



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **84010** (13) **C2**(51) **МПК (2006)****A61P 35/00****C07D 239/88** (2006.01)**C07D 239/93** (2006.01)**C07D 239/94** (2006.01)**C07D 498/08** (2006.01)МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ**ОПИС**  
**ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД****(54) МАКРОЦИКЛІЧНІ ПОХІДНІ ХІАЗОЛІНУ ЯК АНТИПРОЛІФЕРАТИВНІ АГЕНТИ**

1

2

(21) a200510181

(22) 25.05.2004

(24) 10.09.2008

(86) PCT/EP2004/005621, 25.05.2004

(31) PCT/EP03/05723

(32) 27.05.2003

(33) EP

(31) PCT/EP03/10266

(32) 15.09.2003

(33) EP

(31) PCT/EP03/51061

(32) 18.12.2003

(33) EP

(46) 10.09.2008, Бюл.№ 17, 2008 р.

(72) ФРЕЙНЕ ЕДДІ ЖАН ЕДГАР, ВЕ/ВЕ, ПЕРЕРА  
ТІМОТІ П'ЄТРО СУРЕН, GB/ВЕ, БУЙНСТЕРС ПЕ-  
ТЕР ЯКОБУС ЙОХАННЕС АНТОНІУС, NL/NL, ВІ-  
ЛЛЕМС МАРК, ВЕ/ВЕ, ДІЛС ГАСТОН СТАНІСЛАС  
МАРСЕЛЛА, ВЕ/ВЕ, ЕМБРЕХТС ВЕРНЕР КОНС-  
ТАНТ ЙОХАН, ВЕ/ВЕ, ТЕН ХОЛЬТЕ ПІТЕР,  
NL/ВЕ, ШУЛЬЦ-ФАДЕМРЕХТ КАРСТЕН, DE/IT,  
РОМБУТС ФРЕДЕРІК ЯН РІТА, ВЕ/ВЕ  
(73) ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В.

(56) WO 96/33980 A 31.10.1996

WO 96/09294 A 28.03.1996

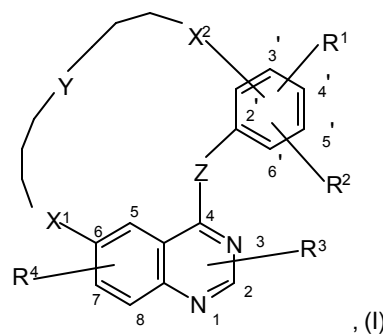
GB 1 542 514 A 21.03.1979

GB 1 465 451 A 23.02.1977

GB 807 899 A 21.01.1959

FURUTA K ET AL: "Molecular Design of Glutathione-  
derived Biochemical Probes targeting the GS-X  
Pump" TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE  
PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 55, no. 24, 11  
June 1999 (1999-06-11), pages 7529-7540,  
XP004167533 ISSN: 0040-4020KAWATO H C ET AL.: "Novel peptidomimetics of the  
antifungal cyclic peptide Rhodopeptin: synthesis of  
mimetics and their antifungal activity" ORGANIC  
LETTERS., vol. 3, no. 22, 2001, pages 3451-3454,  
XP002300247 USACS, WASHINGTON, DC  
DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE  
FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN,  
DE; 2001, XP002300248 Database accession no.  
6269642 (CNR) & RUSSIAN JOURNAL OFORGANIC CHEMISTRY., vol. 36, no. 5, 2000, pages  
674-678, USCONSULTANTS BUREAU  
DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE  
FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN,  
DE; 2000, XP002300249 Database accession no.  
6164062 (CNR) & JOURNAL OF THE CHEMICAL  
SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1., no. 15,  
1998, pages 2331-2340, GBCHEMICAL SOCIETY.  
LETCHWORTHDATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE  
FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN,  
DE; 1994, XP002300250 Database accession no.  
160121 (CNR) & JOURNAL OF THE CHEMICAL  
SOCIETY., 1961, pages 1863-1879, GBCHEMICAL  
SOCIETY. LETCHWORTH

(57) 1. Сполука формули

її N-оксидні форми, фармацевтично прийнятні  
адитивні солі та стереохімічно ізомерні форми, в  
якихZ являє собою O, CH<sub>2</sub>, NH або S; зокрема Z  
являє собою NH;Y являє собою -C<sub>3-9</sub>алкіл-, -C<sub>3-9</sub>алкеніл-, -C<sub>3-9</sub>  
алкініл-, -C<sub>3-7</sub>алкіл-CO-NH-, необов'язково заміще-  
ний аміно, моно- або ді(C<sub>1-4</sub>алкіл)аміно або  
C<sub>1-4</sub>алкілоксикарбоніламіно-, -C<sub>3-7</sub>алкеніл-CO-NH-,  
необов'язково заміщений аміно, моно- або  
ді(C<sub>1-4</sub>алкіл)аміно або  
C<sub>1-4</sub>алкілоксикарбоніламіно-, -C<sub>3-7</sub>алкініл-CO-NH-,  
необов'язково заміщений аміно, моно- або  
ді(C<sub>1-4</sub>алкіл)аміно або C<sub>1-4</sub>алкілоксикарбоніламіно-,  
-C<sub>1-5</sub>алкілоксид-C<sub>1-5</sub>алкіл-, -C<sub>1-5</sub>алкіл-NR<sup>13</sup>-C<sub>1-5</sub>алкіл-,(13) **C2**(11) **84010**(19) **UA**

-C<sub>1-5</sub>алкіл-NR<sup>14</sup>-CO-C<sub>1-5</sub>алкіл-, -C<sub>1-5</sub>алкіл-CO-NR<sup>15</sup>-C<sub>1-5</sub>алкіл-, -C<sub>1-6</sub>алкіл-CO-NH-, -C<sub>1-6</sub>алкіл-NH-CO-, -C<sub>1-3</sub>алкіл-NH-CS-He<sup>20</sup>-, -C<sub>1-3</sub>алкіл-NH-CO-He<sup>20</sup>-, C<sub>1-2</sub>алкіл-CO-He<sup>21</sup>-CO-, -He<sup>22</sup>-CH<sub>2</sub>-CO-NH-C<sub>1-3</sub>алкіл-, -CO-NH-C<sub>1-6</sub>алкіл-, -NH-CO-C<sub>1-6</sub>алкіл-, -CO-C<sub>1-7</sub>алкіл-, -C<sub>1-7</sub>алкіл-CO-, -C<sub>1-6</sub>алкіл-CO-C<sub>1-6</sub>алкіл-, -C<sub>1-2</sub>алкіл-NH-CO-CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>-NH-, -C<sub>1-2</sub>алкіл-CO-NH-CR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>-CO-, -C<sub>1-2</sub>алкіл-CO-NR<sup>20</sup>-C<sub>1-3</sub>алкіл-CO-, -C<sub>1-2</sub>алкіл-NR<sup>21</sup>-CH<sub>2</sub>-CO-NH-C<sub>1-3</sub>алкіл- або -NR<sup>22</sup>-CO-C<sub>1-3</sub>алкіл-NH-;

X<sup>1</sup> являє собою прямий зв'язок, O, -O-C<sub>1-2</sub>алкіл-, CO, -CO-C<sub>1-2</sub>алкіл-, NR<sup>11</sup>-, -NR<sup>11</sup>-C<sub>1-2</sub>алкіл-, -CH<sub>2</sub>-, -O-N=CH- або -C<sub>1-2</sub>алкіл-;

X<sup>2</sup> являє собою прямий зв'язок, O, -O-C<sub>1-2</sub>алкіл-, CO, -CO-C<sub>1-2</sub>алкіл-, NR<sup>12</sup>-, -NR<sup>12</sup>-C<sub>1-2</sub>алкіл-, -CH<sub>2</sub>-, -O-N=CH- або -C<sub>1-2</sub>алкіл-;

R<sup>1</sup> являє собою гало;

R<sup>2</sup> являє собою водень, ціано, гало, гідрокси, гідроксикарбоніл-, He<sup>16</sup>-карбоніл-, C<sub>1-4</sub>алкілоксикарбоніл-, C<sub>1-4</sub>алкілкарбоніл-, амінокарбоніл-, моно- або ді(C<sub>1-4</sub>алкіл)амінокарбоніл-, He<sup>1</sup>, форміл, C<sub>1-4</sub>алкіл-, C<sub>2-6</sub>алкініл-, C<sub>3-6</sub>циклоалкіл-, C<sub>3-6</sub>циклоалкілокси-, C<sub>1-6</sub>алкокси-, Ar<sup>5</sup>, Ar<sup>1</sup>-окси-, дигідроксиборан, C<sub>1-6</sub>алкокси-, заміщений галогеном, C<sub>1-4</sub>алкіл, заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гало, гідрокси або NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>1-4</sub>алкілкарбоніл-, де зазначений C<sub>1-4</sub>алкіл необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси або C<sub>1-4</sub>алкілокси-;

R<sup>3</sup> являє собою водень, C<sub>1-4</sub>алкіл або C<sub>1-4</sub>алкіл, заміщений одним або більше замісниками, вибраними з гало, C<sub>1-4</sub>алкілокси-, аміно-, моно- або ді(C<sub>1-4</sub>алкіл)аміно-, C<sub>1-4</sub>алкілсульфонілу- або фенілу;

R<sup>4</sup> являє собою водень, гідрокси, Ar<sup>3</sup>-окси, Ar<sup>4</sup>-C<sub>1-4</sub>алкілокси-, C<sub>1-4</sub>алкілокси-, C<sub>2-4</sub>алкенілокси-, необов'язково заміщений He<sup>12</sup>, або R<sup>4</sup> являє собою C<sub>1-4</sub>алкілокси, заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з C<sub>1-4</sub>алкілокси-, гідрокси, гало, He<sup>2</sup>-, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>-, карбонілу-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> або He<sup>3</sup>-карбонілу-;

R<sup>5</sup> та R<sup>6</sup> кожен незалежно вибраний з водню або C<sub>1-4</sub>алкілу;

R<sup>7</sup> та R<sup>8</sup> кожен незалежно вибраний з водню, C<sub>1-4</sub>алкілу, He<sup>8</sup>, аміносальфонілу-, моно- або ді(C<sub>1-4</sub>алкіл)аміносальфонілу-, гідроксі-C<sub>1-4</sub>алкілу-, C<sub>1-4</sub>алкілокси-C<sub>1-4</sub>алкілу-, гідроксикарбоніл-C<sub>1-4</sub>алкілу-, C<sub>3-6</sub>циклоалкілу, He<sup>9</sup>-карбоніл-C<sub>1-4</sub>алкілу-, He<sup>10</sup>-карбонілу-, полігідроксі-C<sub>1-4</sub>алкілу-, He<sup>11</sup>-C<sub>1-4</sub>алкілу- або Ar<sup>2</sup>-C<sub>1-4</sub>алкілу-;

R<sup>9</sup> та R<sup>10</sup> кожен незалежно вибраний з водню, C<sub>1-4</sub>алкілу, C<sub>3-6</sub>циклоалкілу, He<sup>4</sup>, гідроксі-C<sub>1-4</sub>алкілу-, C<sub>1-4</sub>алкілокси-C<sub>1-4</sub>алкілу- або полігідроксі-C<sub>1-4</sub>алкілу-;

R<sup>11</sup> являє собою водень, C<sub>1-4</sub>алкіл, He<sup>5</sup>, He<sup>6</sup>-C<sub>1-4</sub>алкіл-, C<sub>2-4</sub>алкенілкарбоніл-, необов'язково заміщений He<sup>7</sup>-C<sub>1-4</sub>алкіламінокарбонілом-, C<sub>2-4</sub>алкенілсульфонілом-, C<sub>1-4</sub>алкілокси-C<sub>1-4</sub>алкілом-, або феніл, необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з водню, гідрокси, аміно або C<sub>1-4</sub>алкілокси-;

R<sup>12</sup> являє собою водень, C<sub>1-4</sub>алкіл, C<sub>1-4</sub>алкіл-оксикарбоніл-, He<sup>17</sup>-C<sub>1-4</sub>алкіл-, феніл-C<sub>1-4</sub>алкіл-

оксикарбоніл-, He<sup>17</sup>, C<sub>2-4</sub>алкенілкарбоніл-, необов'язково заміщений He<sup>19</sup>-C<sub>1-4</sub>алкіл-амінокарбонілом-, C<sub>2-4</sub>алкенілсульфонілом-, C<sub>1-4</sub>алкілокси-C<sub>1-4</sub>алкілом-, або

R<sup>12</sup> являє собою феніл, необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з водню, гідрокси, аміно або C<sub>1-4</sub>алкілокси-;

R<sup>13</sup> являє собою водень, C<sub>1-4</sub>алкіл, He<sup>13</sup>, He<sup>14</sup>-C<sub>1-4</sub>алкіл- або феніл, необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з водню, гідрокси, аміно або C<sub>1-4</sub>алкілокси-;

R<sup>14</sup> та R<sup>15</sup> кожен незалежно вибраний з водню, C<sub>1-4</sub>алкілу, He<sup>15</sup>-C<sub>1-4</sub>алкілу- або C<sub>1-4</sub>алкілокси-C<sub>1-4</sub>алкілу-;

R<sup>16</sup> та R<sup>17</sup> кожен незалежно являє собою водень або C<sub>1-4</sub>алкіл, необов'язково заміщений фенілом, індолілом, метилсульфідом, гідрокси, тіолом, гідроксифенілом, амінокарбонілом, гідроксикарбонілом, аміном, імідазолілом або гуанідином;

R<sup>18</sup> та R<sup>19</sup> кожен незалежно являє собою водень або C<sub>1-4</sub>алкіл, необов'язково заміщений фенілом, індолілом, метилсульфідом, гідрокси, тіолом, гідроксифенілом, амінокарбонілом, гідроксикарбонілом, аміном, імідазолілом або гуанідином;

R<sup>20</sup> та R<sup>22</sup> кожен незалежно являє собою водень або C<sub>1-4</sub>алкіл, необов'язково заміщений гідрокси або C<sub>1-4</sub>алкілокси-;

R<sup>21</sup> являє собою водень, C<sub>1-4</sub>алкіл, He<sup>23</sup>-C<sub>1-4</sub>алкілкарбоніл-, або

R<sup>21</sup> являє собою моно- або ді(C<sub>1-4</sub>алкіл)аміно-C<sub>1-4</sub>алкілкарбоніл-, необов'язково заміщений гідрокси, піримідинілом, диметиламіном або C<sub>1-4</sub>алкілокси-;

He<sup>1</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з піперидинілу, морфолінілу, піперазинілу, фуранілу, піразолілу, діоксоланілу, тіазолілу, оксазолілу, імідазолілу, ізоксазолілу, оксадіазолілу, піридинілу або піролідинілу, де зазначений He<sup>1</sup> необов'язково заміщений аміно, C<sub>1-4</sub>алкілом, гідроксі-C<sub>1-4</sub>алкілом-, фенілом, феніл-C<sub>1-4</sub>алкілом-, C<sub>1-4</sub>алкілокси-C<sub>1-4</sub>алкіл-, моно- або ді(C<sub>1-4</sub>алкіл)аміно- або амінокарбонілом-;

He<sup>2</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піперазинілу, піперидинілу, піролідинілу, тіоморфолінілу або дитанілу, де зазначений He<sup>2</sup> необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси, гало, аміно, C<sub>1-4</sub>алкілу-, гідроксі-C<sub>1-4</sub>алкілу-, C<sub>1-4</sub>алкілокси-C<sub>1-4</sub>алкілу-, гідроксі-C<sub>1-4</sub>алкілокси-C<sub>1-4</sub>алкілу-, моно- або ді(C<sub>1-4</sub>алкіл)аміно-, моно- або ді(C<sub>1-4</sub>алкіл)аміно-C<sub>1-4</sub>алкілу-, аміно-C<sub>1-4</sub>алкілу-, моно- або ді(C<sub>1-4</sub>алкіл)аміносальфонілу-, аміносальфонілу-;

He<sup>3</sup>, He<sup>4</sup> та He<sup>8</sup> кожен незалежно являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піперазинілу, піперидинілу, фуранілу, піразолілу, діоксоланілу, тіазолілу, оксазолілу, імідазолілу, ізоксазолілу, оксадіазолілу, піридинілу або піролідинілу, де зазначені He<sup>3</sup>, He<sup>4</sup> або He<sup>8</sup> необов'язково заміщені одним або, де можливо, двома або

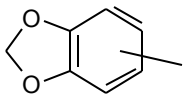
більше замісниками, вибраними з гідрокси-, аміно-, С<sub>1-4</sub>алкілу-, С<sub>3-6</sub>циклоалкіл-С<sub>1-4</sub>алкілу-, аміносультфонілу-, моно- або ді(С<sub>1-4</sub>алкіл)аміносультфонілу або аміно-С<sub>1-4</sub>алкілу-;

Het<sup>5</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з піролідинілу або піперидинілу, необов'язково заміщеного одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з С<sub>1-4</sub>алкілу-, С<sub>3-6</sub>циклоалкілу-, гідроксі-С<sub>1-4</sub>алкілу-, С<sub>1-4</sub>алкілокси-С<sub>1-4</sub>алкілу або полігідроксі-С<sub>1-4</sub>алкілу-;

Het<sup>6</sup> та Het<sup>7</sup> кожен незалежно являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піролідинілу, піперазинілу або піперидинілу, необов'язково заміщеного одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з С<sub>1-4</sub>алкілу-, С<sub>3-6</sub>циклоалкілу-, гідроксі-С<sub>1-4</sub>алкілу-, С<sub>1-4</sub>алкілокси-С<sub>1-4</sub>алкілу або полігідроксі-С<sub>1-4</sub>алкілу-;

Het<sup>9</sup> та Het<sup>10</sup> кожен незалежно являє собою гетероцикл, вибраний з фуранілу, піперидинілу, морфолінілу, піперазинілу, піразолілу, діоксоланілу, тiazолілу, оксазолілу, імідазолілу, ізоксазолілу, оксадіазолілу, піридинілу або піролідинілу, де зазначений Het<sup>9</sup> або Het<sup>10</sup> необов'язково заміщені С<sub>1-4</sub>алкілом-, С<sub>3-6</sub>циклоалкіл-С<sub>1-4</sub>алкілом- або аміно-С<sub>1-4</sub>алкілом-;

Het<sup>11</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з ін-



долілу або

Het<sup>12</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піперазинілу, піперидинілу, піролідинілу, тіоморфолінілу або дитіанілу, де зазначений Het<sup>12</sup> необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси-, гало-, аміно-, С<sub>1-4</sub>алкілу-, гідроксі-С<sub>1-4</sub>алкілу-, С<sub>1-4</sub>алкілокси-С<sub>1-4</sub>алкілу-, гідроксі-С<sub>1-4</sub>алкілокси-С<sub>1-4</sub>алкілу-, моно- або ді(С<sub>1-4</sub>алкіл)аміно- або моно- або ді(С<sub>1-4</sub>алкіл)аміно-С<sub>1-4</sub>алкілу-;

Het<sup>13</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з піролідинілу або піперидинілу, необов'язково заміщеного одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з С<sub>1-4</sub>алкілу-, С<sub>3-6</sub>циклоалкілу-, гідроксі-С<sub>1-4</sub>алкілу-, С<sub>1-4</sub>алкілокси-С<sub>1-4</sub>алкілу або полігідроксі-С<sub>1-4</sub>алкілу-;

Het<sup>14</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піролідинілу, піперазинілу або піперидинілу, необов'язково заміщеного одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з С<sub>1-4</sub>алкілу-, С<sub>3-6</sub>циклоалкілу-, гідроксі-С<sub>1-4</sub>алкілу-, С<sub>1-4</sub>алкілокси-С<sub>1-4</sub>алкілу або полігідроксі-С<sub>1-4</sub>алкілу-;

Het<sup>15</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піролідинілу, піперазинілу або піперидинілу, необов'язково заміщеного одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з С<sub>1-4</sub>алкілу-, С<sub>3-6</sub>циклоалкілу-, гідроксі-С<sub>1-4</sub>алкілу-, С<sub>1-4</sub>алкілокси-С<sub>1-4</sub>алкілу або полігідроксі-С<sub>1-4</sub>алкілу-;

Het<sup>16</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піролідинілу, піперазинілу, 1,3,2-діоксаборолану або піперидинілу, де зазначений гетероцикл необов'язково заміщений одним або

більше замісниками, вибраними з С<sub>1-4</sub>алкілу-, та

Het<sup>17</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з піролідинілу або піперидинілу, необов'язково заміщеного одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з С<sub>1-4</sub>алкілу-, С<sub>3-6</sub>циклоалкілу-, гідроксі-С<sub>1-4</sub>алкілу-, С<sub>1-4</sub>алкілокси-С<sub>1-4</sub>алкілу або полігідроксі-С<sub>1-4</sub>алкілу-;

Het<sup>18</sup> та Het<sup>19</sup> кожен незалежно являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піролідинілу, піперазинілу або піперидинілу, необов'язково заміщеного одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з С<sub>1-4</sub>алкілу-, С<sub>3-6</sub>циклоалкілу-, гідроксі-С<sub>1-4</sub>алкілу-, С<sub>1-4</sub>алкілокси-С<sub>1-4</sub>алкілу або полігідроксі-С<sub>1-4</sub>алкілу-;

Het<sup>20</sup>, Het<sup>21</sup> та Het<sup>22</sup> кожен незалежно являє собою гетероцикл, вибраний з піролідинілу, 2-піролідинонілу, піперазинілу або піперидинілу, необов'язково заміщеного одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси-, С<sub>1-4</sub>алкілу-, гідроксі-С<sub>1-4</sub>алкілу- або полігідроксі-С<sub>1-4</sub>алкілу-;

Het<sup>23</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піролідинілу, піперазинілу або піперидинілу, необов'язково заміщеного одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з С<sub>1-4</sub>алкілу-, С<sub>3-6</sub>циклоалкілу-, гідроксі-С<sub>1-4</sub>алкілу-, С<sub>1-4</sub>алкілокси-С<sub>1-4</sub>алкілу або полігідроксі-С<sub>1-4</sub>алкілу-;

Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, Ar<sup>3</sup>, Ar<sup>4</sup> та Ar<sup>5</sup> кожен незалежно являє собою феніл, необов'язково заміщений ціано-, С<sub>1-4</sub>алкілсульфонілом-, С<sub>1-4</sub>алкілсульфоніламіно-, аміносультфоніламіно-, гідроксі-С<sub>1-4</sub>алкілом-, аміносультфонілом-, гідроксі-, С<sub>1-4</sub>алкілокси- або С<sub>1-4</sub>алкілом.

2. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що Z являє собою O, NH або S;

Y являє собою -С<sub>3-9</sub>алкіл-, -С<sub>3-9</sub>алкеніл-, -С<sub>1-5</sub>алкілокси-С<sub>1-5</sub>алкіл-, -С<sub>1-5</sub>алкіл-NR<sup>13</sup>-С<sub>1-5</sub>алкіл-, -С<sub>1-5</sub>алкіл-NR<sup>14</sup>-CO-С<sub>1-5</sub>алкіл-, -С<sub>1-5</sub>алкіл-CO-NR<sup>15</sup>-С<sub>1-5</sub>алкіл-, -С<sub>1-6</sub>алкіл-CO-NH-, -С<sub>1-6</sub>алкіл-NH-CO-, -CO-NH-С<sub>1-6</sub>алкіл-, -NH-CO-С<sub>1-6</sub>алкіл-, -CO-С<sub>1-7</sub>алкіл-, -С<sub>1-7</sub>алкіл-CO-, -С<sub>1-6</sub>алкіл-CO-С<sub>1-6</sub>алкіл-, -С<sub>1-2</sub>алкіл-NH-CO-CH<sub>2</sub>R<sup>16</sup>-NH-;

X<sup>1</sup> являє собою прямий зв'язок, O, -O-С<sub>1-2</sub>алкіл-, CO, -CO-С<sub>1-2</sub>алкіл-, NR<sup>11</sup>, -NR<sup>11</sup>-С<sub>1-2</sub>алкіл-, -CH<sub>2</sub>-, -O-N=CH- або -С<sub>1-2</sub>алкіл-;

X<sup>2</sup> являє собою прямий зв'язок, O, -O-С<sub>1-2</sub>алкіл-, CO, -CO-С<sub>1-2</sub>алкіл-, NR<sup>12</sup>, -NR<sup>12</sup>-С<sub>1-2</sub>алкіл-, -CH<sub>2</sub>-, -O-N=CH- або -С<sub>1-2</sub>алкіл-;

R<sup>1</sup> являє собою водень, ціано, гало, гідрокси, форміл, С<sub>1-6</sub>алкокси-, С<sub>1-6</sub>алкіл-,

С<sub>1-6</sub>алкокси-, заміщений гало, С<sub>1-4</sub>алкіл, заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси або гало;

R<sup>2</sup> являє собою водень, ціано, гало, гідрокси, гідроксикарбоніл-, Het<sup>16</sup>-карбоніл-, С<sub>1-4</sub>алкілоксикарбоніл-, С<sub>1-4</sub>алкілкарбоніл-, амінокарбоніл-, моно- або ді(С<sub>1-4</sub>алкіл)амінокарбоніл-, Het<sup>1</sup>, форміл, С<sub>1-4</sub>алкіл-, С<sub>2-6</sub>алкініл-,

С<sub>3-6</sub>циклоалкіл-, С<sub>3-6</sub>циклоалкілокси-, С<sub>1-6</sub>алкокси-, Ar<sup>3</sup>, Ar<sup>1</sup>-окси-, дигідроксиборан, С<sub>1-6</sub>алкокси-, заміщений галогеном, С<sub>1-4</sub>алкіл, заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гало, гідрокси або NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,

С<sub>1-4</sub>алкілкарбоніл-, де зазначений С<sub>1-4</sub>алкіл необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома

або більше замісниками, вибраними з гідрокси або С<sub>1-4</sub>алкілокси-;

R<sup>3</sup> являє собою водень, С<sub>1-4</sub>алкіл або С<sub>1-4</sub>алкіл, заміщений одним або більше замісниками, вибраними з гало, С<sub>1-4</sub>алкілокси-, аміно-, моно- або ді(С<sub>1-4</sub>алкіл)аміно-, С<sub>1-4</sub>алкілсульфонілу- або фенілу;

R<sup>4</sup> являє собою водень, гідрокси, Ar<sup>3</sup>-окси, Ar<sup>4</sup>-С<sub>1-4</sub>алкілокси-, С<sub>1-4</sub>алкілокси-, С<sub>2-4</sub>алкенілокси-, необов'язково заміщений Het<sup>12</sup>, або R<sup>4</sup> являє собою С<sub>1-4</sub>алкілокси, заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з С<sub>1-4</sub>алкілокси-, гідрокси, гало, Het<sup>2</sup>-, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>-, карбоніл-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> або Het<sup>3</sup>-карбонілу-;

R<sup>5</sup> та R<sup>6</sup> кожен незалежно вибраний з водню або С<sub>1-4</sub>алкілу;

R<sup>7</sup> та R<sup>8</sup> кожен незалежно вибраний з водню, С<sub>1-4</sub>алкілу, Het<sup>8</sup>, аміносурфону-, моно- або ді(С<sub>1-4</sub>алкіл)аміносурфону-, гідроксі-С<sub>1-4</sub>алкілу-, С<sub>1-4</sub>алкілокси-С<sub>1-4</sub>алкілу-, гідроксикарбоніл-С<sub>1-4</sub>алкілу-, С<sub>3-6</sub>циклоалкілу, Het<sup>9</sup>-карбоніл-С<sub>1-4</sub>алкілу-, Het<sup>10</sup>-карбонілу-, полігідроксі-С<sub>1-4</sub>алкілу-, Het<sup>11</sup>-С<sub>1-4</sub>алкілу- або Ar<sup>2</sup>-С<sub>1-4</sub>алкілу-;

R<sup>9</sup> та R<sup>10</sup> кожен незалежно вибраний з водню, С<sub>1-4</sub>алкілу, С<sub>3-6</sub>циклоалкілу, Het<sup>4</sup>, гідроксі-С<sub>1-4</sub>алкілу-, С<sub>1-4</sub>алкілокси-С<sub>1-4</sub>алкілу- або полігідроксі-С<sub>1-4</sub>алкілу-;

R<sup>11</sup> являє собою водень, С<sub>1-4</sub>алкіл, Het<sup>5</sup>, Het<sup>6</sup>-С<sub>1-4</sub>алкіл-, С<sub>1-4</sub>алкенілкарбоніл-, необов'язково заміщений Het<sup>7</sup>-С<sub>1-4</sub>алкіламінокарбонілом-, С<sub>2-4</sub>алкенілсульфонілом-, С<sub>1-4</sub>алкілокси-С<sub>1-4</sub>алкілом-, або феніл, необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з водню, гідрокси, аміно або С<sub>1-4</sub>алкілокси-;

R<sup>12</sup> являє собою водень, С<sub>1-4</sub>алкіл, С<sub>1-4</sub>алкілоксикарбоніл-, Het<sup>17</sup>, Het<sup>18</sup>-С<sub>1-4</sub>алкіл-, С<sub>2-4</sub>алкенілкарбоніл-, необов'язково заміщений Het<sup>19</sup>-С<sub>1-4</sub>алкіламінокарбонілом-, С<sub>2-4</sub>алкенілсульфонілом-, С<sub>1-4</sub>алкілокси-С<sub>1-4</sub>алкілом-, або R<sup>12</sup> являє собою феніл, необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з водню, гідрокси, аміно або С<sub>1-4</sub>алкілокси-;

R<sup>13</sup> являє собою водень, С<sub>1-4</sub>алкіл, Het<sup>13</sup>, Het<sup>14</sup>-С<sub>1-4</sub>алкіл- або феніл, необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з водню, гідрокси, аміно або С<sub>1-4</sub>алкілокси-;

R<sup>14</sup> та R<sup>15</sup> кожен незалежно вибраний з водню, С<sub>1-4</sub>алкілу, Het<sup>15</sup>-С<sub>1-4</sub>алкілу- або С<sub>1-4</sub>алкілокси-С<sub>1-4</sub>алкілу-;

R<sup>16</sup> являє собою водень або С<sub>1-4</sub>алкіл, необов'язково заміщений фенілом, індолілом, метилсульфідом, гідрокси, тіолом, гідроксифенілом, амінокарбонілом, гідроксикарбонілом, аміном, імідазолілом або гуанідином;

Het<sup>1</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з піперидинілу, морфолінілу, піперазинілу, фуранілу, піразолілу, діоксоланілу, тіазолілу, оксазолілу, імідазолілу, ізоксазолілу, оксадіазолілу, піридинілу або піролідинілу, де зазначений Het<sup>1</sup> необов'язково заміщений аміно, С<sub>1-4</sub>алкілом, гідроксі-С<sub>1-4</sub>алкілом-, фенілом, феніл-С<sub>1-4</sub>алкілом-, С<sub>1-4</sub>алкілокси-С<sub>1-4</sub>алкіл-, моно- або ді(С<sub>1-4</sub>алкіл)аміно- або амінокарбонілом-;

Het<sup>2</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піперазинілу, піперидинілу, піролідинілу, тіоморфолінілу або дитанілу, де зазначений Het<sup>2</sup> необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси, гало, аміно, С<sub>1-4</sub>алкілу-, гідроксі-С<sub>1-4</sub>алкілу-, С<sub>1-4</sub>алкілокси-С<sub>1-4</sub>алкілу-, гідроксі-С<sub>1-4</sub>алкілокси-С<sub>1-4</sub>алкілу-, моно- або ді(С<sub>1-4</sub>алкіл)аміно-, моно- або ді(С<sub>1-4</sub>алкіл)аміно-С<sub>1-4</sub>алкілу-, аміно-С<sub>1-4</sub>алкілу-, моно- або ді(С<sub>1-4</sub>алкіл)аміносурфону-, аміносурфону-;

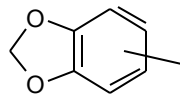
Het<sup>3</sup>, Het<sup>4</sup> та Het<sup>8</sup> кожен незалежно являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піперазинілу, піперидинілу, фуранілу, піразолілу, діоксоланілу, тіазолілу, оксазолілу, імідазолілу, ізоксазолілу, оксадіазолілу, піридинілу або піролідинілу, де зазначені Het<sup>3</sup>, Het<sup>4</sup> або Het<sup>8</sup> необов'язково заміщені одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси-, аміно-, С<sub>1-4</sub>алкілу-, С<sub>3-6</sub>циклоалкіл-С<sub>1-4</sub>алкілу-, аміносурфону-, моно- або ді(С<sub>1-4</sub>алкіл)аміносурфону- або аміно-С<sub>1-4</sub>алкілу-;

Het<sup>5</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з піролідинілу або піперидинілу, необов'язково заміщеного одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з С<sub>1-4</sub>алкілу, С<sub>3-6</sub>циклоалкілу, гідроксі-С<sub>1-4</sub>алкілу-, С<sub>1-4</sub>алкілокси-С<sub>1-4</sub>алкілу- або полігідроксі-С<sub>1-4</sub>алкілу-;

Het<sup>6</sup> та Het<sup>7</sup> кожен незалежно являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піролідинілу, піперазинілу або піперидинілу, необов'язково заміщеного одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з С<sub>1-4</sub>алкілу, С<sub>3-6</sub>циклоалкілу, гідроксі-С<sub>1-4</sub>алкілу-, С<sub>1-4</sub>алкілокси-С<sub>1-4</sub>алкілу- або полігідроксі-С<sub>1-4</sub>алкілу-;

Het<sup>9</sup> та Het<sup>10</sup> кожен незалежно являє собою гетероцикл, вибраний з фуранілу, піперидинілу, морфолінілу, піперазинілу, піразолілу, діоксоланілу, тіазолілу, оксазолілу, імідазолілу, ізоксазолілу, оксадіазолілу, піридинілу або піролідинілу, де зазначений Het<sup>9</sup> або Het<sup>10</sup> необов'язково заміщений С<sub>1-4</sub>алкілом, С<sub>3-6</sub>циклоалкіл-С<sub>1-4</sub>алкілом- або аміно-С<sub>1-4</sub>алкілом-;

Het<sup>11</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з ін-



долілу або

Het<sup>12</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піперазинілу, піперидинілу, піролідинілу, тіоморфолінілу або дитанілу, де зазначений Het<sup>12</sup> необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси, гало, аміно, С<sub>1-4</sub>алкілу-, гідроксі-С<sub>1-4</sub>алкілу-, С<sub>1-4</sub>алкілокси-С<sub>1-4</sub>алкілу-, гідроксі-С<sub>1-4</sub>алкілокси-С<sub>1-4</sub>алкілу-, моно- або ді(С<sub>1-4</sub>алкіл)аміно- або моно- або ді(С<sub>1-4</sub>алкіл)аміно-С<sub>1-4</sub>алкілу-;

Het<sup>13</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з піролідинілу або піперидинілу, необов'язково заміщеного одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з С<sub>1-4</sub>алкілу, С<sub>3-6</sub>циклоалкілу, гідроксі-С<sub>1-4</sub>алкілу-, С<sub>1-4</sub>алкілокси-С<sub>1-4</sub>алкілу- або полігідроксі-С<sub>1-4</sub>алкілу-;

Het<sup>14</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з

морфолінілу, піролідінілу, піперазинілу або піперидинілу, необов'язково заміщеного одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з C<sub>1-4</sub>алкілу, C<sub>3-6</sub>циклоалкілу, гідроксі-C<sub>1-4</sub>алкілу-, C<sub>1-4</sub>алкілокси-C<sub>1-4</sub>алкілу або полігідроксі-C<sub>1-4</sub>алкілу-;

Het<sup>15</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піролідінілу, піперазинілу або піперидинілу, необов'язково заміщеного одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з C<sub>1-4</sub>алкілу, C<sub>3-6</sub>циклоалкілу, гідроксі-C<sub>1-4</sub>алкілу-, C<sub>1-4</sub>алкілокси-C<sub>1-4</sub>алкілу або полігідроксі-C<sub>1-4</sub>алкілу-;

Het<sup>16</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піролідінілу, піперазинілу, 1,3,2-діоксаторолану або піперидинілу, де зазначений гетероцикл необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з C<sub>1-4</sub>алкілу; та

Het<sup>17</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з піролідінілу або піперидинілу, необов'язково заміщеного одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з C<sub>1-4</sub>алкілу, C<sub>3-6</sub>циклоалкілу, гідроксі-C<sub>1-4</sub>алкілу-, C<sub>1-4</sub>алкілокси-C<sub>1-4</sub>алкілу або полігідроксі-C<sub>1-4</sub>алкілу-;

Het<sup>18</sup> та Het<sup>19</sup> кожен незалежно являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піролідінілу, піперазинілу або піперидинілу, необов'язково заміщеного одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з C<sub>1-4</sub>алкілу, C<sub>3-6</sub>циклоалкілу, гідроксі-C<sub>1-4</sub>алкілу-, C<sub>1-4</sub>алкілокси-C<sub>1-4</sub>алкілу або полігідроксі-C<sub>1-4</sub>алкілу-;

Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, Ar<sup>3</sup>, Ar<sup>4</sup> та Ar<sup>5</sup> кожен незалежно являє собою феніл, необов'язково заміщений ціано, C<sub>1-4</sub>алкілсульфонілом-, C<sub>1-4</sub>алкілсульфоніламіно-, аміноссульфоніламіно-, гідроксі-C<sub>1-4</sub>алкілом, аміноссульфонілом-, гідрокси-, C<sub>1-4</sub>алкілокси- або C<sub>1-4</sub>алкілом.

