Для активації шляхів сигнальної трансдукції FGFR поєднують з факторами росту фібробластів (FGF) і протеогліканами сульфату гепарану (HS) з утворенням біологічно основного потрійного комплексу. На основі цих міркувань інгібітори, здатні блокувати каскад передачі сигналу за допомогою прямої взаємодії з FGFR, можуть мати активність проти ангіогенезу і протипухлинну активність, яка є результатом цього. Відповідно до цього, даний винахід пропонує спосіб лікування порушень, що характеризуються аберантною активністю сприйнятливих до FGF клітин, причому спосіб включає забезпечення сполуки даного винаходу в кількості, достатній для того, щоб привести до контактування FGFR з індукуючою ефективною активністю кількістю сполуки.

Сполуки даного винаходу можуть також мати позитивну дію на функцію і виживання сприйнятливих до трофічного фактора клітин стимулюванням виживання нейронів. Що стосується виживання холінергічного нейрона, сполука може, наприклад, підтримувати виживання холінергічної нейронної популяції при ризику загибелі (внаслідок, наприклад, пошкодження, патологічного стану, дегенеративного стану або природного розвитку) в порівнянні з холінергічною нейронною популяцією, не обробленою такою сполукою, якщо оброблена популяція має порівняно більш тривалий період функціональності, ніж необроблена популяція.

Різні неврологічні порушення характеризуються нейронними клітинами, які гинуть, ушкоджуються, мають ослаблену функціональність, зазнають аксональної дегенерації при ризику загибелі і т. д. Ці неврологічні захворювання і порушення включають в себе, але не обмежуються перерахованим, хворобу Альцгеймера; порушення функції рухових нейронів (наприклад аміотрофічний латеральний склероз); хворобу Паркінсона; цереброваскулярні порушення (наприклад, інсульт, ішемія); хворобу Хантінгтона; пов'язану зі СНІДом деменцію; епілепсію; розсіяний склероз; периферичні невропатії, в тому числі діабетичну невропатію і індуковану хіміотерапією периферичну невропатію, пов'язану зі СНІДом периферичну невропатію; порушення, індуковані збуджувальними амінокислотами; і порушення, асоційовані з пошкодженнями головного мозку або спинного мозку, викликаними струсом або пенетрувальним порушенням.

У інших переважних варіантах здійснення сполуки винаходу є застосовними для лікування або профілактики множинної мієломи і лейкозу, що включають в себе, але не обмежується перерахованим, гострий мієлогенний лейкоз, хронічний мієлогенний лейкоз, гострий лімфолейкоз і хронічний лімфолейкоз.

У додаткових варіантах здійснення дані сполуки є застосовними також при лікуванні порушень, пов'язаних із зниженою активністю або загибеллю ChAT, пошкодженням рухових нейронів спинного мозку, а також є корисними, наприклад, при захворюваннях, пов'язаних із загибеллю апоптотичних клітин центральної і периферичної нервової системи, імунної системи, і при запальних захворюваннях. ChAT каталізує синтез нейромедіаторного ацетилхоліну і, вважається, що він є ферментативним маркером для функціонального холінергічного нейрона. Функціональний нейрон також здатний до виживання. Виживання нейронів аналізують кількісним визначенням специфічного поглинання і ферментативного перетворення барвника (наприклад, кальцеїну AM) живими нейронами. Сполуки, описані тут, можуть також знайти застосування при лікуванні патологічних станів, які включають в себе злоякісну проліферацію клітин, таких як багато які ракові захворювання.

Додаткові варіанти здійснення винаходу належать до застосування будь-якої сполуки, описаної тут, і її стереоізомерів або фармацевтично прийнятних солей при лікуванні і/або профілактиці будь-яких описаних вище станів, захворювань і пору-

шень. Наступні варіанти здійснення належать до застосування описаних тут сполук і їх стереоізомерів і фармацевтично прийнятних солей при виготовленні лікарського засобу для лікування і/або профілактики вказаних станів, порушень і захворювань.