3. Сполука за п. 1 або 2, яка відрізняється тим, що

Z являє собою NH;

Y являє собою -C<sub>3-9</sub>алкіл-, -C<sub>2-9</sub>алкеніл-, -C<sub>1-5</sub>алкілокси-C<sub>1-5</sub>алкіл-, -C<sub>1-5</sub>алкіл-NR<sup>13</sup>-C<sub>1-5</sub>алкіл-, -C<sub>1-5</sub>алкіл-NR<sup>14</sup>-CO-C<sub>1-5</sub>алкіл-, -C<sub>1-6</sub>алкіл-NH-CO-, -NH-CO-C<sub>1-6</sub>алкіл-, -CO-C<sub>1-7</sub>алкіл-, -C<sub>1-7</sub>алкіл-CO-, C<sub>1-6</sub>алкіл-CO-C<sub>1-6</sub>алкіл-, -C<sub>1-2</sub>алкіл-NH-CO-CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>NH-, -C<sub>1-2</sub>алкіл-CO-NH-CR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>-CO-, -C<sub>1-2</sub>алкіл-CO-NR<sup>20</sup>-C<sub>1-3</sub>алкіл-CO-, -C<sub>1-2</sub>алкіл-NR<sup>21</sup>-CH<sub>2</sub>-CO-NH-C<sub>1-3</sub>алкіл-, -NR<sup>22</sup>-CO-C<sub>1-3</sub>алкіл-NH-, -C<sub>1-3</sub>алкіл-NH-CO-Het<sup>20</sup>-, C<sub>1-2</sub>алкіл-CO-Het<sup>21</sup>-CO- або -Het<sup>22</sup>-CH<sub>2</sub>-CO-NH-C<sub>1-3</sub>алкіл-;

X<sup>1</sup> являє собою O, -O-C<sub>1-2</sub>алкіл-, -O-N=CH-, NR<sup>11</sup> або -NR<sup>11</sup>-C<sub>1-2</sub>алкіл-;

X<sup>2</sup> являє собою прямий зв'язок, -C<sub>1-2</sub>алкіл-, O, -O-C<sub>1-2</sub>алкіл-, -O-N=CH-, NR<sup>12</sup> або NR<sup>12</sup>-C<sub>1-2</sub>алкіл-;

R<sup>1</sup> являє собою водень, ціано, гало або гідрокси;

R<sup>2</sup> являє собою водень, ціано, гало, гідрокси, гідроксикарбоніл-, C<sub>1-4</sub>алкілоксикарбоніл-, Het<sup>16</sup>-карбоніл-, C<sub>1-4</sub>алкіл-, C<sub>2-6</sub>алкініл-, Ar<sup>5</sup> або Het<sup>1</sup>;

R<sup>3</sup> являє собою водень;

R<sup>4</sup> являє собою водень, гідрокси, C<sub>1-4</sub>алкілокси-, або R<sup>4</sup> являє собою C<sub>1-4</sub>алкілокси, заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з C<sub>1-4</sub>алкілокси- або Het<sup>2</sup>;

R<sup>12</sup> являє собою водень, C<sub>1-4</sub>алкіл- або C<sub>1-4</sub>алкілоксикарбоніл-;

R<sup>13</sup> являє собою водень або Het<sup>14</sup>-C<sub>1-4</sub>алкіл;

R<sup>14</sup> та R<sup>15</sup> являє собою водень;

R<sup>16</sup> являє собою водень або C<sub>1-4</sub>алкіл, заміщений гідрокси;

R<sup>17</sup> являє собою водень або C<sub>1-4</sub>алкіл, зокрема водень або метил;

R<sup>18</sup> являє собою водень або C<sub>1-4</sub>алкіл, необов'язково заміщений гідрокси або фенілом;

R<sup>19</sup> являє собою водень або C<sub>1-4</sub>алкіл;

R<sup>20</sup> являє собою водень або C<sub>1-4</sub>алкіл;

R<sup>21</sup> являє собою водень, C<sub>1-4</sub>алкіл, Het<sup>23</sup>-C<sub>1-4</sub>алкілкарбоніл-, або

R<sup>21</sup> являє собою моно- або ді(C<sub>1-4</sub>алкіл)аміно-C<sub>1-4</sub>алкілкарбоніл-, необов'язково заміщений гідрокси, піримідинілом, диметиламіном або C<sub>1-4</sub>алкілокси;

R<sup>22</sup> являє собою водень або C<sub>1-4</sub>алкіл, необов'язково заміщений гідрокси або C<sub>1-4</sub>алкілокси;

Het<sup>1</sup> являє собою тіазоліл, необов'язково заміщений аміно, C<sub>1-4</sub>алкілом, гідроксі-C<sub>1-4</sub>алкілом-, фенілом, феніл-C<sub>1-4</sub>алкілом-, C<sub>1-4</sub>алкілокси-C<sub>1-4</sub>алкіл-, моно- або ді(C<sub>1-4</sub>алкіл)аміно- або амінокарбонілом-;

Het<sup>2</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піперазинілу, піперидинілу або піролідінілу, де зазначений Het<sup>2</sup> необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси, аміно або C<sub>1-4</sub>алкілу-;

Het<sup>3</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піперазинілу, піперидинілу або піролідінілу, де зазначений Het<sup>3</sup> необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси, аміно або C<sub>1-4</sub>алкілу-;

Het<sup>12</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піперазинілу, піперидинілу або піролідінілу, де зазначений Het<sup>12</sup> необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси, аміно або C<sub>1-4</sub>алкілу-;

Het<sup>16</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з піперидинілу або піролідінілу;

Het<sup>20</sup> являє собою піролідініл, 2-піролідиноніл, піперидиніл або гідроксипіролідініл, переважно піролідініл або гідроксипіролідініл;

Het<sup>21</sup> являє собою піролідініл або гідроксипіролідініл;

Het<sup>22</sup> являє собою піролідініл, піперазиніл або піперидиніл.

4. Сполука за п. 1 або 2, яка відрізняється тим, що

Z являє собою NH;

Y являє собою -C<sub>3-9</sub>алкіл-, -C<sub>2-9</sub>алкеніл-, -C<sub>1-5</sub>алкілокси-C<sub>1-5</sub>алкіл-, -C<sub>1-5</sub>алкіл-NR<sup>13</sup>-C<sub>1-5</sub>алкіл-, -C<sub>1-6</sub>алкіл-NH-CO-, -CO-C<sub>1-7</sub>алкіл-, -C<sub>1-7</sub>алкіл-CO- або C<sub>1-6</sub>алкіл-CO-C<sub>1-6</sub>алкіл-;

X<sup>1</sup> являє собою O, -O-C<sub>1-2</sub>алкіл-, -O-N=CH-, NR<sup>11</sup> або -NR<sup>11</sup>-C<sub>1-2</sub>алкіл-;

X<sup>2</sup> являє собою прямий зв'язок, O, -O-C<sub>1-2</sub>алкіл-, -O-N=CH-, NR<sup>12</sup> або NR<sup>12</sup>-C<sub>1-2</sub>алкіл-;

R<sup>1</sup> являє собою водень, ціано, гало або гідрокси, переважно гало;

$R^2$  являє собою водень, ціано, гало, гідрокси, гідроксикарбоніл-,  $C_{1-4}$ алкілоксикарбоніл-,  $Het^{16}$ -карбоніл-,  $C_{2-6}$ алкініл-,  $Ar^5$  або  $Het^1$ ;

$R^3$  являє собою водень;

$R^4$  являє собою гідрокси,  $C_{1-4}$ алкілокси-, або  $R^4$  являє собою  $C_{1-4}$ алкілокси, заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з  $C_{1-4}$ алкілокси- або  $Het^2$ -;

$R^{12}$  являє собою водень,  $C_{1-4}$ алкіл- або  $C_{1-4}$ алкілоксикарбоніл-;

$R^{13}$  являє собою  $Het^{14}$ - $C_{1-4}$ алкіл;

$Het^1$  являє собою тіазоліл, необов'язково заміщений аміно,  $C_{1-4}$ алкілом, гідроксі- $C_{1-4}$ алкілом-, фенілом, феніл- $C_{1-4}$ алкілом-,  $C_{1-4}$ алкілокси- $C_{1-4}$ алкіл-, моно- або ді( $C_{1-4}$ алкіл)аміно- або амінокарбонілом-;

$Het^2$  являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піперазинілу, піперидинілу або піролідинілу, де зазначений  $Het^2$  необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси, аміно або  $C_{1-4}$ алкілу-;

$Het^3$  являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піперазинілу, піперидинілу або піролідинілу, де зазначений  $Het^3$  необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси, аміно або  $C_{1-4}$ алкілу-;

$Het^{12}$  являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піперазинілу, піперидинілу або піролідинілу, де зазначений  $Het^{12}$  необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси, аміно або  $C_{1-4}$ алкілу-;

$Het^{16}$  являє собою гетероцикл, вибраний з піперидинілу або піролідинілу.

5. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що

Z являє собою NH;

Y являє собою  $-C_{3-9}$ алкіл-,  $-CO-C_{1-7}$ алкіл- або  $-C_{1-7}$ алкіл- $CO$ -;

$X^1$  являє собою  $-NR^{11}$ -,  $-O$ - або  $-O-CH_2$ -;

$X^2$  являє собою прямий зв'язок,  $-O$ - або  $-O-CH_2$ -;

$R^1$  являє собою гало;

$R^2$  являє собою водень, ціано, гало, гідрокси або  $C_{2-6}$ алкініл-;

$R^3$  являє собою водень;

$R^4$  являє собою  $C_{1-4}$ алкілокси, заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з  $C_{1-4}$ алкілокси- або  $Het^2$ -;

$R^{12}$  являє собою  $C_{1-4}$ алкіл, або  $R^{12}$  являє собою  $C_{1-4}$ алкілоксикарбоніл-;

$Het^2$  являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу або піперидинілу, необов'язково заміщеного  $C_{1-4}$ алкілом-;

$Het^3$  являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піперазинілу, піперидинілу або піролідинілу, де зазначений  $Het^3$  необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси, аміно або  $C_{1-4}$ алкілу-;

$Het^{12}$  являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піперазинілу, піперидинілу або піролідинілу, де зазначений  $Het^{12}$  необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше

замісниками, вибраними з гідрокси, аміно або  $C_{1-4}$ алкілу-.

6. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що

Z являє собою NH;

Y являє собою  $-C_{3-9}$ алкіл-,  $-C_{2-9}$ алкеніл-,  $-C_{3-7}$ алкіл- $CO-NH$ -, необов'язково заміщений аміно, моно- або ді( $C_{1-4}$ алкіл)аміно або  $C_{1-4}$ алкілоксикарбоніламіно-,  $-C_{3-7}$ алкеніл- $CO-NH$ -, необов'язково заміщений аміно, моно- або ді( $C_{1-4}$ алкіл)аміно- або  $C_{1-4}$ алкілоксикарбоніламіно-,  $-C_{1-5}$ алкіл- $NR^{13}$ - $C_{1-5}$ алкіл-,  $-C_{1-5}$ алкіл- $NR^{14}$ - $CO-C_{1-5}$ алкіл-,  $-C_{1-6}$ алкіл- $CO-NH$ -,  $-C_{1-5}$ алкіл- $CONR^{15}$ - $C_{1-5}$ алкіл-,  $-C_{1-3}$ алкіл- $NH-CO-Het^{20}$ -,  $-C_{1-2}$ алкіл- $CO-Het^{21}$ - $CO$ -,  $-C_{1-2}$ алкіл- $NH-CO-CR^{16}R^{17}NH$ -,  $-C_{1-2}$ алкіл- $CO-NH-CR^{18}R^{19}-CO$ -,  $-C_{1-2}$ алкіл- $CO-NR^{20}$ - $C_{1-3}$ алкіл- $CO$  або  $-NR^{22}-CO-C_{1-3}$ алкіл- $NH$ -;

$X^1$  являє собою прямий зв'язок, O або  $-O-C_{1-2}$ алкіл-;

$X^2$  являє собою прямий зв'язок,  $-CO-C_{1-2}$ алкіл-,  $NR^{12}$ -,  $-NR^{12}-C_{1-2}$ алкіл-,  $-O-N=CH$ - або  $-C_{1-2}$ алкіл-;

$R^1$  являє собою водень або галоген;

$R^2$  являє собою водень або галоген;

$R^3$  являє собою водень;

$R^4$  являє собою водень або  $C_{1-4}$ алкілокси;

$R^{12}$  являє собою водень або  $C_{1-4}$ алкіл;

$R^{13}$  являє собою водень або  $C_{1-4}$ алкіл;

$R^{14}$  являє собою водень;

$R^{15}$  являє собою водень;

$R^{16}$  та  $R^{17}$  кожен незалежно являє собою водень або  $C_{1-4}$ алкіл;

$R^{18}$  та  $R^{19}$  кожен незалежно являє собою водень або  $C_{1-4}$ алкіл, необов'язково заміщений фенілом або гідрокси;

$R^{20}$  та  $R^{21}$  кожен незалежно являє собою водень або  $C_{1-4}$ алкіл, необов'язково заміщений  $C_{1-4}$ алкілокси;

$Het^{20}$ ,  $Het^{21}$  та  $Het^{22}$  кожен незалежно являє собою гетероцикл, вибраний з групи, що складається з піролідинілу, 2-піролідинонілу або піперидинілу, необов'язково заміщеного гідрокси.

7. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що зазначену сполуку вибрано з групи, що складається з:

17-бром-8,9,10,11,12,13,14,19-октагідро-20-метокси-13-метил-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-b][6,1,12]бензоксадіазациклопентадецину,

17-бром-8,9,10,11,12,13,14,19-октагідро-20-метокси-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-b][6,1,12]бензоксадіазациклопентадецину,

19-хлор-8,9,10,11,13,14,16,21-октагідро-22-метокси-13-(2-метилпропіл)-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-b][6,1,10,13]бензоксатриазациклопентадецин-

12,15-діону,

19-хлор-8,9,10,11,13,14,16,21-октагідро-22-метокси-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-b][6,1,10,13]бензоксатриазациклопентадецин-

12,15-діону,

19-хлор-18-фтор-9,10,11a,12,13,14,16,21-октагідро-22-метокси-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-b]пірол[2,1-k][6,1,9,12]бензоксатриазациклопентадецин-

11(8H)-ону,

18-хлор-9,10,11,12,13,14,15,20-октагідро-21-метокси-14-метил-4,6-етанділіден-8H-

піримідо[4,5-  
b][6,1,10,13]бензоксатриазациклогексадецину,  
19-хлор-8,9,10,11,12,13,14,15,16,21-декагідро-  
22-метокси-15-метил-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-  
b][6,1,11,14]бензоксатриазациклопентадецину,  
17-хлор-8,9,10,11,12,13,14,19-октагідро-20-  
метокси-13-метил-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-  
b][6,1,9,12]бензоксатриазациклопентадецину,  
21-хлор-8,9,10,11,13,14,15,16,18,23-декагідро-  
25-метокси-12Н-4,6-етанділіден-13,17-  
метанопіримідо[4,5-  
b][6,1,10,16]бензоксатриазациклононадецин-12-  
ону,  
18-хлор-8,9,10,11,13,14,15,20-октагідро-21-  
метокси-13,14-диметил-4,6-етанділіден-12Н-  
піримідо[4,5-  
b][6,1,10,13]бензоксатриазациклогексадецин-12-  
ону,  
19-хлор-15-етил-9,10,11,12,14,15,16,21-  
октагідро-22-метокси-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-  
b][6,1,11,14]бензоксатриазациклопентадецин-  
13(8Н)-ону або  
19-хлор-9,10,11,12,14,15,16,21-октагідро-22-  
метокси-14,15-диметил-4,6-  
етанділіденпіримідо[4,5-  
b][6,1,11,14]бензоксатриазациклопентадецин-

13(8Н)-ону.

8. Сполука за будь-яким з пп. 1-6, яка відрізняється тим, що замісник  $X^2$  знаходиться в положенні 2', замісник  $R^1$  знаходиться в положенні 4', замісник  $R^2$  знаходиться в положенні 5', замісник  $R^3$  знаходиться в положенні 3 та замісник  $R^4$  знаходиться в положенні 7 структури формули (I).

9. Інгібітор кінази формули (I).

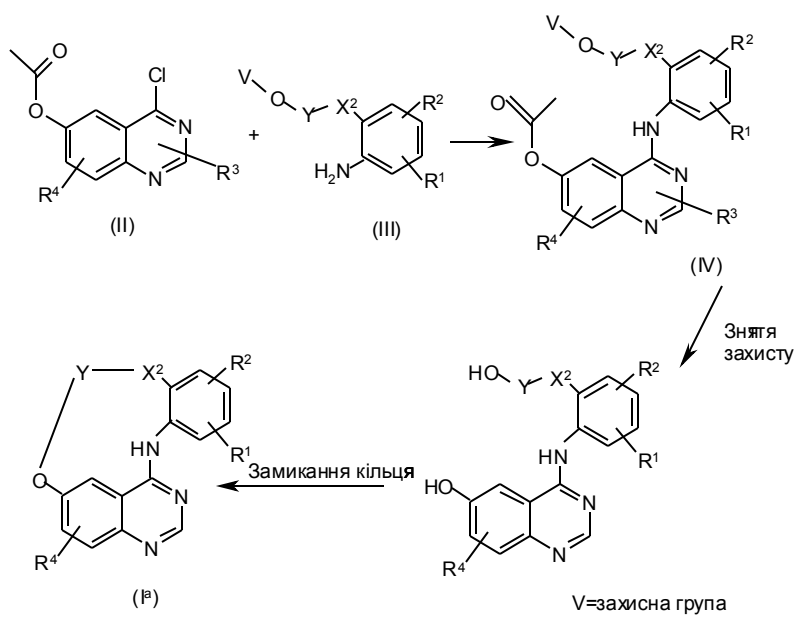
10. Сполука за будь-яким з пп. 1-7 для застосування як лікарський засіб.

11. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-7 у виробництві лікарського засобу для лікування клітинно-проліферативних захворювань, таких як атеросклероз, рестеноз та рак.

12. Фармацевтична композиція, що містить фармацевтично прийнятний носій та як активний інгредієнт ефективну для інгібування кінази кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-7.

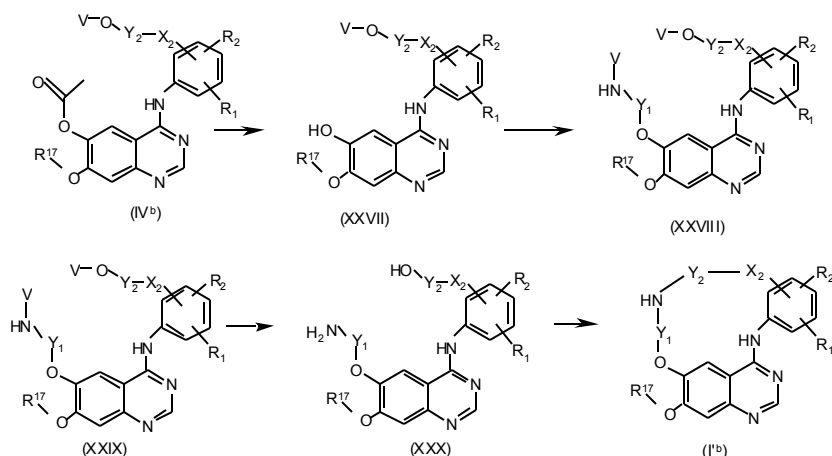
13. Спосіб одержання сполуки за будь-яким з пп. 1-7, що включає

а) взаємодію 6-ацетоксихіназолінов формули (II) із заміщеними анілінами формули (III) з одержанням проміжних сполук формули (IV), та зняття захисту з проміжних сполук формули (IV) з наступним замиканням кільця в придатних умовах



б) зняття захисту з проміжних сполук формули (IV<sup>b</sup>) з наступним утворенням відповідного простого ефіру, використовуючи відповідний амінований спирт в стандартних умовах, з одержанням промі-

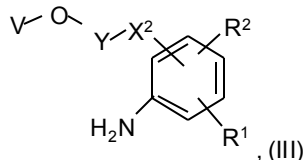
жних сполук формули (XXXVIII), потім зняття захисту з наступним замиканням кільця з одержанням кінцевих сполук формули (I<sup>b</sup>)



V = захисна група, наприклад, така як метил-карбонільна, трет-бутильна, метильна, етильна, бензильна або триалкілсилільна групи або, у випадку твердофазного хімічного синтезу, V являє собою смола, до якої приєднаний залишок молекули;

R<sup>17</sup> являє собою Ar<sup>3</sup>, Ar<sup>4</sup>-C<sub>1-4</sub>алкіл, C<sub>1-4</sub>алкіл, C<sub>2-6</sub>алкеніл, необов'язково заміщений Het<sup>12</sup>, або R<sup>16</sup> являє собою C<sub>1-4</sub>алкіл, заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з C<sub>1-4</sub>алкілокси, гідрокси, гало, Het<sup>2</sup>, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>-карбонілу або Het<sup>3</sup>-карбонілу, де Ar<sup>3</sup>, Ar<sup>4</sup>, Het<sup>12</sup>, Het<sup>2</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> та Het<sup>3</sup> визначені, як для сполук формули (I);

Y<sub>1</sub> та Y<sub>2</sub> кожен незалежно являє собою C<sub>1-5</sub>алкіл, CO-C<sub>1-5</sub>алкіл, CO-CH<sub>2</sub>R<sup>16</sup>-NH-14. Проміжна сполука формули (III)



її фармацевтично прийнятні адитивні солі та стереохімічно ізомерні форми, в яких

V являє собою водень або захисну групу, переважно вибрану з групи, що складається з метил-карбонілу, трет-бутилу, метилу, етилу, бензилу або триалкілсилілу;

Y являє собою -C<sub>3-9</sub>алкіл-, -C<sub>3-9</sub>алкеніл-, -C<sub>3-7</sub>алкіл-CO-NH-, необов'язково заміщений аміно, моно- або ді(C<sub>1-4</sub>алкіл)аміно або C<sub>1-4</sub>алкілоксикарбоніламіно-, -C<sub>3-7</sub>алкеніл-CO-NH-, необов'язково заміщений аміно, моно- або ді(C<sub>1-4</sub>алкіл)аміно або C<sub>1-4</sub>алкілоксикарбоніламіно-, -C<sub>1-5</sub>алкілокси-C<sub>1-5</sub>алкіл-, C<sub>1-5</sub>алкіл-NR<sup>13</sup>-C<sub>1-5</sub>алкіл-, -C<sub>1-5</sub>алкіл-NR<sup>14</sup>-CO-C<sub>1-5</sub>алкіл-, -C<sub>1-5</sub>алкіл-CO-NR<sup>15</sup>-C<sub>1-5</sub>алкіл-, -C<sub>1-6</sub>алкіл-CO-NH-, -C<sub>1-6</sub>алкіл-NH-CO-, -C<sub>1-3</sub>алкіл-NH-CS-Het<sup>20</sup>, -C<sub>1-3</sub>алкіл-NH-CO-Het<sup>20</sup>, C<sub>1-2</sub>алкіл-CO-Het<sup>21</sup>-CO-, -Het<sup>22</sup>-CH<sub>2</sub>-CO-NH-C<sub>1-3</sub>алкіл-, -CO-NH-C<sub>1-6</sub>алкіл-, -NH-CO-C<sub>1-6</sub>алкіл-, -CO-C<sub>1-7</sub>алкіл-, -C<sub>1-7</sub>алкіл-CO-, -C<sub>1-6</sub>алкіл-CO-C<sub>1-6</sub>алкіл-, -CO-Het<sup>20</sup>, -C<sub>1-2</sub>алкіл-NH-CO-CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>-NH-, -C<sub>1-2</sub>алкіл-CO-NH-CR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>-CO-, -C<sub>1-2</sub>алкіл-CO-NR<sup>20</sup>-C<sub>1-3</sub>алкіл-CO-, -C<sub>1-2</sub>алкіл-NR<sup>21</sup>-CH<sub>2</sub>CO-NH-C<sub>1-3</sub>алкіл-, або -NR<sup>22</sup>-CO-C<sub>1-3</sub>алкіл-NH-;

X<sup>2</sup> являє собою прямий зв'язок, O, -O-C<sub>1-2</sub>алкіл-, CO, -CO-C<sub>1-2</sub>алкіл-, NR<sup>12</sup>, -NR<sup>12</sup>-C<sub>1-2</sub>алкіл-, -CH<sub>2</sub>-, -O-N=CH- або -C<sub>1-2</sub>алкіл-;

R<sup>1</sup> являє собою гало;

R<sup>2</sup> являє собою водень, ціано, гало, гідрокси, гідроксикарбоніл-, Het<sup>16</sup>-карбоніл-, C<sub>1-4</sub>алкілоксикарбоніл-, C<sub>1-4</sub>алкілкарбоніл-, амінокарбоніл-, моно- або ді(C<sub>1-4</sub>алкіл)амінокарбоніл-, Het<sup>1</sup>, форміл, C<sub>1-4</sub>алкіл-, C<sub>2-6</sub>алкініл-, C<sub>3-6</sub>циклоалкіл-, C<sub>3-6</sub>циклоалкілокси-, C<sub>1-6</sub>алкокси-, Ar<sup>5</sup>, Ar<sup>1</sup>-окси-, дигідроксиборан, C<sub>1-6</sub>алкокси-, заміщений галогеном, C<sub>1-4</sub>алкіл, заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гало, гідрокси або NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>1-4</sub>алкілкарбоніл-, де зазначений C<sub>1-4</sub>алкіл необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси або C<sub>1-4</sub>алкілокси-;

R<sup>5</sup> та R<sup>6</sup> кожен незалежно вибраний з водню або C<sub>1-4</sub>алкілу;

R<sup>12</sup> являє собою водень, C<sub>1-4</sub>алкіл, C<sub>1-4</sub>алкілоксикарбоніл-, Het<sup>18</sup>-C<sub>1-4</sub>алкіл-, феніл-C<sub>1-4</sub>алкілоксикарбоніл-, Het<sup>17</sup>, -C<sub>2-4</sub>алкенілкарбоніл-, необов'язково заміщений Het<sup>19</sup>-C<sub>1-4</sub>алкіламінокарбонілом-, C<sub>2-4</sub>алкенілсульфоніл-, C<sub>1-4</sub>алкілокси-C<sub>1-4</sub>алкілом-, або R<sup>12</sup> являє собою феніл, необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з водню, гідрокси, аміно або C<sub>1-4</sub>алкілокси-;

R<sup>13</sup> являє собою водень, C<sub>1-4</sub>алкіл, Het<sup>13</sup>, Het<sup>14</sup>-C<sub>1-4</sub>алкіл- або феніл, необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з водню, гідрокси, аміно або C<sub>1-4</sub>алкілокси-;

R<sup>14</sup> та R<sup>15</sup> кожен незалежно вибраний з водню, C<sub>1-4</sub>алкілу, Het<sup>15</sup>-C<sub>1-4</sub>алкілу- або C<sub>1-4</sub>алкілокси-C<sub>1-4</sub>алкілу-;

R<sup>16</sup> та R<sup>17</sup> кожен незалежно являє собою водень або C<sub>1-4</sub>алкіл, необов'язково заміщений фенілом, індолілом, метилсульфідом, гідрокси, тіолом, гідроксифенілом, амінокарбонілом, гідроксикарбонілом, аміном, імідазолілом або гуанідином;

R<sup>18</sup> та R<sup>19</sup> кожен незалежно являє собою водень або C<sub>1-4</sub>алкіл, незалежно заміщений фенілом,



індолілом, метилсульфідом, гідрокси, тіолом, гідроксифенілом, амінокарбонілом, гідроксикарбонілом, аміном, імідазолілом або гуанідином;

$R^{20}$  та  $R^{22}$  кожен незалежно являє собою водень або  $C_{1-4}$ алкіл, необов'язково заміщений гідрокси або  $C_{1-4}$ алкілокси;

$R^{21}$  являє собою водень,  $C_{1-4}$ алкіл,  $Het^{23}$ - $C_{1-4}$ алкілкарбоніл-, або  $R^{21}$  являє собою моно- або ді( $C_{1-4}$ алкіл)аміно- $C_{1-4}$ алкілкарбоніл-, необов'язково заміщений гідрокси, піримідинілом, диметиламіном або  $C_{1-4}$ алкілокси;

$Het^1$  являє собою гетероцикл, вибраний з піперидинілу, морфолінілу, піперазинілу, фуранілу, піразолілу, діоксоланілу, тіазолілу, оксазолілу, імідазолілу, ізоксазолілу, оксадіазолілу, піридинілу або піролідинілу, де зазначений  $Het^1$  необов'язково заміщений аміно,  $C_{1-4}$ алкілом, гідроксі- $C_{1-4}$ алкілом-, фенілом, феніл- $C_{1-4}$ алкілом-,  $C_{1-4}$ алкілокси- $C_{1-4}$ алкіл-, моно- або ді( $C_{1-4}$ алкіл)аміно- або амінокарбонілом-;

$Het^{13}$  являє собою гетероцикл, вибраний з піролідинілу або піперидинілу, необов'язково заміщеного одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з  $C_{1-4}$ алкілу,  $C_{3-6}$ циклоалкілу, гідроксі- $C_{1-4}$ алкілу-,  $C_{1-4}$ алкілокси- $C_{1-4}$ алкілу або полігідроксі- $C_{1-4}$ алкілу-;

$Het^{14}$  являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піролідинілу, піперазинілу або піперидинілу, необов'язково заміщеного одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з  $C_{1-4}$ алкілу,  $C_{3-6}$ циклоалкілу, гідроксі- $C_{1-4}$ алкілу-,  $C_{1-4}$ алкілокси- $C_{1-4}$ алкілу або полігідроксі- $C_{1-4}$ алкілу-;

$Het^{15}$  являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піролідинілу, піперазинілу або піперидинілу, необов'язково заміщеного одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з  $C_{1-4}$ алкілу,  $C_{3-6}$ циклоалкілу, гідроксі- $C_{1-4}$ алкілу-,  $C_{1-4}$ алкілокси- $C_{1-4}$ алкілу або полігідроксі- $C_{1-4}$ алкілу-;

$Het^{16}$  являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піролідинілу, піперазинілу, 1,3,2-діоксaborолану або піперидинілу, де зазначений гетероцикл необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з  $C_{1-4}$ алкілу; та

$Het^{17}$  являє собою гетероцикл, вибраний з піролідинілу або піперидинілу, необов'язково заміщеного одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з  $C_{1-4}$ алкілу,  $C_{3-6}$ циклоалкілу, гідроксі- $C_{1-4}$ алкілу-,  $C_{1-4}$ алкілокси- $C_{1-4}$ алкілу або полігідроксі- $C_{1-4}$ алкілу-;

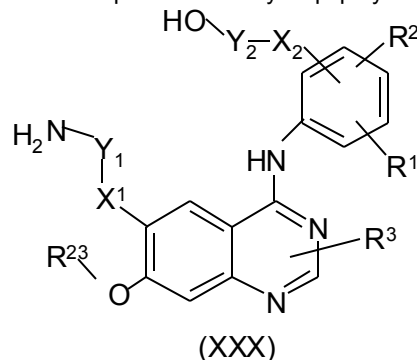
$Het^{18}$  та  $Het^{19}$  кожен незалежно являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піролідинілу, піперазинілу або піперидинілу, необов'язково заміщеного одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з  $C_{1-4}$ алкілу,  $C_{3-6}$ циклоалкілу, гідроксі- $C_{1-4}$ алкілу-,  $C_{1-4}$ алкілокси- $C_{1-4}$ алкілу або полігідроксі- $C_{1-4}$ алкілу-;

$Het^{20}$ ,  $Het^{21}$  та  $Het^{22}$  кожен незалежно являє собою гетероцикл, вибраний з піролідинілу, 2-піролідинонілу, піперазинілу або піперидинілу, необов'язково заміщеного одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси,  $C_{1-4}$ алкілу, гідроксі- $C_{1-4}$ алкілу- або полігідроксі- $C_{1-4}$ алкілу-;

$Ar^1$ ,  $Ar^2$ ,  $Ar^3$ ,  $Ar^4$  та  $Ar^5$  кожен незалежно являє собою феніл, необов'язково заміщений ціано,  $C_{1-4}$ алкілсульфонілом-,  $C_{1-4}$ алкілсульфоніламіно-, аміносальфоніламіно-, гідроксі- $C_{1-4}$ алкілом, аміносальфонілом-, гідрокси-,  $C_{1-4}$ алкілокси- або  $C_{1-4}$ алкілом.

15. Застосування проміжної сполуки формули (III) у синтезі сполуки формули (I).

16. Проміжна сполука формули (XXX)



її фармацевтично прийнятні адитивні солі та стереохімічно ізомерні форми, в яких

$Y_1$  та  $Y_2$  кожен незалежно являє собою  $C_{1-5}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкіл,  $CO-C_{1-6}$ алкіл,  $CO-C_{1-5}$ алкіл,  $Het^{22}-CH_2-CO$ ,  $CO-CR^{16}-R^{17}-NH-$ ,  $Het^{20}$ ,  $CR^{18}-R^{19}-CO-$ ,  $CH_2-CO-NH-C_{1-3}$ алкіл-,  $-C_{1-2}$ алкіл- $NR^{21}-CH_2-CO-$  або  $CO-C_{1-3}$ алкіл- $NH-$ ;

$X^1$  являє собою прямий зв'язок,  $O$ ,  $-O-C_{1-2}$ алкіл-,  $CO$ ,  $-CO-C_{1-2}$ алкіл-,  $NR^{11}$ ,  $-NR^{11}$ ,  $C_{1-2}$ алкіл-,  $-CH_2-$ ,  $-O-N=CH-$  або  $-C_{1-2}$ алкіл-;

$X^2$  являє собою прямий зв'язок,  $O$ ,  $-O-C_{1-2}$ алкіл-,  $CO$ ,  $-CO-C_{1-2}$ алкіл-,  $NR^{12}$ ,  $-NR^{12}$ ,  $C_{1-2}$ алкіл-,  $-CH_2-$ ,  $-O-N=CH-$  або  $-C_{1-2}$ алкіл-;

$R^1$  являє собою водень, ціано, гало, гідрокси, форміл,  $C_{1-6}$ алкокси-,  $C_{1-6}$ алкіл-, галофенілкарбоніламіно-,  $C_{1-6}$ алкокси-, заміщений галогеном,  $C_{1-4}$ алкіл, заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси або гало;

$R^2$  являє собою водень, ціано, гало, гідрокси, гідроксикарбоніл-,  $Het^{16}$ -карбоніл-,

$C_{1-4}$ алкілоксикарбоніл-,  $C_{1-4}$ алкілкарбоніл-, амінокарбоніл-, моно- або ді( $C_{1-4}$ алкіл)амінокарбоніл-,  $Het^1$ , форміл,  $C_{1-4}$ алкіл-,  $C_{2-6}$ алкініл-,  $C_{3-6}$ циклоалкіл-,  $C_{3-6}$ циклоалкілокси-,  $C_{1-6}$ алкокси-,  $Ar^5$ ,  $Ar^1$ -окси-, дигідроксиборан,  $C_{1-6}$ алкокси-, заміщений галогеном,  $C_{1-4}$ алкіл, заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гало, гідрокси або  $NR^{5R^6}$ ,  $C_{1-4}$ алкілкарбоніл-, де зазначений  $C_{1-4}$ алкіл необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси або  $C_{1-4}$ алкілокси-;

$R^3$  являє собою водень,  $C_{1-4}$ алкіл або  $C_{1-4}$ алкіл, заміщений одним або більше замісниками, вибраними з гало,  $C_{1-4}$ алкілокси-, аміно-, моно- або ді( $C_{1-4}$ алкіл)аміно-,  $C_{1-4}$ алкілсульфонілу- або фенілу;

$R^5$  та  $R^6$  кожен незалежно вибраний з водню або  $C_{1-4}$ алкілу;

$R^7$  та  $R^8$  кожен незалежно вибраний з водню,  $C_{1-4}$ алкілу,  $Het^8$ , аміносальфонілу-, моно- або ді( $C_{1-4}$ алкіл)-аміносальфонілу-, гідроксі- $C_{1-4}$ алкілу-,

С<sub>1-4</sub>алкілокси-С<sub>1-4</sub>алкілу-, гідроксикарбоніл-С<sub>1-4</sub>алкілу-, С<sub>3-6</sub>циклоалкілу-, Нет<sup>9</sup>-карбоніл-С<sub>1-4</sub>алкілу-, Нет<sup>10</sup>-карбонілу-, полігідрокси-С<sub>1-4</sub>алкілу-, Нет<sup>11</sup>-С<sub>1-4</sub>алкілу- або Ar<sup>2</sup>-С<sub>1-4</sub>алкілу-;

R<sup>9</sup> та R<sup>10</sup> кожен незалежно вибраний з водню, С<sub>1-4</sub>алкілу, С<sub>3-6</sub>циклоалкілу, Нет<sup>4</sup>, гідрокси-С<sub>1-4</sub>алкілу-, С<sub>1-4</sub>алкілокси-С<sub>1-4</sub>алкілу- або полігідрокси-С<sub>1-4</sub>алкілу-;

R<sup>11</sup> являє собою водень, С<sub>1-4</sub>алкіл, Нет<sup>5</sup>, Нет<sup>6</sup>-С<sub>1-4</sub>алкіл-, С<sub>2-4</sub>алкенілкарбоніл-, необов'язково заміщений Нет<sup>7</sup>-С<sub>1-4</sub>алкіламінокарбонілом-, С<sub>2-4</sub>алкенілсульфонілом-, С<sub>1-4</sub>алкілокси-С<sub>1-4</sub>алкілом-, або феніл, необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з водню, гідрокси, аміно або С<sub>1-4</sub>алкілокси-;

R<sup>12</sup> являє собою водень, С<sub>1-4</sub>алкіл, С<sub>1-4</sub>алкілоксикарбоніл-, Нет<sup>17</sup>, Нет<sup>18</sup>-С<sub>1-4</sub>алкіл-, С<sub>2-4</sub>алкенілкарбоніл-, необов'язково заміщений Нет<sup>19</sup>-С<sub>1-4</sub>алкіламінокарбонілом-, С<sub>2-4</sub>алкенілсульфонілом-, С<sub>1-4</sub>алкілокси-С<sub>1-4</sub>алкілом-, або феніл, необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з водню, гідрокси, аміно або С<sub>1-4</sub>алкілокси-;

R<sup>16</sup> та R<sup>17</sup> кожен незалежно являє собою водень або С<sub>1-4</sub>алкіл, необов'язково заміщений фенілом, індолілом, метилсульфідом, гідрокси, тіолом, гідроксифенілом, амінокарбонілом, гідроксикарбонілом, аміном, імідазолілом або гуанідином;

R<sup>18</sup> та R<sup>19</sup> кожен незалежно являє собою водень або С<sub>1-4</sub>алкіл, необов'язково заміщений фенілом, індолілом, метилсульфідом, гідрокси, тіолом, гідроксифенілом, амінокарбонілом, гідроксикарбонілом, аміном, імідазолілом або гуанідином;

R<sup>21</sup> являє собою водень, С<sub>1-4</sub>алкіл, Нет<sup>23</sup>-С<sub>1-4</sub>алкілкарбоніл-, або R<sup>21</sup> являє собою моно- або ді(С<sub>1-4</sub>алкіл)аміно-С<sub>1-4</sub>алкілкарбоніл-, необов'язково заміщений гідрокси, піримідинілом, диметиламіном або С<sub>1-4</sub>алкілокси-;

R<sup>23</sup> являє собою Ar<sup>3</sup>, Ar<sup>4</sup>-С<sub>1-4</sub>алкіл, С<sub>1-4</sub>алкіл, С<sub>2-6</sub>алкеніл, необов'язково заміщений Нет<sup>12</sup>, або R<sup>17</sup> являє собою С<sub>1-4</sub>алкіл, заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з С<sub>1-4</sub>алкілокси, гідрокси, гало, Нет<sup>2</sup>, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>-карбонілу або Нет<sup>3</sup>-карбонілу;

Нет<sup>1</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з піперидинілу, морфолінілу, піперазинілу, фуранілу, піразолілу, діоксоланілу, тіазолілу, оксазолілу, імідазолілу, ізоксазолілу, оксадіазолілу, піридинілу або піролідинілу, де зазначений Нет<sup>1</sup> необов'язково заміщений аміно, С<sub>1-4</sub>алкілом, гідрокси-С<sub>1-4</sub>алкілом-, фенілом, феніл-С<sub>1-4</sub>алкілом-, С<sub>1-4</sub>алкілокси-С<sub>1-4</sub>алкіл-, моно- або ді(С<sub>1-4</sub>алкіл)аміно- або амінокарбонілом-;

Нет<sup>2</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піперазинілу, піперидинілу, піролідинілу, тіоморфолінілу або дитанілу, де зазначений Нет<sup>2</sup> необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси, гало, аміно, С<sub>1-4</sub>алкілу-, гідрокси-С<sub>1-4</sub>алкілу-, С<sub>1-4</sub>алкілокси-С<sub>1-4</sub>алкілу-, гідрокси-С<sub>1-4</sub>алкілокси-С<sub>1-4</sub>алкілу-, моно- або

ді(С<sub>1-4</sub>алкіл)аміно-, моно- або ді(С<sub>1-4</sub>алкіл)аміно-С<sub>1-4</sub>алкілу-, аміно С<sub>1-4</sub>алкілу-, моно- або ді(С<sub>1-4</sub>алкіл)аміносульфонілу-, аміносульфонілу-;

Нет<sup>3</sup>, Нет<sup>4</sup> та Нет<sup>8</sup> кожен незалежно являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піперазинілу, піперидинілу, фуранілу, піразолілу, діоксоланілу, тіазолілу, оксазолілу, імідазолілу, ізоксазолілу, оксадіазолілу, піридинілу або піролідинілу, де зазначений Нет<sup>3</sup>, Нет<sup>4</sup> або Нет<sup>8</sup> необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси-, аміно-, С<sub>1-4</sub>алкілу-, С<sub>3-6</sub>циклоалкіл-С<sub>1-4</sub>алкілу-, аміносульфонілу-, моно- або

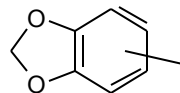
ді(С<sub>1-4</sub>алкіл)аміносульфонілу або аміно-С<sub>1-4</sub>алкілу-;