Сполуки даного винаходу мають важливу функціональну фармакологічну активність, яка знаходить застосування для різних призначень, включаючи дослідницькі і терапевтичні цілі. Для полегшення уявлення і для того, щоб не обмежувати діапазон корисності, для якої ці сполуки можна характеризувати, активності сполук даного винаходу можна загалом описати таким чином.

А. Інгибування ферментативної активності.

В. Вплив на функцію і/або виживання сприйнятливих до трофічного фактора клітин.

С. Інгибування пов'язаних із запаленням реакцій.

Д. Інгибування клітинного росту, пов'язаного з гіперпроліферативними станами.

Е. Інгибування програмованої розвитком загибелі рухових нейронів. Інгибування ферментативної активності можна визначити із застосуванням, наприклад, інгибування VEGFR (наприклад інгибування VEGFR2), інгибування MLK (наприклад, інгибування MLK1, MLK2 або MLK3), інгибування кінази PDGFR, фосфорилювання NGF-стимульованої trk, інгибування PKC або аналізами інгибування тирозинкінази trk. Вплив на функцію і/або виживання сприйнятливих до трофічного фактора клітин, наприклад клітин нейронної лінії диференціювання, можна встановити із застосуванням будь-кого з наступних аналізів: (1) аналіз холінацетилтрансферази ("ChAT") культивованого спинного мозку; (2) аналіз поширення невритів культивованого гангліону задніх корінців спинного мозку ("DRG"); (3) аналіз активності ChAT культивованих нейронів базального переднього мозку ("BFN"). Інгибування пов'язаної із запаленням реакції можна встановити із застосуванням аналізу mPHK індоламін-2,3-діоксигенази ("IDO"). Інгибування пов'язаних із ростом клітин гіперпроліферативних станів можна визначити вимірюванням росту цікавлячих клітинних ліній, таких як лінія AT2 у випадку раку простати. Інгибування програмованої розвитком загибелі рухових нейронів можна аналізувати *in ovo* із застосуванням соматичних рухових нейронів ембріональних курчат, причому такі клітини зазнають природної загибелі, яка має місце, в ембріональні дні між 6 і 10, і аналізом інгибування такої, природної загибелі клітин, що має місце, опосередкованої описаною тут сполукою.

Інгибування ферментативної активності сполуками даного винаходу можна визначити із застосуванням, наприклад, наступних аналізів.

Аналізу інгибування VEGFR,  
аналізу інгибування MLK,  
аналізу інгибування активності PKC,  
аналізу інгибування активності тирозинкінази trkA,

аналіз інгибування Tie-2,  
аналізу інгибування CDK1-6,  
аналіз інгибування NGF-стимульованого фосфорилювання trk в препараті цілих клітин,

аналіз інгибування рецептора фактора росту, що походить з тромбоцитів (PDGFR).

Опис аналізів, які можна застосовувати в зв'язку з даним винаходом, представлений нижче. Вони не призначені для обмеження об'єму опису, а також вони не повинні тлумачитися, як обмежуючі об'єм описи.

Інгибування активності тирозинкінази trkA

Вибрані сполуки даного винаходу випробовували на їх здатність інгибувати кіназну активність цитоплазматичного домену експресованої бакуловірусами trkA людини із застосуванням заснованого на ELISA аналізу, як попередньо описано [Angeles et al., Anal. Biochem. 236: 49-55, 1996]. Коротко, 96-ямковий титраційний мікропланшет покривали розчином субстрату (злитий білок рекомбінантна фосфоліпаза C- $\gamma$ 1 людини/глутатіон-8-трансфераза [Rotin et al., EMBO J., 11: 559-567, 1992]). Дослідження з інгибування проводили в 100мкл сумішах для аналізу, які містять 50mM Hepes, pH 7,4, 40mM АТФ, 10mM MnCl<sub>2</sub>, 0,1% BSA, 2% ДМСО і різні концентрації інгібітору. Реакцію ініціювали додаванням кінази trkA і давали можливість їй проходити протягом 15 хвилин при 37°C. Потім додавали антитіло до фосфотирозину (UBI) з подальшим додаванням повторного, кон'югованого з ферментом антитіла, міченого лужною фосфатазою козячого антимишачого IgG (Bio-Rad). Активність зв'язаного ферменту вимірювали за допомогою системи ампліфікованого детектування (Gibco-BRL). Дані інгибування аналізували із застосуванням рівняння сигмоїдальної залежності доза-реакція у відповідь (варіабельний нахил) в GraphPad Prism. Концентрацію, яка приводила до 50% інгибування активності кінази, позначають "IC<sub>50</sub>".