Нет<sup>5</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з піролідинілу або піперидинілу, необов'язково заміщеного одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з С<sub>1-4</sub>алкілу, С<sub>3-6</sub>циклоалкілу, гідрокси-С<sub>1-4</sub>алкілу-, С<sub>1-4</sub>алкілокси-С<sub>1-4</sub>алкілу або полігідрокси-С<sub>1-4</sub>алкілу-;

Нет<sup>6</sup> та Нет<sup>7</sup> кожен незалежно являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піролідинілу, піперазинілу або піперидинілу, необов'язково заміщеного одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з С<sub>1-4</sub>алкілу, С<sub>3-6</sub>циклоалкілу, гідрокси-С<sub>1-4</sub>алкілу-, С<sub>1-4</sub>алкілокси-С<sub>1-4</sub>алкілу або полігідрокси-С<sub>1-4</sub>алкілу-;

Нет<sup>9</sup> та Нет<sup>10</sup> кожен незалежно являє собою гетероцикл, вибраний з фуранілу, піперидинілу, морфолінілу, піперазинілу, піразолілу, діоксоланілу, тіазолілу, оксазолілу, імідазолілу, ізоксазолілу, оксадіазолілу, піридинілу або піролідинілу, де зазначений Нет<sup>9</sup> або Нет<sup>10</sup> необов'язково заміщений С<sub>1-4</sub>алкілом, С<sub>3-6</sub>циклоалкіл-С<sub>1-4</sub>алкілом- або аміно-С<sub>1-4</sub>алкілом-;

Нет<sup>11</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з ін-



долілу або

Нет<sup>12</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піперазинілу, піперидинілу, піролідинілу, тіоморфолінілу або дитанілу, де зазначений Нет<sup>12</sup> необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси, гало, аміно, С<sub>1-4</sub>алкілу-, гідрокси-С<sub>1-4</sub>алкілу, С<sub>1-4</sub>алкілокси-С<sub>1-4</sub>алкілу-, гідрокси-С<sub>1-4</sub>алкілокси-С<sub>1-4</sub>алкілу-, моно- або ді(С<sub>1-4</sub>алкіл)аміно- або моно- або ді(С<sub>1-4</sub>алкіл)аміно-С<sub>1-4</sub>алкілу-;

Нет<sup>16</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піролідинілу, піперазинілу, 1,3,2-діоксаборолану або піперидинілу, де зазначений гетероцикл необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з С<sub>1-4</sub>алкілу; та

Нет<sup>17</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з піролідинілу або піперидинілу, необов'язково заміщеного одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з С<sub>1-4</sub>алкілу, С<sub>3-6</sub>циклоалкілу, гідрокси-С<sub>1-4</sub>алкілу-, С<sub>1-4</sub>алкілокси-С<sub>1-4</sub>алкілу або полігідрокси-С<sub>1-4</sub>алкілу-;

Нет<sup>18</sup> та Нет<sup>19</sup> кожен незалежно являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піролідинілу, піперазинілу або піперидинілу, необов'язково заміщеного одним або, де можливо, двома або бі-

льше замісниками, вибраними з С<sub>1-4</sub>алкілу, С<sub>3-6</sub>циклоалкілу, гідроксі-С<sub>1-4</sub>алкілу-, С<sub>1-4</sub>алкілокси-С<sub>1-4</sub>алкілу або полігідроксі-С<sub>1-4</sub>алкілу-;

Het<sup>20</sup>, Het<sup>21</sup> та Het<sup>22</sup> кожен незалежно являє собою гетероцикл, вибраний з піролідинілу, 2-піролідинонілу, піперазинілу або піперидинілу, необов'язково заміщеного одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси-, С<sub>1-4</sub>алкілу, гідроксі-С<sub>1-4</sub>алкілу- або полігідроксі-С<sub>1-4</sub>алкілу-;

Het<sup>23</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піролідинілу, піперазинілу або піперидинілу, необов'язково заміщеного одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з С<sub>1-4</sub>алкілу, С<sub>3-6</sub>циклоалкілу, гідроксі-С<sub>1-4</sub>алкілу-, С<sub>1-4</sub>алкілокси-С<sub>1-4</sub>алкілу або полігідроксі-С<sub>1-4</sub>алкілу-;

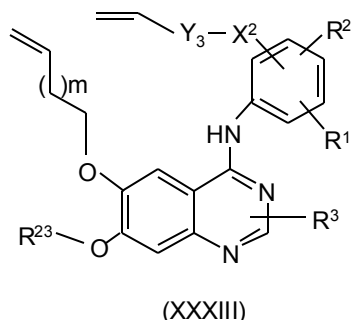
Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>3</sup>, Ar<sup>4</sup> та Ar<sup>5</sup> кожен незалежно являє собою феніл, необов'язково заміщений ціано, С<sub>1-4</sub>алкілсульфонілом-, С<sub>1-4</sub>алкілсульфоніламіно-, аміносальфоніламіно-, гідроксі-С<sub>1-4</sub>алкілом-, аміносальфонілом-, гідрокси-, С<sub>1-4</sub>алкілокси- або С<sub>1-4</sub>алкілом.

17. Проміжна сполука (XXX) для застосування як лікарський засіб.

18. Застосування проміжної сполуки формули (XXX) у виробництві лікарського засобу для лікування клітинно-проліферативних захворювань, таких як атеросклероз, рестеноз та рак.

19. Застосування проміжної сполуки формули (XXX) у синтезі сполуки формули (I).

20. Проміжна сполука формули (XXXIII)



її фармацевтично прийнятні адитивні солі та стереохімічно ізомерні форми, в яких m означає 1, 2, 3 або 4;

X<sup>2</sup> являє собою прямий зв'язок, O-, -O-С<sub>1-2</sub>алкіл-, CO-, -CO-С<sub>1-2</sub>алкіл-, NR<sup>12</sup>-, -NR<sup>12</sup>-С<sub>1-2</sub>алкіл-, -CH<sub>2</sub>-, -O-N=CH- або С<sub>1-2</sub>алкіл-;

Y<sub>3</sub> являє собою С<sub>1-5</sub>алкіл, CO-С<sub>1-5</sub>алкіл або CO-CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>-NH- або С<sub>1-5</sub>алкіл-CO-, необов'язково заміщений аміно, моно- або ді(С<sub>1-4</sub>алкіл)аміно або С<sub>1-4</sub>алкілоксикарбоніламіно-;

R<sup>1</sup> являє собою водень, ціано, гало, гідрокси, форміл, С<sub>1-6</sub>алкокси-, С<sub>1-6</sub>алкіл-, галофенілкарбоніламіно-, С<sub>1-6</sub>алкокси-, заміщений галогеном, С<sub>1-4</sub>алкіл, заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси або гало-;

R<sup>2</sup> являє собою водень, ціано, гало, гідрокси, гідроксикарбоніл-, Het<sup>16</sup>-карбоніл-, С<sub>1-4</sub>алкілоксикарбоніл-, С<sub>1-4</sub>алкілкарбоніл-, амінокарбоніл-, моно- або ді(С<sub>1-4</sub>алкіл)амінокарбоніл-, Het<sup>1</sup>, форміл,

С<sub>1-4</sub>алкіл-, С<sub>2-6</sub>алкініл-, С<sub>3-6</sub>циклоалкіл-, С<sub>3-6</sub>циклоалкілокси-, С<sub>1-6</sub>алкокси-, Ar<sup>5</sup>, Ar<sup>1</sup>-окси-, дигідроксиборан, С<sub>1-6</sub>алкокси-, заміщений галогеном, С<sub>1-4</sub>алкіл, заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гало, гідрокси або NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, С<sub>1-4</sub>алкілкарбоніл-, де зазначений С<sub>1-4</sub>алкіл необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси або С<sub>1-4</sub>алкілокси-;

R<sup>3</sup> являє собою водень, С<sub>1-4</sub>алкіл або

С<sub>1-4</sub>алкіл, заміщений одним або більше замісниками, вибраними з гало, С<sub>1-4</sub>алкілокси-, аміно-, моно- або ді(С<sub>1-4</sub>алкіл)аміно-, С<sub>1-4</sub>алкілсульфонілу- або фенілу-;

R<sup>5</sup> та R<sup>6</sup> кожен незалежно вибраний з водню або С<sub>1-4</sub>алкілу-;

R<sup>12</sup> являє собою водень, С<sub>1-4</sub>алкіл, С<sub>1-4</sub>алкілоксикарбоніл-, Het<sup>18</sup>-С<sub>1-4</sub>алкіл-, феніл-С<sub>1-4</sub>алкілоксикарбоніл-Het<sup>17</sup>-, С<sub>2-4</sub>алкенілкарбоніл-, необов'язково заміщений Het<sup>19</sup>-С<sub>1-4</sub>алкіл-амінокарбонілом-, С<sub>2-4</sub>алкенілсульфонілом-, С<sub>1-4</sub>алкілокси-С<sub>1-4</sub>алкілом-, або феніл, необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з водню, гідрокси, аміно або С<sub>1-4</sub>алкілокси-;

R<sup>16</sup> та R<sup>17</sup> кожен незалежно являє собою водень або С<sub>1-4</sub>алкіл, необов'язково заміщений фенілом, індолілом, метилсульфідом, гідрокси, тіолом, гідроксифенілом, амінокарбонілом, гідроксикарбонілом, аміном, імідазолілом або гуанідином-;

Het<sup>1</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з піперидинілу, морфолінілу, піперазинілу, фуранілу, піразолілу, діоксоланілу, тiazолілу, оксазолілу, імідазолілу, ізоксазолілу, оксадіазолілу, піридинілу або піролідинілу, де зазначений Het<sup>1</sup> необов'язково заміщений аміно, С<sub>1-4</sub>алкілом, гідроксі-С<sub>1-4</sub>алкілом-, фенілом, феніл-С<sub>1-4</sub>алкілом-, С<sub>1-4</sub>алкілокси-С<sub>1-4</sub>алкіл-, моно- або ді(С<sub>1-4</sub>алкіл)аміно- або амінокарбонілом-;

Het<sup>16</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піролідинілу, піперазинілу, 1,3,2-діоксаборолану або піперидинілу, де зазначений гетероцикл необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з С<sub>1-4</sub>алкілу-;

Het<sup>18</sup> та Het<sup>19</sup> кожен незалежно являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піролідинілу, піперазинілу або піперидинілу, необов'язково заміщеного одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з С<sub>1-4</sub>алкілу-;

С<sub>3-6</sub>циклоалкілу, гідроксі-С<sub>1-4</sub>алкілу-, С<sub>1-4</sub>алкілокси-С<sub>1-4</sub>алкілу або полігідроксі-С<sub>1-4</sub>алкілу-; та

Ar<sup>1</sup> та Ar<sup>5</sup> кожен незалежно являє собою феніл, необов'язково заміщений ціано, С<sub>1-4</sub>алкілсульфонілом-, С<sub>1-4</sub>алкілсульфоніламіно-, аміносальфоніламіно-, гідроксі-С<sub>1-4</sub>алкілом-, аміносальфонілом-, гідрокси-, С<sub>1-4</sub>алкілокси- або С<sub>1-4</sub>алкілом.

21. Проміжна сполука формули (XXXIII) для застосування як лікарський засіб.

22. Застосування проміжної сполуки формули (XXXIII) у виробництві лікарського засобу для лікування клітинно-проліферативних захворювань, таких як атеросклероз, рестеноз та рак.

### 23. Застосування проміжної сполуки формули (XXXIII) у синтезі сполуки формули (I).

Даний винахід відноситься до макроциклів, що є похідними хіназоліну, в яких була виявлена антипроліферативна активність, як, наприклад, протиракова активність, та, відповідно, які використовуються в способах лікування організму людини або тварини, наприклад, для виробництва лікарських засобів для застосування при гіперпроліферативних порушеннях, таких як атеросклероз, рестеноз та рак. Даний винахід також відноситься до способу одержання зазначених похідних хіназоліну, до фармацевтичних композицій, які їх містять, та до їх застосування при одержанні лікарських засобів, які застосовують для здійснення протипухлинної дії.

Зокрема, було виявлено, що сполуки за даним винаходом інгібують тирозинкіназні ферменти, також названі тирозинкіназами. Тирозинкінази являють собою клас ферментів, що каталізують перенос кінцевого фосфату аденозинтрифосфату на гідроксильну групу фенолу залишку тирозину, який присутній в цільовому білку. Відомо, що деякі онкогени, що беруть участь у трансформації клітини в злоякісну пухлинну клітину, кодуєть тирозинкіназні ферменти, включаючи рецептори деяких факторів росту, таких як EGF, FGF, IGF-IR, IR, PDGP та VEGF. Це сімейство рецепторних тирозинкіназ, та, зокрема, сімейство рецепторних тирозинкіназ EGF найчастіше присутні в злоякісних пухлинах людини, що часто зустрічаються, таких як рак молочної залози, недрібноклітинний рак легень, включаючи аденокарциноми та плоскоклітинний рак легень, рак сечового міхура, рак стравоходу, гастроінтестинальний рак, такий як рак товстої кишки, рак прямої кишки або рак шлунка, рак передміхурової залози, лейкемія та рак яєчників, рак бронхів або підшлункової залози, які є прикладами клітинно-проліферативних захворювань.

Відповідно до цього було встановлено, що селективне інгібування тирозинкіназ буде цінним при лікуванні розладів, пов'язаних з клітинною проліферацією. Ця точка зору підтримана розробкою Herceptin® (Трастузумаб) та Gleevec™ (імаїніб мезилат) перших прикладів цільових протипухлинних лікарських засобів. Herceptin® (Трастузумаб) націлений проти Her2/neu, рецептора тирозинкінази, збільшення поширення якого до 100 разів було виявлено приблизно в 30% пацієнтів з інвазивним раком молочної залози. При клінічних дослідженнях було доведено, що Herceptin® (Трастузумаб) має протипухлинну активність відносно раку молочної залози [Огляд L.K. Shawer et al, «Smart Drugs: Tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy», 2002, Cancer Cell Vol.1, 117], та відповідно представлений доказ принципу лікування, спрямованого на тирозинкіназний рецептор. Другий приклад, Gleevec™ (імаїніб мезилат), націлений проти тирозинкінази Абельсона (Bcr-Abl), конститутивної активної цитоплазматичної тирозинкінази, що присутня фактично у всіх пацієнтів із хронічним мієлолейкозом (CML) та від 15% до 30% дорослих

пацієнтів з гострим лімфобластним лейкозом. В клінічних дослідженнях Gleevec™ (імаїніб мезилат) показав наочну ефективність з мінімальними побічними ефектами, що привело до затвердження протягом 3 місяців від представлення на розгляд. Швидке проходження клінічних досліджень цього засобу та нормативний контроль стали характерним прикладом швидкої розробки лікарських засобів [Drucker B.J. & Lydon N., «Lessons learned from the development of an Abl tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukaemia», 2000, J. Clin. Invest. 105, 3].

Додаткове підтвердження було дано демонстрацією того, що інгібітори рецептора тирозинкінази EGF специфічно послаблюють ріст трансплантованих карцином у безтимусних мишей з мутацією по гену nude, таких як карцинома молочної залози людини або плоскоклітинна карцинома людини [Огляд T.R. Burke Jr., Drugs of the Future, 1992, 17, 119]. Як наслідок, з'явився значний інтерес у розробці лікарських засобів для лікування різних видів рака, що націлені на рецептор EGFR. Наприклад, клінічним дослідженням піддали деякі антитіла, що зв'язуються з позаклітинним доменом EGFR, включаючи Erbitux™ (також названий C225, Цетуксимаб), розроблений фірмою Imclone Systems, та який знаходиться в III Стадії клінічних досліджень у відношенні лікування деяких видів рака. Також, деякі перспективні лікарські засоби, активні при пероральному введенні, що є сильнодіючими та відносно специфічними інгібіторами тирозинкінази EGFR в даний час успішно проходять клінічні дослідження. AstraZeneca сполука ZD1839, яку зараз називають IRESSA® та яка схвалена для лікування прогресуючого недрібноклітинного раку легень, та OSI/Genentech/Roche сполука OSI-774, що у даний час називається Tarceva™ (еріотиніб), показали помітну ефективність проти деяких видів раку при клінічних дослідженнях у людей [Morin M.J., «From oncogene to drug: development of small molecule tyrosine kinase inhibitors as anti-tumour and anti-angiogenic agents», 2000, Oncogene 19, 6574].

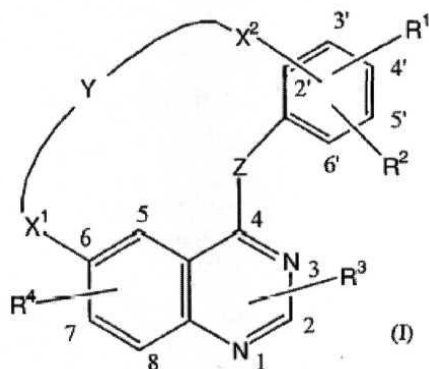
На додаток до вищенаведеного, було показано, що тирозинкіназні рецептори EGF мають відношення до доброякісних проліферативних розладів, таких як псоріаз (Elder et al., Science, 1989, 243; 811). Таким чином, очікується, що інгібітори тирозинкіназних рецепторів типу EGF будуть ефективними при лікуванні доброякісних захворювань, пов'язаних з надмірною клітинною проліферацією, таких як псоріаз, доброякісна гіпертрофія передміхурової залози, атеросклероз та рестеноз.

В міжнародній патентній заявці [WO 96/33980 та в J. Med. Chem, 2002, 45, 3865] описано, що визначені 4 анілін-заміщені похідні хіназоліну можуть бути ефективними як інгібітори тирозинкінази та, зокрема, тирозинкіназних рецепторів типу EGF. Зненацька було виявлено, що похідні хіназоліну представленої формули (I), які відрізняються за

структурою, виявляють інгібуючу активність у відношенні тирозинкіназ.

Відповідно до цього, метою даного винаходу є розробка нових інгібіторів тирозинкінази, які корисні у виробництві лікарських засобів для лікування порушень, пов'язаних із клітинною проліферацією.