Інгибування кіназної активності рецептора фактора васкулярного ендотеліального росту

Вибрані сполуки даного винаходу досліджували на їх інгибуючі впливи на кіназну активність експресованого бакуловірусом кіназного домену рецептора VEGF (flk-1, KDR, VEGFR2 людини) із застосуванням методики, описаної для описаного вище аналізу ELISA кінази trkA. Реакційну суміш для визначення активності кінази, що складається з 50mM Hepes, pH 7,4, 40mM АТФ, 10mM MnCl<sub>2</sub>, 0,1% BSA, 2% ДМСО і різних концентрацій інгібітору, переносили в планшети, покриті PLC- $\gamma$ /GST. Додавали кіназу VEGFR і давали можливість реакції проходити протягом 15 хвилин при 37°C. Детектування фосфорилюваного продукту виконували додаванням антитіла проти фосфотирозину (UBI). Повторне кон'югуване з ферментом антитіло доставляли для захоплення комплексу антитіло-фосфорилюваний PLC- $\gamma$ /GST. Активність зв'язаного ферменту вимірювали за допомогою системи ампліфікованого детектування (Gibco-BRL). Дані інгибування аналізували із застосуванням рівняння сигмоїдального відношення доза-реакція у відповідь (варіабельний нахил) в GraphPad Prism.

Інгибування активності кінази-1 змішаної лінії диференціювання

Кіназну активність MLK1 аналізували із застосуванням формату «в планшети» Millipore Multiscreen TCA, як описано для протеїнкінази C [Pitt & Lee, J. Biomol. Screening, 1:47-51, 1996]. Ко-

ротко, кожна 50-мкл суміш для аналізу містила 20мМ HEPES, pH 7,0, 1мМ EGTA, 10мМ MgCl<sub>2</sub>, 1мМ DTT, 25мМ  $\gamma$ -гліцерофосфат, 60мкМ АТФ, 0,25мкМ [ $\gamma$ -<sup>32</sup>P]АТФ, 0,1% BSA, 500мкг/мл основного мієлінового білка (UBI # 13-104), 2% ДМСО, 1мкМ випробовуваної сполуки і 1мкг/мл бакуловірусного GST-MLK1<sub>KD</sub>. Зразки інкубували протягом 15хв. при 37°C. Реакцію зупиняли додаванням охолодженої льодом 50% TCA і білкам давали можливість осідати протягом 30хв. при 4°C. Планшети потім промивали охолодженою льодом 25% TCA. Додавали коктейль Supermix для сцинтилярного підрахунку і планшетами давали можливість прийти в рівновагу протягом 1-2 годин перед підрахунком із застосуванням сцинтилярного лічильника Wallace MicroBeta 1450 PLUS.

Аналіз кінази, що несе подвійну лейцинову «застібку-блискавку»

Сполуки випробовували на їх здатність інгібувати кіназу активність рекомбінантної бакуловірусної DLK людини, що містить домен кінази і лейцинову «застібку-блискавку». Активність вимірювали в 384-ямкових планшетах FluoroNunc (Cat # 460372) із застосуванням свідчення флуоресценції з часовим розділенням (PerkinElmer Application Note 1234-968). Планшети покривали 30мкл білкового субстрату MKK7 [Merritt et al. 1999] при концентрації 20мкг/мл в Tris-забуференому сольовому розчині (TBS). Кожний 30мкл зразок для аналізу містив 20мМ MOPS (pH 7,2), 15мМ MgCl<sub>2</sub>, 0,1мМ Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>, 1мМ DTT, 5мМ EGTA, 25мМ  $\beta$ -гліцерофосфат, 0,1% BSA, 100мкМ АТФ і 2,5% ДМСО. Реакції ініціювали додаванням 10нг/мл GST-hDLK<sub>KD/LZ</sub>. Для визначення IC<sub>50</sub> для кожної сполуки будували 10-точкову криву залежності доза-відповідь. Планшети інкубували при 37°C протягом 30 хвилин і реакції зупиняли додаванням 100мМ EDTA. Продукт детектували із застосуванням міченого європієм антитіла проти фосфотреоніну (Wallac №AD0093; розбавлений 1:100000 в 3% BSA/TBS). Після захоплення протягом ночі при 4°C додавали 50мкл розчин посилення (Wallac №1244-105) і вміст планшета обережно збовтували протягом 5хв. Флуоресценцію розчину, що утворився, потім вимірювали із застосуванням способу флуоресценції з часовим розділенням (TRF) в планшет-рідері з багатьма мітками (Victor2 Model №1420-018 або Envision Model №2100). Дані інгібування аналізували із застосуванням GraphPad PRISM. [Див. також Merritt, S.E., Mata, M., Nihalani, D., Zhu, C., Hu, X., and Holzman, L.B. (1999)]. Кіназу DLK змішаної лінії диференціювання застосовує MKK7 і не застосовує MKK4 як субстрат. [J. Biol. Chem. 274, 10195-10202].

Аналіз тирозинкінази Tie-2

Сполуки випробовували на їх здатність інгібувати кіназу активність цитоплазматичного домену рекомбінантного бакуловірусного His<sub>6</sub>-Tie2 людини із застосуванням модифікації ELISA, описаного для trkA [Angeles et al., 1996]. Планшет формату з 384 ямками застосовували для однокоткового скринінгу, тоді як визначення IC<sub>50</sub> проводили на 96-ямкових планшетах. Для однокоткового скринінгу кожний 384-ямковий планшет зі штриховим кодом Costar High Binding (Cat №3703) покривали 50мкл/лунку 10мкг/мл розчину субстрату [рекомбі-

нантний GST-PLC- $\gamma$  людини; Rotin et al., 1992] в Tris-забуференому сольовому розчині (TBS). Активність Tie2 вимірювали в 50-мкл сумішах для аналізу, які містять 50мМ HEPES (pH 7,2), 40мкМ АТФ, 10мМ MnCl<sub>2</sub>, 2,5% ДМСО, 0,05% BSA і 200нг/мл і 200нг/мл His<sub>6</sub>-Tie2<sub>CD</sub>. Для визначень IC<sub>50</sub> аналізу проводили, як описано вище, але в 96-ямкових планшетах Costar High Binding (Cat №3703) і з подвоєними об'ємами. 10-точкову криву залежності доза-реакція у відповідь будували для кожної сполуки. Реакції з кіназою давали можливість проходити при 37°C протягом 20 хвилин. Антитіло для детекції, антифосфотирозин (PT66)-антитіло Ni-Eu (Wallac №AD0041) додавали при розведенні 1:2000 в буфері для блокування [3% BSA в TBS з 0,05% твіну-20 (TBST)]. Після інкубації 1 годину при 37°C додавали 50мкл розчину посилення (Wallac №1244-105) і планшет обережно струшували. Флуоресценцію розчину, що утворився, потім вимірювали із застосуванням способу флуоресценції з часовим розділенням (TRF) в планшет-рідері з багатьма мітками (Victor2 Model №1420-018 або Envision Model №2100). Дані інгібування аналізували із застосуванням Activity Base і криві IC<sub>50</sub> будували із застосуванням XLFit. Цитовані посилання є наступними.

1. Angeles, T.S., Steffler, C., Bartlett, B.A., Hudkins, R.L., Stephens, R.M., Kaplan, D.R., and Dionne, C.A. (1996) Enzyme-linked immunosorbent assay for trkA tyrosine kinase activity. Anal. Biochem. 236, 49-55.

2. Rotin, D., Margolis, B., Mohammadi, M., Daly, R.J., Daum, G., Li, N., Fischer, E.H., Burgess, W.H., Ullrich, A., Schlessinger, J. (1992) SH2 domains prevent tyrosine dephosphorylation of the EGF receptor: identification of Tyr992 as the high-affinity binding site for SH2 domains of phospholipase C- $\gamma$ . EMBOJ. 11, 559-567.