Даний винахід відноситься до сполук формули (I)



їх N-оксидних форм, фармацевтично прийнятих адитивних солей та стереохімічно ізомерних форм, в яких

Z являє собою O, CH<sub>2</sub>, NH або S; зокрема Z являє собою NH:

У являє собою –C<sub>3</sub>-алкіл-, -C<sub>3</sub>-алкеніл-, -C<sub>3</sub>-алкініл-, -C<sub>3</sub>-алкіл-CO-NH-, необов'язково заміщений аміно, моно- або ді(C<sub>1</sub>-алкіл)аміно або C<sub>1</sub>-алкілоксикарбоніламіно-, -C<sub>3</sub>-алкеніл-CO-NH-, необов'язково заміщений аміно, моно- або ді(C<sub>1</sub>-алкіл)аміно або C<sub>1</sub>-алкілоксикарбоніламіно-, -C<sub>3</sub>-алкініл-CO-NH-, необов'язково заміщений аміно, моно- або ді(C<sub>1</sub>-алкіл)аміно або C<sub>1</sub>-алкілоксикарбоніламіно-, -C<sub>1</sub>-алкіл-оксі-C<sub>1</sub>-алкіл-, - C<sub>1</sub>-алкілNR<sup>13</sup>-, C<sub>1</sub>-алкіл-, - C<sub>1</sub>-алкіл-NR<sup>14</sup>-CO-, C<sub>1</sub>-алкіл-, -C<sub>1</sub>-алкіл-CO-NR<sup>15</sup>-, C<sub>1</sub>-алкіл-, - C<sub>1</sub>-алкіл-CO-NH-, - C<sub>1</sub>-алкіл-NH-CO-, - C<sub>1</sub>-алкіл-NH-CS-He<sup>20</sup>-, - C<sub>1</sub>-алкіл-NH-CO-He<sup>20</sup>-, - C<sub>1</sub>-алкіл-CO-He<sup>21</sup>-CO-, -He<sup>22</sup>-CH<sub>2</sub>-CO-NH-C<sub>1</sub>-алкіл-, -CO-NH-C<sub>1</sub>-алкіл-, -NH-CO-C<sub>1</sub>-алкіл-, -CO-C<sub>1</sub>-алкіл-, -C<sub>1</sub>-алкіл-CO-, - C<sub>1</sub>-алкіл-CO-C<sub>1</sub>-алкіл-, -C<sub>1</sub>-алкіл-NH-CO-CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>-NH-, - C<sub>1</sub>-алкіл -CO-NH-CR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>-CO-, -C<sub>1</sub>-алкіл-CO-NR<sup>20</sup>-, C<sub>1</sub>-алкіл-CO-, -C<sub>1</sub>-алкіл-NR<sup>21</sup>-CH<sub>2</sub>-CO-NH-C<sub>1</sub>-алкіл- або -NR<sup>22</sup>-CO-C<sub>1</sub>-алкіл-NH-;

$X^1$  являє собою прямий зв'язок, О, -О-  
C<sub>1-2</sub>алкіл-, CO, -CO-C<sub>1-2</sub>алкіл-, NR<sup>11</sup>, -NR<sup>11</sup>-  
C<sub>1-2</sub>алкіл-, -CH<sub>2</sub>-, -O-N=CH- або -C<sub>1-2</sub>алкіл-;

$X^2$  являє собою прямий зв'язок, O, -O-C<sub>1-2</sub>алкіл-, CO, -CO-C<sub>1-2</sub>алкіл-, NR<sup>12</sup>, -NR<sup>12</sup>-C<sub>1-2</sub>алкіл-, -CH<sub>2</sub>-, -O-N=CH- або -C<sub>1-2</sub>алкіл-;

$R^1$  являє собою водень, ціано, гало, гідрокси, форміл,  $C_{1-6}$ алкокси-,  $C_{1-6}$ алкіл-, гало-феніл-карбоніламіно-,  $C_{1-6}$ алкокси-, заміщений галогеном,  $C_{1-4}$ алкіл, заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси або гало:

$R^2$  являє собою водень, ціано, гало, гідрокси, гідроксикарбоніл-,  $\text{Het}^{16}$ -карбоніл-,  $\text{C}_{1-4}$ -алкілоксикарбоніл-,  $\text{C}_{1-6}$ -алкілкарбоніл-, амінокарбоніл-, моно- або

ді(C<sub>1-4</sub>алкіл)амінокарбоніл-, Het<sup>1</sup>, форміл,  
C<sub>1-4</sub>алкіл-, C<sub>2-6</sub>алкініл-, C<sub>3-4</sub>циклоалкіл-,

С<sub>3</sub>-циклоалкілокси-, С<sub>1-6</sub>алкокси-, Ar<sup>5</sup>, Ar<sup>1</sup>-окси-, дігідроксиборан, С<sub>1-6</sub>алкокси-, заміщений галогеном, С<sub>1-4</sub>алкіл, заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гало, гідрокси або NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, С<sub>1-4</sub>алкілкарбоніл-, де зазначений С<sub>1-4</sub>алкіл необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси або С<sub>1-4</sub>алкіл-окси-;

$R^3$  являє собою водень,  $C_{1-4}$ алкіл або  $C_{1-4}$ алкіл, заміщений одним або більше замісниками, вибраними з гало,  $C_{1-4}$ алкілокси-, аміно-, моно- або ді( $C_{1-4}$ алкіл)аміно-,  $C_{1-4}$ алкіл-сульфонілу- або фенілу;

$R^4$  являє собою водень, гідрокси,  $Ar^3$ -окси,  $Ar^4$ - $C_{1-4}$ алкілокси-,  $C_{1-4}$ алкілокси-,  $C_{2-4}$ алкенілокси-, необов'язково заміщений  $Het^{12}$ , або  $R^4$  являє собою  $C_{1-4}$ алкілокси, заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з  $C_{1-4}$ алкілокси-, гідрокси, гало,  $Het^2$  -,  $-NR^4R^8$ -, карбонілу- $NR^4R^{10}$  або  $Het^3$ -карбонілу-;

$R^5$  та  $R^7$  – кожен незалежно вибраний з водню або  $C_{1-4}$ алкілу;  
 $R^7$  та  $R^8$  – кожен незалежно вибраний з водню,  $C_{1-4}$ алкілу,  $Het^8$ , аміносульфону-, моно- або ді( $C_{1-4}$ алкіл)-аміносульфону-, гідрокси-  $C_{1-4}$ алкілу-,  $C_{1-4}$ алкіл-оксид- $C_{1-4}$ алкілу-, гідроксикарбоніл- $C_{1-4}$ алкілу-,  $C_{3-6}$ циклоалкілу-,  $Het^9$ -карбоніл- $C_{1-4}$ алкілу-,  $Het^{10}$ -карбонілу-, полігідроксид- $C_{1-4}$ алкілу-,  $Het^{11}$ - $C_{1-4}$ алкілу- або  $Ar^2$ - $C_{1-4}$ алкілу-;

$R^9$  та  $R^{10}$  – кожен незалежно вибраний з водню,  $C_{1-4}$ алкілу,  $C_{3-6}$ циклоалкілу,  $Ne^4$ , гідроксі- $C_{1-4}$ алкілу-,  $C_{1-4}$ алкілоксі  $C_{1-4}$ алкілу- або полігідроксі- $C_{1-4}$ алкілу-;

R<sup>11</sup> являє собою водень, C<sub>1-4</sub>алкіл, Het<sup>5</sup>, Het<sup>6</sup>-C<sub>1-4</sub>алкіл-, C<sub>2-4</sub>алкенілкарбоніл-, необов'язково заміщений Het<sup>7</sup>-C<sub>1-4</sub>алкіламінокарбонілом-, C<sub>2-4</sub>алкенілсульфоніл-, C<sub>1-4</sub>алкілоксіC<sub>1-4</sub>алкіл- або феніл, необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з водню, гідрокси-, аміно або C<sub>1-4</sub>алкілокси-:

R<sup>12</sup> являє собою водень, C<sub>1-4</sub>алкіл, C<sub>1-4</sub>алкіл-окси-карбоніл-, Het<sup>18</sup>-C<sub>1-4</sub>алкіл-, феніл-C<sub>1-4</sub>алкіл-окси-карбоніл-, Het<sup>17</sup>, C<sub>2-4</sub>алкенілкарбоніл-, необов'язково заміщений Het<sup>19</sup>-C<sub>1-4</sub>алкіл-амінокарбонілом-, C<sub>2-4</sub>алкенілсульфонілом-,

С<sub>14</sub>алкілоксиС<sub>14</sub>алкілом-, або R<sup>12</sup> являє собою феніл, необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з водню, гідрокси аміно або С<sub>14</sub>алкілокси-:

R<sup>13</sup> – водень, гідроксиль, аміно або C-алкіл-, C-<sup>13</sup>, C-<sup>14</sup>-C-1-алкіл- або феніл, необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з водню, гідроксил, аміно або C-алкілокси-

$R^{14}$  та  $R^{15}$  – кожен незалежно вибраний з водню,  $C_{1-4}$ -алкілу,  $Het^{15}$ - $C_{1-4}$ -алкілу-або  $C_{1-4}$ -алкілокси  $C_{1-4}$ -алкілу-;

$R^{16}$  та  $R^{17}$  – кожен незалежно являє собою водень або  $C_{1-4}$ -алкіл, необов'язково заміщений фенолом, індолілом, метилсульфідом, гідрокси, тіолом, гідроксифенолом, амінокарбонілом, гідроксикарбонілом, аміном, імідазолілом або гуанідином;

$R^{18}$  та  $R^{19}$  кожен незалежно являє собою водень або  $C_{1-4}$ алкіл, необов'язково заміщений фе-



C<sub>1-4</sub>алкілу-, C<sub>1-4</sub>алкілоксиC<sub>1-4</sub>алкілу або полігідрокси-C<sub>1-4</sub>алкілу-;

Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, Ar<sup>3</sup>, Ar<sup>4</sup> та Ar<sup>5</sup> кожен незалежно являє собою феніл, необов'язково заміщений ціано, C<sub>1-4</sub>алкілсульфонілом-, C<sub>1-4</sub>алкілсульфоніламіно-, аміносұлфоніламіно-, гідрокси-C<sub>1-4</sub>алкілом, аміносұлфонілом-, гідрокси-, C<sub>1-4</sub>алкілокси- або C<sub>1-4</sub>алкілом.

Як використовується в наведених вище визначеннях та надалі,

- гало відноситься до фтору, хлору, бром та йоду;

- C<sub>1-2</sub>алкіл означає метил або етил;

- C<sub>1-3</sub>алкіл означає насичені вуглеводневі радикали з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містять від 1 до 3 атомів вуглецю, наприклад, такі як метил, етил, пропіл та подібні;

- C<sub>1-4</sub>алкіл означає насичені вуглеводневі радикали з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містять від 1 до 4 атомів вуглецю, наприклад, такі як метил, етил, пропіл, бутіл, 1-метилетил, 2-метилпропіл, 2,2-диметилетил та подібні;

C<sub>1-5</sub>алкіл означає насичені вуглеводневі радикали з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містять від 1 до 5 атомів вуглецю, наприклад, такі як метил, етил, пропіл, бутіл, пентил, 1-метилбутіл, 2,2-диметилпропіл, 2,2-диметилетил та подібні;

- C<sub>1-6</sub>алкіл включає C<sub>1-5</sub>алкіл та його вищі гомологи, що містять 6 атомів вуглецю, наприклад, такі як гексил, 1,2-диметилбутіл, 2-метилпентил та подібні;

- C<sub>1-7</sub>алкіл включає C<sub>1-6</sub>алкіл та його вищі гомологи, що містять 7 атомів вуглецю, наприклад, такі як 1,2,3-диметилбутіл, 1,2-метилпентил та подібні;

- C<sub>3-9</sub>алкіл означає насичені вуглеводневі радикали з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містять від 3 до 9 атомів вуглецю, такі як пропіл, бутіл, пентил, гексил, гептил, октил, ноніл та подібні;

- C<sub>2-4</sub>алкеніл означає насичені вуглеводневі радикали з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містять один подвійний зв'язок та містять від 2 до 4 атомів вуглецю, наприклад, такі як вініл, 2-пропеніл, 3-бутеніл, 2-бутеніл та подібні;

- C<sub>3-9</sub>алкеніл означає насичені вуглеводневі радикали з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містять один подвійний зв'язок та містять від 3 до 9 атомів вуглецю, наприклад, такі як 2-пропеніл, 3-бутеніл, 2-бутеніл, 2-пентеніл, 3-пентеніл, 3-метил-2-бутеніл, 3-гексеніл та подібні;

- C<sub>2-6</sub>алкініл означає насичені вуглеводневі радикали з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містять один потрійний зв'язок та містять від 2 до 6 атомів вуглецю, наприклад, такі як 2-пропініл, 3-бутиніл, 2-бутиніл, 2-пентиніл, 3-пентиніл, 3-метил-2-бутиніл, 3-гексиніл та подібні;

- C<sub>3-6</sub>циклоалкіл відноситься до циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу та циклогексилу;

- C<sub>1-4</sub>алкілокси означає насичені вуглеводневі радикали з прямим або розгалуженим ланцюгом, такі як метокси, етокси, пропілокси, бутилокси, 1-метилетилокси, 2-метилпропілокси та подібні;

- C<sub>1-6</sub>алкілокси включає C<sub>1-4</sub>алкілокси та вищі гомологи, такі як метокси, етокси, пропілокси, бутилокси, 1-метилетилокси, 2-метилпропілокси та подібні;

- полігідрокси-C<sub>1-4</sub>алкіл відноситься до C<sub>1-4</sub>алкілу, який визначено вище, що містить два, три або, де можливо, більше, гідроксильних замісників, наприклад, такі як трифторметил.

Як використовується в наведених вище визначеннях та надалі, термін форміл відноситься до радикала формули -CH(=O). В тому випадку, коли X<sup>1</sup> являє собою двовалентний радикал -O-N=CH-, зазначений радикал зв'язаний через атом вуглецю з циклічним компонентом сполук формули (I), який містить R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, коли X<sup>2</sup> являє собою двовалентний радикал -O-N=CH-, зазначений радикал з'єднаний через атом вуглецю з фенільною частиною сполук формули (I), яка містить R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>.

Гетероцикли, як згадано в наведених вище визначеннях та надалі, включають всі їх можливі ізомерні форми, наприклад, піроліл також включає 2H-піроліл; триазоліл включає 1,2,4-триазоліл та 1,3,4-триазоліл; оксадіазоліл включає 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл та 1,3,4-оксадіазоліл; тіадіазоліл включає 1,2,3-тіадіазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, 1,2,5-тіадіазоліл та 1,3,4-тіадіазоліл; піраніл включає 2H-піраніл та 4H-піраніл.

Крім того, гетероцикли, як згадано в наведених вище визначеннях та надалі, можуть бути приєднані до залишку молекули формули (I) через будь-який кільцевий атом вуглецю або гетероатом, в залежності від ситуації. Таким чином, наприклад, коли гетероцикл являє собою імідазоліл, він може бути 1-імідазолілом, 2-імідазолілом, 3-імідазолілом, 4-імідазолілом та 5-імідазолілом; коли він являє собою тіазоліл, він може бути 2-тіазолілом, 4-тіазолілом та 5-тіазолілом; коли він являє собою триазоліл, він може бути 1,2,4-триазол-1-ілом, 1,2,4-триазол-3-ілом, 1,2,4-триазол-5-ілом, 1,3,4-триазол-1-ілом та 1,3,4-триазол-2-ілом; коли він являє собою бензотіазоліл, він може бути 2-бензотіазолілом, 4-бензотіазолілом, 5-бензотіазолілом, 6-бензотіазолілом та 7-бензотіазолілом.

Фармацевтично прийнятні адитивні солі, згадані вище, включають терапевтично активні нетоксичні кислотні-адитивні сольові форми, які здатні утворювати сполуки формули (I). Останні легко можуть бути отримані обробкою основної форми відповідною кислотою. Підходящі кислоти включають, наприклад, неорганічні кислоти, такі як галогеноводневі кислоти, наприклад, соляна або бромистоводнева кислота; сірчана кислота; азотна кислота; фосфорна кислота та подібні кислоти; або органічні кислоти, такі як, наприклад, оцтова кислота, пропанова кислота, гідроксіоцтова кислота, молочна кислота, піровиноградна кислота, щавлева кислота, малінова кислота, бурштинова (тобто бутандіонова кислота) кислота, малеїнова кислота, фумарова кислота, яблучна кислота, винна кислота, лимонна кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, бензолсульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота, цикламова кислота, саліцилова кислота, п-

аміносаліцилова кислота, памова кислота та подібні кислоти.

Фармацевтично прийнятні адитивні солі, згадані вище, включають терапевтично активні нетоксичні основно-адитивні сольові форми, які здатні утворювати сполуки формули (I). Прикладами таких основно-адитивних сольових форм є, наприклад, солі натрію, калію, кальцію, а також солі з фармацевтично прийнятними амінами, наприклад, такими як, аміак, алкіламіни, бензатин, N-метил-D-глюкамін, гідрабамін, амінокислоти, наприклад, аргінін, лізин.

І навпаки, зазначені сольові форми можуть бути перетворені у форму вільної кислоти або вільної основи обробкою відповідною основою або кислотою.

Термін «адитивна сіль», як використовується вище, також включає сольвати, які можуть утворювати сполуки формули (I), а також їх солі. Такі сольвати, наприклад, являють собою гідрати, алкоголяти та подібні.

Термін «стереохімічно ізомерні форми», як використовується вище, означає можливі різні ізомерні, а також і конформаційні форми, які можуть мати сполуки формули (I). Якщо не зазначено або не вказано інше, хімічне позначення сполук означає суміш всіх можливих стереохімічно та конформаційно ізомерних форм, зазначені суміші включають всі діастереомери, енантіомери та/або конформери основної молекулярної структури. Всі стереохімічно ізомерні форми сполук формули (I) в чистому вигляді або в суміші один з одним входять в межі даного винаходу.

Деякі сполуки формули (I) також можуть знаходитися в таутомерних формах. Такі форми, хоча явно не зазначено в наведеній вище формулі, включені в межі даного винаходу.

Форми N-оксидів сполук формули (I) включають такі сполуки формули (I), в яких один або декілька атомів азоту окиснені до так названого N-оксиду.

Перша група сполук за даним винаходом складається з тих сполук формули (I), для яких застосовують одне або більше з наступних обмежень;

Z являє собою O, NH або S;

Y являє собою -C<sub>3-9</sub>алкіл-, -C<sub>3-9</sub>алкеніл-, -C<sub>1-5</sub>алкіл-оксид-, -C<sub>1-5</sub>алкіл-, -C<sub>1-5</sub>алкіл-NR<sup>13</sup>-, -C<sub>1-5</sub>алкіл-, -C<sub>1-5</sub>алкіл-NR<sup>14</sup>-, -CO-C<sub>1-5</sub>алкіл-, -C<sub>1-5</sub>алкіл-CO-NR<sup>15</sup>-, -C<sub>1-5</sub>алкіл-, -C<sub>1-6</sub>алкіл-CO-NH-, -C<sub>1-6</sub>алкіл-NH-CO-, -CO-NH-C<sub>1-6</sub>алкіл-, -NH-CO-C<sub>1-6</sub>алкіл-, -CO-C<sub>1-7</sub>алкіл-, -C<sub>1-7</sub>алкіл-CO-, -C<sub>1-6</sub>алкіл-CO-C<sub>1-6</sub>алкіл-, -C<sub>1-2</sub>алкіл-NH-CO-CHR<sup>16</sup>-NH-;

X<sup>1</sup> являє собою прямий зв'язок, O, -O-C<sub>1-2</sub>алкіл-, CO, -CO-C<sub>1-2</sub>алкіл-, NR<sup>11</sup>-, -NR<sup>11</sup>-C<sub>1-2</sub>алкіл-, -CH<sub>2</sub>-, -O-N=CH- або -C<sub>1-2</sub>алкіл-;

X<sup>2</sup> являє собою прямий зв'язок, O, -O-C<sub>1-2</sub>алкіл-, CO, -CO-C<sub>1-2</sub>алкіл-, NR<sup>12</sup>-, -NR<sup>12</sup>-C<sub>1-2</sub>алкіл-, -CH<sub>2</sub>-, -O-N=CH- або -C<sub>1-2</sub>алкіл-;

R<sup>1</sup> являє собою водень, ціано, гало, гідрокси, форміл, C<sub>1-6</sub>алкокси-, C<sub>1-6</sub>алкіл-, C<sub>1-6</sub>алкокси-, заміщений гало, C<sub>1-4</sub>алкіл, заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси або гало;

R<sup>2</sup> являє собою водень, ціано, гало, гідрокси, гідроксикарбоніл-, Het<sup>16</sup>-карбоніл-, C<sub>1-4</sub>алкіл-оксикарбоніл-, C<sub>1-4</sub>алкілкарбоніл-, амінокарбоніл-, моно- або ді(C<sub>1-4</sub>алкіл)амінокарбоніл-, Het<sup>1</sup>, форміл, C<sub>1-4</sub>алкіл-, C<sub>2-6</sub>алкініл-, C<sub>3-6</sub>циклоалкіл-, C<sub>3-6</sub>циклоалкілокси-, C<sub>1-6</sub>алкокси-, Ar<sup>5</sup>, Ar<sup>1</sup>-окси-, дигідроксиборан, C<sub>1-6</sub>алкокси-, заміщений галогеном, C<sub>1-4</sub>алкіл, заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гало, гідрокси або NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, C<sub>1-4</sub>алкілкарбоніл-, де зазначений C<sub>1-4</sub>алкіл необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси або C<sub>1-4</sub>алкіл-окси-;

R<sup>3</sup> являє собою водень, C<sub>1-4</sub>алкіл або C<sub>1-4</sub>алкіл, заміщений одним або більше замісниками, вибраними з гало, C<sub>1-4</sub>алкілокси-, аміно-, моно- або ді(C<sub>1-4</sub>алкіл)аміно-, C<sub>1-4</sub>алкіл-сульфоніл- або феніл-;