Доза і препарат

Для терапевтичних цілей сполуки даного винаходу можна водити будь-яким способом, який приводить до контактування активного агента з місцями дії агента в організмі суб'єкта. Сполуки можна вводити будь-яким загальноприйнятим способом, прийнятим для застосування у випадку фармацевтичних агентів, або у вигляді індивідуальних терапевтичних агентів, або в комбінації з іншими терапевтичними агентами, такими як, наприклад, анагетіки. Сполуки даного винаходу вводять, переважно, в терапевтично ефективних кількостях для лікування захворювань і порушень, описаних тут, суб'єкту, потребуючому цього.

Терапевтично ефективна кількість може легко визначити обслуговуючий хворого діагност, фахівець в даній галузі, із застосуванням загальноприйнятих методик. Ефективна доза може варіювати в залежності від ряду факторів, які включають в себе тип і ступінь розвитку захворювання або порушення, загальний стан здоров'я конкретного пацієнта, відносну біологічну ефективність вибраної сполуки, препарат активного агента з придатними ексципієнтами і шлях введення. У типовому випадку сполуки вводять при більш низьких рівнях доз з поступовим підвищенням дози до досягнення необхідної дії.

Звичайні діапазони доз складають від приблизно 0,01мг/кг до приблизно 100мг/кг маси тіла на день з переважною дозою від приблизно 0,01мг/кг до 10мг/кг маси тіла на день. Переважна добова доза для дорослих людей включає в себе приблизно 25, 50, 100 і 200мг і еквівалентну дозу для дитини. Сполуки можна вводити в одній або декількох стандартних лікарських формах. Стандартна доза складає від приблизно 1 до приблизно 500мг, її вводять один-чотири рази на день, переважно від приблизно 10мг до приблизно 300мг, таку дозу вводять два рази на день. У альтернативному способі опису ефективної дози пероральною стандартною дозою є доза, яка необхідна для досягнення рівня сполуки в сироватці крові суб'єкта приблизно 0,05-20мкг/мл, переважно приблизно 1-20мкг/мл.

Сполуки даного винаходу можна виготовити в формі фармацевтичних композицій змішуванням з одним або декількома фармацевтично прийнятними ексципієнтами. Ексципієнти вибирають на основі вибору шляху введення і стандартної фармацевтичної практики, як описано, [наприклад, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20<sup>th</sup> ed.; Gennaro, A. R., Ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2000]. Сполуки можна виготовити для регулювання і/або сповільнення вивільнення активного інгредієнта(ів), як в препаратах з швидким розчиненням, модифікованим вивільненням або безперервним вивільненням. У таких композиціях з регульованим вивільненням або тривалим вивільненням можна застосовувати, наприклад, біосумісні, біорозкладавані лактидні полімери, співполімери лактид/гліколід, співполімери поліоксіетилен-поліоксіпропілен або інші тверді або напівтверді полімерні матриці, відомі в даній галузі.

Композиції можна одержати для введення пероральним способом; парентеральним способом, що включає в себе внутрішньовенні, внутрішньом'язові і підшкірні шляхи; місцевим або черезшкірним способом; способом через слизову оболонку, що включає в себе введення через ректальні, вагінальні, сублінгвальні і трансбукальні шляхи; офтальмічним способом або способом інгаляції. Композиції, переважно, одержують для перорального введення, особливо в формі таблеток, капсул або сиропів; для парентерального введення, особливо, в формі рідких розчинів, суспензій або емульсій; для інтраназального введення, особливо, в формі порошків, крапель для носа або аерозолів; або для місцевого введення, таких як креми, мазі, розчини, суспензії, аерозолі, порошки і тому подібне.

Для перорального застосування таблетки, пілюлі, порошки, капсули, пастилки і тому подібне можуть містити один або декілька наступних компонентів: розріджувачі або наповнювачі, такі як крохмаль або целюлоза; зв'язуючі речовини, такі як мікрокристалічна целюлоза, желатин або полівінілпіролідони; дезінтегруючі агенти, такі як похідні крохмалю або целюлози; мастильні речовини, такі як тальк або стеарат магнію; ковзні агенти, такі як колоїдний діоксид кремнію; підсолоджувальні агенти, такі як сахароза або сахарин; або коригенти, такі як м'ятний або вишневий коригент. Капсули

можуть містити будь-який з вищеперелічених ексципієнтів і можуть додатково містити напівтвердий або рідкий носій, такий як поліетиленгліколь. Тверді пероральні лікарські форми можуть мати покриття з цукру, шелаку або ентérosоліюбильних агентів. Рідкі препарати можуть бути в формі водних або масляних суспензій, розчинів, емульсій, сиропів, еліксирів і т. д. або можуть бути представлені у вигляді сухого продукту для переутворення з водою або іншими придатними наповнювачами перед застосуванням. Такі рідкі препарати можуть містити загальноприйнятні добавки, такі як поверхнево-активні речовини, суспендуючі агенти, емульгуючі агенти, розріджувачі, підсолоджувальні речовини і коригенти, барвники і консерванти.

Композиції можна також вводити парентерально. Фармацевтичні форми, прийнятні для ін'єктованого застосування, включають в себе, наприклад, стерильні водні розчини або суспензії. Водні носії включають в себе суміші спиртів і води, що містять буфер середовища і тому подібне. Неводні розчинники включають в себе спирти і гліколи, такі як етанол і поліетиленгліколи; масла, такі як рослинні олії; жирні кислоти і ефіри жирних кислот і тому подібне. Можуть бути додані інші компоненти, в тому числі поверхнево-активні речовини, такі як гідроксипропілцелюлоза; ізотонічні агенти, такі як хлорид натрію; рідкі і поживні доповнювані агенти; електролітні доповнювані агенти; агенти, які регулюють вивільнення активних сполук, такі як моностеарат алюмінію, і різні співполімери; антибактеріальні агенти, такі як хлорбутанол або фенол; буфери і тому подібне. Парентеральні препарати можуть бути укладені в ампули, шприци одноразового застосування або пляшечки для декількох доз. Інші потенційно застосовні парентеральні системи доставки для активних сполук включають в себе частинки співполімеру етиленвінілацетат, осмотичні насоси, системи для інфузії і ліпосоми, що імплантуються.

Інші можливі засоби введення включають препарати для інгаляції, які включають в себе такі засоби, як сухий порошок, аерозоль або краплі. Вони можуть бути водними розчинами, що містять, наприклад, поліоксіетилен-9-лауриловий простий ефір, глікохолат і деоксихолат, або масляними розчинами для введення в формі крапель для носа, або гелями, які застосовують інтраназально. Препарати для місцевого застосування знаходяться в формі мазі, крему або гелю. Ці форми звичайно включають в себе носій, такий як вазелін, ланолін, стеариловий спирт, поліетиленгліколи або їх комбінації і або емульгуючий агент, такий як лаурилсульфат натрію або гелеутворювальний агент, такий як трагакант. Препарати, придатні для трансдермального введення, можуть бути представлені у вигляді дискретних пластрів, як в системі резервуара або мікрорезервуарів, липкої системи з регульованою дифузійною або системи типу дисперсії в матриці. Препарати для трансбукального введення включають в себе, наприклад, коржіки або пастилки і можуть також включати в себе основу для надання смаку або запаху, таку як сахарозу або аравійську камедь, і інші ексципієнти, такі як глікохолат. Препарати, придатні для ректального введення, переважно, представлені у ви-

гляді супозиторіїв з уніфікованою дозою і носієм на основі твердої речовини, такої як масло какао, і можуть включати в себе саліцилат.

Як повинно бути зрозуміло фахівцям в даній галузі, в світлі наведеного вище опису можливі численні модифікації і варіанти даного винаходу.

Отже, зрозуміло, що в об'ємі прикладеної формули винаходу винахід можна застосовувати на практиці інакше, ніж конкретно тут описано, і передбачається, що об'єм винаходу включає в себе всі такі зміни.