R<sup>4</sup> являє собою водень, гідрокси, Ar<sup>3</sup>-окси, Ar<sup>4</sup>-C<sub>1-4</sub>алкілокси-, C<sub>1-4</sub>алкілокси-, C<sub>2-4</sub>алкенілокси-, необов'язково заміщений Het<sup>12</sup>, або R<sup>4</sup> являє собою C<sub>1-4</sub>алкілокси, заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з C<sub>1-4</sub>алкілокси-, гідрокси, гало, Het<sup>2</sup>-, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>-, -карбоніл-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> або Het<sup>3</sup>-карбоніл-;

R<sup>5</sup> та R<sup>6</sup> кожен незалежно вибраний з водню або C<sub>1-4</sub>алкіл-;

R<sup>7</sup> та R<sup>8</sup> кожен незалежно вибраний з водню, C<sub>1-4</sub>алкіл, Het<sup>8</sup>, аміносульфоніл-, моно- або ді(C<sub>1-4</sub>алкіл)-аміносульфоніл-, гідроксид-C<sub>1-4</sub>алкіл-, C<sub>1-4</sub>алкіл-оксид-C<sub>1-4</sub>алкіл-, гідроксикарбоніл-, C<sub>1-4</sub>алкіл-, C<sub>3-6</sub>циклоалкіл-, Het<sup>9</sup>-карбоніл-, C<sub>1-4</sub>алкіл-, Het<sup>10</sup>-карбоніл-, полігідроксид-C<sub>1-4</sub>алкіл-, Het<sup>11</sup>-C<sub>1-4</sub>алкіл-або Ar<sup>2</sup>-C<sub>1-4</sub>алкіл-;

R<sup>9</sup> та R<sup>10</sup> кожен незалежно вибраний з водню, C<sub>1-4</sub>алкіл, C<sub>3-6</sub>циклоалкіл, Het<sup>4</sup>, гідроксид-C<sub>1-4</sub>алкіл-, C<sub>1-4</sub>алкілоксид-C<sub>1-4</sub>алкіл- або полігідроксид-C<sub>1-4</sub>алкіл-;

R<sup>11</sup> являє собою водень, C<sub>1-4</sub>алкіл, Het<sup>5</sup>, Het<sup>6</sup>-C<sub>1-4</sub>алкіл-, C<sub>1-4</sub>алкенілкарбоніл-, необов'язково заміщений Het<sup>7</sup>-C<sub>1-4</sub>алкіламінокарбонілом-, C<sub>2-4</sub>алкенілсульфоніл-, C<sub>1-4</sub>алкілоксид-C<sub>1-4</sub>алкіл- або феніл, необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з водню, гідрокси, аміно або C<sub>1-4</sub>алкілокси-;

R<sup>12</sup> являє собою водень, C<sub>1-4</sub>алкіл, C<sub>1-4</sub>алкіл-оксид-карбоніл-, Het<sup>17</sup>, Het<sup>18</sup>-C<sub>1-4</sub>алкіл-, C<sub>2-4</sub>алкенілкарбоніл-, необов'язково заміщений Het<sup>19</sup>-C<sub>1-4</sub>алкіламінокарбонілом-, C<sub>2-4</sub>алкенілсульфонілом-, C<sub>1-4</sub>алкілоксид-C<sub>1-4</sub>алкілом-, або R<sup>12</sup> являє собою феніл, необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з водню, гідрокси, аміно або C<sub>1-4</sub>алкілокси-;

R<sup>13</sup> являє собою водень, C<sub>1-4</sub>алкіл, Het<sup>13</sup>, Het<sup>14</sup>-C<sub>1-4</sub>алкіл- або феніл, необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з водню, гідрокси, аміно або C<sub>1-4</sub>алкілокси-;

R<sup>14</sup> та R<sup>15</sup> кожен незалежно вибраний з водню, C<sub>1-4</sub>алкіл, Het<sup>15</sup>-C<sub>1-4</sub>алкіл-або C<sub>1-4</sub>алкілоксид-C<sub>1-4</sub>алкіл-;

R<sup>16</sup> являє собою водень або C<sub>1-4</sub>алкіл, необов'язково заміщений фенілом, індолілом, метилсульфідом, гідрокси, тіолом, гідроксифенілом, аміно-



карбонілом, гідроксикарбонілом, аміном, імідазоліном або гуанідином;

Het<sup>1</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з піперидинілу, морфолінілу, піперазинілу, фуранілу, піразолілу, діоксоланілу, тіазолілу, оксазолілу, імідазолілу, ізоксазолілу, оксадіазолілу, піридинілу або піролідинілу, де зазначений Het<sup>1</sup> необов'язково заміщений аміно, С<sub>1-4</sub>алкілом, гідроксі-С<sub>1-4</sub>алкілом-, фенілом, феніл-С<sub>1-4</sub>алкілом-, С<sub>1-4</sub>алкіл-оксі-С<sub>1-4</sub>алкіл- моно- або ді(С<sub>1-4</sub>алкіл)аміно- або аміно-карбонілом-;

Het<sup>2</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піперазинілу, піперидинілу, піролідинілу, тіоморфолінілу або дитіанілу, де зазначений Het<sup>2</sup> необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси-, гало-, аміно-, С<sub>1-4</sub>алкілу-, гідроксі-С<sub>1-4</sub>алкілу-, С<sub>1-4</sub>алкіл-оксі-С<sub>1-4</sub>алкілу-, гідроксі-С<sub>1-4</sub>алкіл-оксі-С<sub>1-4</sub>алкілу-, моно- або ді(С<sub>1-4</sub>алкіл)аміно-, моно- або ді(С<sub>1-4</sub>алкіл)аміно-С<sub>1-4</sub>алкілу-, аміноС<sub>1-4</sub>алкілу-, моно- або ді(С<sub>1-4</sub>алкіл)аміно-сульфонілу-, аміносульфонілу-;

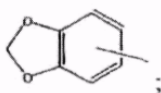
Het<sup>3</sup>, Het<sup>4</sup> та Het<sup>8</sup> кожен незалежно являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піперазинілу, піперидинілу, фуранілу, піразолілу, діоксоланілу, тіазолілу, оксазолілу, імідазолілу, ізоксазолілу, оксадіазолілу, піридинілу або піролідинілу, де зазначений Het<sup>3</sup>, Het<sup>4</sup> або Het<sup>8</sup> необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси-, аміно-, С<sub>1-4</sub>алкілу-, С<sub>3-6</sub>циклоалкіл-С<sub>1-4</sub>алкілу-, аміносульфонілу-, моно- або ді(С<sub>1-4</sub>алкіл)аміно-сульфонілу або аміно-С<sub>1-4</sub>алкілу-;

Het<sup>5</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з піролідинілу або піперидинілу, необов'язково заміщеного одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з С<sub>1-4</sub>алкілу, С<sub>3-6</sub>циклоалкілу, гідроксі-С<sub>1-4</sub>алкілу-, С<sub>1-4</sub>алкілокси-С<sub>1-4</sub>алкілу або полігідроксі-С<sub>1-4</sub>алкілу-;

Het<sup>6</sup> та Het<sup>7</sup> кожен незалежно являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піролідинілу, піперазинілу або піперидинілу, необов'язково заміщеного одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з С<sub>1-4</sub>алкілу, С<sub>3-6</sub>циклоалкілу, гідроксі-С<sub>1-4</sub>алкілу-, С<sub>1-4</sub>алкілокси-С<sub>1-4</sub>алкілу або полігідроксі-С<sub>1-4</sub>алкілу-;

Het<sup>9</sup> та Het<sup>10</sup> кожен незалежно являє собою гетероцикл, вибраний з фуранілу, піперидинілу, морфолінілу, піперазинілу, піразолілу, діоксоланілу, тіазолілу, оксазолілу, імідазолілу, ізоксазолілу, оксадіазолілу, піридинілу або піролідинілу, де зазначений Het<sup>9</sup> або Het<sup>10</sup> необов'язково заміщений С<sub>1-4</sub>алкілом, С<sub>3-6</sub>циклоалкіл-С<sub>1-4</sub>алкілом- або аміно-С<sub>1-4</sub>алкілом-;

Het<sup>11</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з ін-



долілу або

Het<sup>12</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піперазинілу, піперидинілу, піролідинілу, тіоморфолінілу або дитіанілу, де зазначений Het<sup>12</sup> необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси-, гало-, аміно-, С<sub>1-4</sub>алкілу-, гідроксі-

С<sub>1-4</sub>алкілу-, С<sub>1-4</sub>алкіл-оксі-С<sub>1-4</sub>алкілу-, гідроксі-С<sub>1-4</sub>алкіл-оксі-С<sub>1-4</sub>алкілу-, моно- або ді(С<sub>1-4</sub>алкіл)аміно- або моно- або ді(С<sub>1-4</sub>алкіл)аміно-С<sub>1-4</sub>алкілу-;

Het<sup>13</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з піролідинілу або піперидинілу, необов'язково заміщеного одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з С<sub>1-4</sub>алкілу, С<sub>3-6</sub>циклоалкілу, гідроксі-С<sub>1-4</sub>алкілу-, С<sub>1-4</sub>алкілокси-С<sub>1-4</sub>алкілу або полігідроксі-С<sub>1-4</sub>алкілу-;

Het<sup>14</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піролідинілу, піперазинілу або піперидинілу, необов'язково заміщеного одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з С<sub>1-4</sub>алкілу, С<sub>3-6</sub>циклоалкілу, гідроксі-С<sub>1-4</sub>алкілу-, С<sub>1-4</sub>алкілокси-С<sub>1-4</sub>алкілу або полігідроксі-С<sub>1-4</sub>алкілу-;

Het<sup>15</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піролідинілу, піперазинілу або піперидинілу, необов'язково заміщеного одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з С<sub>1-4</sub>алкілу, С<sub>3-6</sub>циклоалкілу, гідроксі-С<sub>1-4</sub>алкілу-, С<sub>1-4</sub>алкілокси-С<sub>1-4</sub>алкілу або полігідроксі-С<sub>1-4</sub>алкілу-;

Het<sup>16</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піролідинілу, піперазинілу, 1,3,2-діоксаборолану або піперидинілу, де зазначений гетероцикл необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з С<sub>1-4</sub>алкілу; та

Het<sup>17</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з піролідинілу або піперидинілу, необов'язково заміщеного одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з С<sub>1-4</sub>алкілу, С<sub>3-6</sub>циклоалкілу, гідроксі-С<sub>1-4</sub>алкілу-, С<sub>1-4</sub>алкілокси-С<sub>1-4</sub>алкілу або полігідроксі-С<sub>1-4</sub>алкілу-;

Het<sup>18</sup> та Het<sup>19</sup> кожен незалежно являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піролідинілу, піперазинілу або піперидинілу, необов'язково заміщеного одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з С<sub>1-4</sub>алкілу, С<sub>3-6</sub>циклоалкілу, гідроксі-С<sub>1-4</sub>алкілу-, С<sub>1-4</sub>алкілокси-С<sub>1-4</sub>алкілу або полігідроксі-С<sub>1-4</sub>алкілу-;

Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, Ar<sup>3</sup>, Ar<sup>4</sup> та Ar<sup>5</sup> кожен незалежно являє собою феніл, необов'язково заміщений ціано-, С<sub>1-4</sub>алкілсульфонілом-, С<sub>1-4</sub>алкілсульфоніламіно-, аміносульфоніламіно-, гідроксі-С<sub>1-4</sub>алкілом-, аміно-сульфонілом-, гідрокси-, С<sub>1-4</sub>алкілокси- або С<sub>1-4</sub>алкілом.

Цікава група сполук складається з тих сполук формули (I), де застосовують одне або більше з наступних обмежень:

Z являє собою NH;

Y являє собою -С<sub>3-9</sub>алкіл-, -С<sub>2-9</sub>алкеніл-, -С<sub>1-5</sub>алкіл-оксі-С<sub>1-5</sub>алкіл-, -С<sub>1-5</sub>алкіл-NR<sup>13</sup>-С<sub>1-5</sub>алкіл-, -С<sub>1-5</sub>-алкіл-NR<sup>14</sup>-CO-С<sub>1-5</sub>алкіл-, -С<sub>1-6</sub>алкіл-NH-CO-, -NH-CO-С<sub>1-6</sub>алкіл-, -CO-С<sub>1-7</sub>алкіл-, -С<sub>1-7</sub>алкіл-CO-, С<sub>1-6</sub>алкіл-CO-, С<sub>1-6</sub>алкіл-, -С<sub>1-2</sub>алкіл-NH-CO-CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>NH-, -С<sub>1-2</sub>алкіл-CO-NH-CR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>-CO-, -С<sub>1-2</sub>алкіл-CO-NR<sup>20</sup>- С<sub>1-3</sub>алкіл-CO-, -С<sub>1-2</sub>алкілNR<sup>21</sup>-CH<sub>2</sub>-CO-NH-С<sub>1-3</sub>алкіл-, -NR<sup>22</sup>-CO-С<sub>1-3</sub>алкіл-NH-, -С<sub>1-3</sub>алкіл-NH-CO-Het<sup>20</sup>-, С<sub>1-2</sub>алкіл-CO-Het<sup>21</sup>-CO- або -Het<sup>22</sup>-CH<sub>2</sub>-CO-NH-С<sub>1-3</sub>алкіл-;

X<sup>1</sup> являє собою O, -O-С<sub>1-2</sub>алкіл-, -O-N=CH-, NR<sup>11</sup> або -NR<sup>11</sup>С<sub>1-2</sub>алкіл-; в окремому варіанті здійснення X<sup>1</sup> являє собою -NR<sup>11</sup>-, -O- або -O-CH<sub>2</sub>-;

$X^2$  являє собою прямий зв'язок, O, -O-C<sub>1-2</sub>алкіл-, -O-N=CH-, NR<sup>12</sup> або NR<sup>12</sup>-C<sub>1-2</sub>алкіл-; в окремому варіанті здійснення  $X^2$  являє собою прямий зв'язок, -C<sub>1-2</sub>алкіл-, -O-C<sub>1-2</sub> алкіл-, -O- або -O-CH<sub>2</sub>-;

R<sup>1</sup> являє собою водень, ціано, гало або гідрокси, переважно гало;

R<sup>2</sup> являє собою водень, ціано, гало, гідрокси, гідроксикарбоніл-, C<sub>1-4</sub>алкілоксикарбоніл-, Het<sup>16</sup>-карбоніл-, C<sub>1-4</sub>алкіл-, C<sub>2-6</sub>алкініл-, Ar<sup>5</sup> або Het<sup>1</sup>;

В додатковому варіанті здійснення R<sup>2</sup> являє собою водень, ціано, гало, гідрокси, C<sub>2-6</sub>алкініл- або Het<sup>1</sup>; зокрема R<sup>2</sup> являє собою водень, ціано, гало, гідрокси, або Ar<sup>5</sup>;

R<sup>3</sup> являє собою водень;

R<sup>4</sup> являє собою водень, гідрокси,

C<sub>1-4</sub>алкілокси-, або R<sup>4</sup> являє собою C<sub>1-4</sub>алкілокси, заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з C<sub>1-4</sub>алкілокси- або Het<sup>2</sup>-;

R<sup>12</sup> являє собою водень, C<sub>1-4</sub>алкіл- або C<sub>1-4</sub>алкіл-окси-карбоніл-;

R<sup>13</sup> являє собою водень або Het<sup>14</sup>-C<sub>1-4</sub>алкіл, зокрема морфолініл-C<sub>1-4</sub>алкіл;

R<sup>14</sup> та R<sup>15</sup> являє собою водень;

R<sup>16</sup> являє собою водень або C<sub>1-4</sub>алкіл, заміщений гідрокси;

R<sup>17</sup> являє собою водень або C<sub>1-4</sub>алкіл, зокрема водень або метил;

R<sup>18</sup> являє собою водень або C<sub>1-4</sub>алкіл, необов'язково заміщений гідрокси або фенілом;

R<sup>19</sup> являє собою водень або C<sub>1-4</sub>алкіл, зокрема водень або метил, ще більш конкретно водень;

R<sup>20</sup> являє собою водень або C<sub>1-4</sub>алкіл, зокрема водень або метил;

R<sup>21</sup> являє собою водень, C<sub>1-4</sub>алкіл, Het<sup>23</sup>-C<sub>1-4</sub>алкілкарбоніл-, або

R<sup>21</sup> являє собою моно- або ді(C<sub>1-4</sub>алкіл)аміно-C<sub>1-4</sub>алкіл-карбоніл-, необов'язково заміщений гідрокси, піримідинілом, диметиламіном або C<sub>1-4</sub>алкілокси;

R<sup>22</sup> являє собою водень або C<sub>1-4</sub>алкіл, необов'язково заміщений гідрокси або C<sub>1-4</sub>алкілокси;

Het<sup>1</sup> являє собою тіазоліл, необов'язково заміщений аміно, C<sub>1-4</sub>алкілом, гідрокс-C<sub>1-4</sub>алкілом-, фенілом, феніл-C<sub>1-4</sub>алкілом-, C<sub>1-4</sub>алкіл-окс-C<sub>1-4</sub>алкіл-моно- або ді(C<sub>1-4</sub>алкіл)аміно- або амінокарбонілом-;

Het<sup>2</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піперазинілу, піперидинілу або піролідинілу, де зазначений Het необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси, аміно або C<sub>1-4</sub>алкілу-;

В додаткових варіантах здійснення Het<sup>2</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу або піперидинілу, необов'язково заміщеного C<sub>1-4</sub>алкілом-, переважно метилом;

Het<sup>3</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піперазинілу, піперидинілу або піролідинілу, де зазначений Het<sup>3</sup> необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси, аміно або C<sub>1-4</sub>алкілу-;

Het<sup>12</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піперазинілу, піперидинілу або піролідинілу, де зазначений Het<sup>12</sup> необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси, аміно або C<sub>1-4</sub>алкілу-;

Het<sup>16</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з піперидинілу або піролідинілу;

Het<sup>20</sup> являє собою піролідиніл, 2-піролідиноніл, піперидиніл або гідрокси-піролідиніл, переважно піролідиніл або гідрокси-піролідиніл;

Het<sup>21</sup> являє собою піролідиніл або гідрокси-піролідиніл;

Het<sup>22</sup> являє собою піролідиніл, піперазиніл або піперидиніл.

Окрема група сполук складається з тих сполук формули (I), де застосовують одне або більше з наступних обмежень:

Z являє собою NH;

Y являє собою -C<sub>3-9</sub>алкіл-, -C<sub>2-9</sub>алкеніл-, -C<sub>3-7</sub>алкіл-CO-NH-, необов'язково заміщений аміно, моно- або ді(C<sub>1-4</sub>алкіл)аміно або C<sub>1-4</sub>алкілоксикарбоніламіно-, -C<sub>3-7</sub>алкеніл-CO-NH-, необов'язково заміщений аміно, моно- або ді(C<sub>1-4</sub>алкіл)аміно- або C<sub>1-4</sub>алкілоксикарбоніламіно-, C<sub>1-5</sub>алкіл-NR<sup>13</sup>-C<sub>1-5</sub>алкіл-, -C<sub>1-5</sub>алкіл-NR<sup>14</sup>-CO-C<sub>1-5</sub>алкіл-, -C<sub>1-6</sub>алкіл-CO-NH-, -C<sub>1-5</sub>алкіл-CONR<sup>15</sup>-C<sub>1-5</sub>алкіл-, -C<sub>1-3</sub>алкіл-NH-CO-Het<sup>20</sup>-, -C<sub>1-2</sub>алкіл-CO-Het<sup>21</sup>-CO-, -C<sub>1-2</sub>алкіл-NH-CO-CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>NH-, -C<sub>1-2</sub>алкіл-CO-NH-CR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>-CO-, -C<sub>1-2</sub>алкіл-CO-NR<sup>20</sup>-C<sub>1-3</sub>алкіл-CO- або -NR<sup>22</sup>-CO-C<sub>1-3</sub>алкіл-NH-;

ще більш конкретно Y являє собою -C<sub>3-9</sub>алкіл-, -C<sub>1-5</sub>алкіл-NR<sup>13</sup>-C<sub>1-5</sub>алкіл-, -C<sub>1-5</sub>алкіл-NR<sup>14</sup>-CO-C<sub>1-5</sub>алкіл-, -C<sub>1-3</sub>алкіл-NH-CO-Het<sup>20</sup>-, -C<sub>1-2</sub>алкіл-CO-Het<sup>21</sup>-CO- або -C<sub>1-2</sub>алкіл-NH-CO-CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>-NH-;

X<sup>1</sup> являє собою прямий зв'язок, O або -O-C<sub>1-2</sub>алкіл-;

X<sup>2</sup> являє собою прямий зв'язок, -CO-C<sub>1-2</sub>алкіл-, NR<sup>12</sup>-, -NR<sup>12</sup>-C<sub>1-2</sub>алкіл-, -O-N=CH- або -C<sub>1-2</sub>алкіл-; ще більш конкретно X<sup>2</sup> являє собою -CO-C<sub>1-2</sub>алкіл- або NR<sup>12</sup>-C<sub>1-2</sub> алкіл-;

R<sup>1</sup> являє собою водень або галоген, переважно водень, хлор, фтор або бром;

R<sup>2</sup> являє собою водень або галоген, переважно водень, хлор, фтор або бром;

R<sup>3</sup> являє собою водень;

R<sup>4</sup> являє собою водень або C<sub>1-4</sub>алкілокси, переважно C<sub>1-4</sub>алкілокси, ще більш переважно метокси;

R<sup>12</sup> являє собою водень або C<sub>1-4</sub>алкіл, переважно водень або метил;

R<sup>13</sup> являє собою водень або C<sub>1-4</sub>алкіл;

R<sup>14</sup> являє собою водень;

R<sup>15</sup> являє собою водень;

R<sup>16</sup> та R<sup>17</sup> кожен незалежно являє собою водень або C<sub>1-4</sub>алкіл;

R<sup>18</sup> та R<sup>19</sup> кожен незалежно являє собою водень або C<sub>1-4</sub>алкіл, необов'язково заміщений фенілом або гідрокси;

R<sup>20</sup> та R<sup>21</sup> кожен незалежно являє собою водень або C<sub>1-4</sub>алкіл, необов'язково заміщений C<sub>1-4</sub>алкілокси;

Het<sup>20</sup>, Het<sup>21</sup> та Het<sup>22</sup> кожен незалежно являє собою гетероцикл, вибраний з групи, що склада-

ється з піролідінілу, 2-піролідініону або піперидінілу, необов'язково заміщеного гідрокси.

Переважає група сполук складається з тих сполук формули (I), де застосовують одне або більше з наступних обмежень:

Z являє собою NH;

Y являє собою -C<sub>3-9</sub>алкіл-, -C<sub>2-9</sub>алкеніл-, -C<sub>1-5</sub>алкіл-оксид-C<sub>1-5</sub>алкіл-, -C<sub>1-5</sub>алкіл-NR<sup>13</sup>-C<sub>1-5</sub>алкіл-, -C<sub>1-6</sub>алкіл-NH-CO-, -CO- C<sub>1-7</sub>алкіл-, -C<sub>1-7</sub>алкіл-CO- або C<sub>1-6</sub>алкіл-CO-C<sub>1-6</sub>алкіл; алкіл-NH-CO-Het<sup>20</sup>-, -C<sub>1-2</sub>алкіл-CO-Het<sup>21</sup>-CO-, -C<sub>1-2</sub>алкіл-NH-CO-CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>-NH-, -C<sub>1-2</sub>алкіл-CO-NH-CR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>-CO-, -C<sub>1-2</sub>алкіл-CO-NR<sup>20</sup>-C

X<sup>1</sup> являє собою O, -O-C<sub>1-2</sub>алкіл-, -O-N=CH-, NR<sup>11</sup> або -NR<sup>11</sup>-C<sub>1-2</sub>алкіл-; у конкретному варіанті здійснення X<sup>1</sup> являє собою -NR<sup>11</sup>-, -O- або -O-CH<sub>2</sub>;

X<sup>2</sup> являє собою прямий зв'язок, O, -O-C<sub>1-2</sub>алкіл-, -O-N=CH-, NR<sup>12</sup> або NR<sup>12</sup>-C<sub>1-2</sub>алкіл-; в конкретному варіанті здійснення X<sup>2</sup> являє собою прямий зв'язок, - C<sub>1-2</sub>алкіл-, -O-C<sub>1-2</sub>алкіл-, -O- або -O-CH<sub>2</sub>;

R<sup>1</sup> являє собою водень, ціано, гало або гідрокси, переважно гало;

R<sup>2</sup> являє собою водень, ціано, гало, гідрокси, гідроксикарбоніл-, C<sub>1-4</sub>алкілоксикарбоніл-, Het<sup>16</sup>-карбоніл-, C<sub>1-4</sub>алкіл-, C<sub>2-6</sub>алкініл-, Ar<sup>5</sup> або Het<sup>1</sup>;

В додатковому варіанті здійснення R<sup>2</sup> являє собою водень, ціано, гало, гідрокси, C<sub>2-6</sub>алкініл- або Het<sup>1</sup>; зокрема R<sup>2</sup> являє собою водень, ціано, гало, гідрокси або Ar<sup>5</sup>;

R<sup>3</sup> являє собою водень;

R<sup>4</sup> являє собою водень, гідрокси, C<sub>1-4</sub>алкілокси-, або R<sup>4</sup> являє собою C<sub>1-4</sub>алкілокси, заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з C<sub>1-4</sub>алкілокси- або Het<sup>2</sup>;

R<sup>12</sup> являє собою водень, C<sub>1-4</sub>алкіл- або C<sub>1-4</sub>алкіл-окси-карбоніл-;

R<sup>13</sup> являє собою Het<sup>14</sup>-C<sub>1-4</sub>алкіл, зокрема морфолініл-C<sub>1-4</sub>алкіл;

Het<sup>1</sup> являє собою тіазоліл, необов'язково заміщений аміно, C<sub>1-4</sub>алкілом, гідроксид-C<sub>1-4</sub>алкілом-, фенілом, феніл-C<sub>1-4</sub>алкілом-, C<sub>1-4</sub>алкіл-оксид-C<sub>1-4</sub>алкіл-моно- або ді(C<sub>1-4</sub>алкіл)аміно- або амінокарбонілом-;

Het<sup>2</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піперазінілу, піперидінілу або піролідінілу, де зазначений Het<sup>2</sup> необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси, аміно або C<sub>1-4</sub>алкілу-;

Ще в одному варіанті здійснення Het<sup>2</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу або піперидінілу, необов'язково заміщеного C<sub>1-4</sub>алкілом-, переважно метилом;

Het<sup>3</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піперазінілу, піперидінілу або піролідінілу, де зазначений Het<sup>3</sup> необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси, аміно або C<sub>1-4</sub>алкілу-;

Het<sup>12</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піперазінілу, піперидінілу або піролідінілу, де зазначений Het<sup>12</sup> необов'язково замі-

щений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси, аміно або C<sub>1-4</sub>алкілу-;

Het<sup>16</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з піперидінілу або піролідінілу.

Наступна група сполук складається з тих сполук формули (I), де застосовують одне або більше з наступних обмежень:

Z являє собою NH;

Y являє собою -C<sub>3-9</sub>алкіл-, -C<sub>1-5</sub>алкіл-NR<sup>13</sup>-C<sub>1-5</sub>алкіл-, -C<sub>1-6</sub>алкіл-NH-CO-, -CO- C<sub>1-7</sub>алкіл- або C<sub>1-7</sub>алкіл-CO-;

X<sup>1</sup> являє собою -NR<sup>11</sup>-, -O- або -O-CH<sub>2</sub>;

X<sup>2</sup> являє собою прямий зв'язок, -NR<sup>12</sup>-, -NR<sup>12</sup>-C<sub>1-2</sub>алкіл-, -CO-, -O- або -O-CH<sub>2</sub>;

R<sup>1</sup> являє собою гало; зокрема R<sup>1</sup> являє собою хлор, фтор або бром та знаходиться в положенні 5';

R<sup>2</sup> являє собою водень, ціано, гало, гідрокси або Ar<sup>5</sup>;

R<sup>3</sup> являє собою водень;

R<sup>4</sup> являє собою C<sub>1-4</sub>алкілокси, заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з C<sub>1-4</sub>алкілокси- або Het<sup>2</sup>;

R<sup>12</sup> являє собою C<sub>1-4</sub>алкіл, або R<sup>12</sup> являє собою C<sub>1-4</sub>алкіл-окси-карбоніл;

R<sup>13</sup> являє собою Het<sup>14</sup>-C<sub>1-4</sub>алкіл;

Het<sup>2</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу або піперидінілу, необов'язково заміщеного C<sub>1-4</sub>алкілом-;

Het<sup>3</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піперазінілу, піперидінілу або піролідінілу, де зазначений Het<sup>3</sup> необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси, аміно або C<sub>1-4</sub>алкілу-;

Het<sup>12</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піперазінілу, піперидінілу або піролідінілу, де зазначений Het<sup>12</sup> необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси, аміно або C<sub>1-4</sub>алкілу-;

Het<sup>14</sup> являє собою морфолініл.

В наступному варіанті здійснення даного винаходу сполуки формули (I) вибирають з групи, що складається з:

17-бром-8,9,10,11,12,13,14,19-октагідро-20-метокси-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-

b][6,1,12]бензоксадіазациклопентадецину,

17-бром-8,9,10,11,12,13,14,19-октагідро-20-метокси-13-метил-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-

b][6,1,12]бензоксадіазациклопентадецину,

4-фтор-N-(8,9,10,11,12,13-гексагідро-20-

метокси-4,6-етанділіден-19H-піримідо[4,5-

b][6,13,1]бензодіоксаазааціклопентадецин-16-іл)-

бензаміду

18-хлор-9,10,11,12,15,20-гексагідро-21-метокси-4,6-етанділіден-8H,14H-піримідо[4,5-

b][6,12,1]бензодіоксаазааціклогексадецину,

18-хлор-9,10,13,14,15,20-гексагідро-21-метокси-4,6-етанділіден-8H-піримідо[4,5-

b][6,1,11]бензоксадіазациклогексадецин-11(12H)-

ону,

18-хлор-8,9,11,12,15,20-гексагідро-21-метокси-4,6-етанділіден-14Н-піримідо[4,5-  
b][6,9,12,1]бензотриоксаазациклогексадецину,

19-хлор-9,10,11a,12,13,14,16,21-октагідро-22-метокси-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-b]пірол[2,1-  
k][6,1,9,12]бензоксатриазациклопентадецин-11(8Н)-ону,

17-хлор-9,10,12,13,14,19-гексагідро-20-метокси-13-метил-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-  
b][6,1,9,12]бензоксатриазациклопентадецин-11(8Н)-ону,

17-хлор-9,10,12,13,14,19-гексагідро-20-метокси-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-  
b][6,1,9,12]бензоксатриазациклопентадецин-11(8Н)-ону,

18-хлор-8,9,10,11,13,14,15,20-октагідро-21-метокси-14-метил-4,6-етанділіден-12Н-  
піримідо[4,5-  
b][6,1,10,13]бензоксатриазациклогексадецин-12-  
ону,

18-хлор-9,10,13,14,15,20-гексагідро-21-метокси-4,6-етанділіден-8Н-піримідо[4,5-  
b][6,1,9,13]бензоксатриазациклогексадецин-11(12Н)-ону,

19-хлор-8,9,10,11,14,15,16,21-октагідро-22-метокси-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-  
b][6,1,10,14]бензоксатриазациклопентадецин-12(13Н)-ону,

17-хлор-10,11,14,19-тетрагідро-20-метокси-4,6-етенопіримідо[4,5-  
b][6,1,9,12]бензоксатриазациклопентадецин-9,12(8Н,13Н)-діону,

20-хлор-9,10,11,12a,13,17,22-гептагідро-23-метокси-4,6-етено-8Н-піримідо[4,5-b]пірол[2,1-  
1][6,1,10,13]бензоксатриазациклогексадецин-12,15(14Н)-діону,

20-хлор-8,9,10,11,12a,13,14,15,17,22-декагідро-23-метокси-4,6-етанділіден-12Н-  
піримідо[4,5-b]пірол[2,1-  
1][6,1,10,13]бензоксатриазациклогексадецин-12-  
ону,

19-хлор-10,11,12,13,16,21-гексагідро-22-метокси-4,6-етенопіримідо[4,5-  
b][6,1,9,14]бензоксатриазациклопентадецин-9,14(8Н,15Н)-діону,

18-хлор-11,12,15,20-тетрагідро-21-метокси-4,6-етено-8Н-піримідо[4,5-  
b][6,1,9,13]бензоксатриазациклогексадецин-9,13(10Н,14Н)-діону,

19-хлор-9,10,12,13,16,21-гексагідро-22-метокси-4,6-етенопіримідо[4,5-  
b][6,1,11,14]бензоксатриазациклопентадецин-11,14(8Н,15Н)-діону,

21-хлор-9,10,12,13,14,15,18,23-октагідро-24-метокси-4,6-етенопіримідо[4,5-  
b][6,1,11,16]бензоксатриазациклононадецин-11,16(8Н,17Н)-діону,

20-хлор-9,10,13,14,17,22-гексагідро-23-метокси-4,6-етено-8Н-піримідо[4,5-  
b][6,1,11,15]бензоксатриазациклооктадецин-11,15(12Н, 16Н)-діону,

17-бром-16-фтор-8,9,10,11,12,13,14,19-октагідро-20-метокси-4,6-етенопіримідо[4,5-  
b][6,1,12]бензоксадіазациклопентадецину,

17-хлор-10,11,14,19-тетрагідро-20-метокси-11-метил-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-  
b][6,1,9,12]бензоксатриазациклопентадецин-9,12(8Н,13Н)-діону,

17-хлор-10,11,14,19-тетрагідро-20-метокси-11-(1-метилетил)-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-  
b][6,1,9,12]бензоксатриазациклопентадецин-9,12(8Н,13Н)-діону,

17-хлор-10,11,14,19-тетрагідро-20-метокси-11-(фенілметил)-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-  
b][6,1,9,12]бензоксатриазациклопентадецин-9,12(8Н,13Н)-діону,

18-хлор-9,10,12,13,15,20-гексагідро-21-метокси-12-(1-метилетил)-4,6-етанділіден-8Н-  
піримідо[4,5-  
b][6,1,9,12]бензоксатриазациклогексадецин-11,14-  
діону,

18-хлор-9,10,12,13,15,20-гексагідро-21-метокси-12,12-диметил-4,6-етанділіден-8Н-  
піримідо[4,5-  
b][6,1,9,12]бензоксатриазациклогексадецин-11,14-  
діону,

18-хлор-9,10,12,13,15,20-гексагідро-21-метокси-12-(2-метилпропіл)-4,6-етанділіден-8Н-  
піримідо[4,5-  
b][6,1,9,12]бензоксатриазациклогексадецин-11,14-  
діону,

19-хлор-8,9,10,11,13,14,16,21-октагідро-22-метокси-13-(2-метилпропіл)-4,6-  
етанділіденпіримідо[4,5-  
b][6,1,10,13]бензоксатриазациклопентадецин-12,15-діону,

18-хлор-9,10,12,13,15,20-гексагідро-21-метокси-4,6-етанділіден-8Н-піримідо[4,5-  
b][6,1,9,12]бензоксатриазациклогексадецин-11,14-  
діону,

19-хлор-8,9,10,11,13,14,16,21-октагідро-22-метокси-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-  
b][6,1,10,13]бензоксатриазациклопентадецин-12,15-діону,

10,11,14,19-тетрагідро-20-метокси-11-метил-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-  
b][6,1,9,12]бензоксатриазациклопентадецин-9,12(8Н,13Н)-діону,

10,11,14,19-тетрагідро-20-метокси-11-(1-метилпропіл)-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-  
b][6,1,9,12]бензоксатриазациклопентадецин-9,12(8Н,13Н)-діону,

16,17,18,18a,20,21-гексагідро-22-метокси-9,11-етанділіденпіримідо[4,5-b]пірол[1,2-  
i][6,1,9,12]бензоксатриазациклопентадецин-14,19(5Н,13Н)-діону,

10,11,14,19-тетрагідро-20-метокси-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-  
b][6,1,9,12]бензоксатриазациклопентадецин-9,12(8Н,1Н)-діону,

11,12,15,20-тетрагідро-21-метокси-4,6-етанділіден-8Н-піримідо[4,5-  
b][6,1,9,13]бензоксатриазациклогексадецин-9,13(10Н, 4Н)-діону,

10,11,12,13,16,21-гексагідро-22-метокси-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-  
b][6,1,9,14]бензоксатриазациклопентадецин-9,14(8Н,15Н)-діону,

19-хлор-18-фтор-9,10,11а,12,13,14,16,21-октагідро-22-метокси-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-*b*]пірол[2,1-*k*][6,1,9,12]бензоксатриазациклопентадецин-11(8Н)-ону,

18-хлор-9,10,11,12,13,14,15,20-октагідро-21-метокси-14-метил-4,6-етанділіден-8Н-піримідо[4,5-*b*][6,1,10,13]бензоксатриазациклогексадецину,  
17-хлор-16-фтор-9,10,12,13,14,19-гексагідро-20-метокси-13-метил-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-*b*][6,1,9,12]бензоксатриазациклопентадецин-11(8Н)-ону,

18-хлор-17-фтор-8,9,10,11,13,14,15,20-октагідро-21-метокси-14-метил-4,6-етанділіден-12Н-піримідо[4,5-*b*][6,1,10,13]бензоксатриазациклогексадецин-12-ону,

17-хлор-16-фтор-9,10,12,13,14,19-гексагідро-20-метокси-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-*b*][6,1,9,12]бензоксатриазациклопентадецин-11(8Н)-ону,

18-хлор-17-фтор-8,9,10,11,13,14,15,20-21-метокси-4,6-етанділіден-12Н-піримідо[4,5-*b*][6,1,10,13]бензоксатриазациклогексадецин-12-ону,

18-хлор-8,9,10,11,13,14,15,20-октагідро-21-метокси-4,6-етанділіден-12Н-піримідо[4,5-*b*][6,1,10,13]бензоксатриазациклогексадецин-12-ону,

3-хлор-16,17,18,18а,20,21-гексагідро-22-метокси-9,11-етанділіденпіримідо[4,5-*b*]пірол[1,2-*i*][6,1,9,12]бензоксатриазациклопентадецин-14,19(5Н,13Н)-діону,

17-хлор-10,11,14,19-тетрагідро-20-метокси-10-метил-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-*b*][6,1,9,12]бензоксатриазациклопентадецин-9,12(8Н,13Н)-діону,

17-хлор-10,11,14,19-тетрагідро-11-(1-гідроксиметил)-20-метокси-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-*b*][6,1,9,12]бензоксатриазациклопентадецин-9,12(8Н,13Н)-діону,

19-хлор-9,10,12,13,16,21-гексагідро-22-метокси-13-(1-метилпропіл)-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-*b*][6,1,11,14]бензоксатриазациклопентадецин-1,14(8Н,15Н)-діону,

17-хлор-10,11,14,19-тетрагідро-11-(гідроксиметил)-20-метокси-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-*b*][6,1,9,12]бензоксатриазациклопентадецин-9,12(8Н,13Н)-діону,

19-хлор-9,10,12,13,16,21-гексагідро-13-(гідроксиметил)-22-метокси-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-*b*][6,1,11,14]бензоксатриазациклопентадецин-11,14(8Н,15Н)-діону,

19-хлор-9,10,12,13,16,21-гексагідро-22-метокси-13-метил-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-*b*][6,1,11,14]бензоксатриазациклопентадецин-11,14(8Н,15Н)-діону,

18-хлор-10,11,13,14,15,20-гексагідро-21-метокси-4,6-етанділіден-8Н-піримідо[4,5-

*b*][6,1,9,12]бензоксатриазациклогексадецин-9,12-діону,

20-хлор-10,11,12,13,15,16,17,22-октагідро-23-метокси-4,6-етанділіден-8Н-піримідо[4,5-*b*][6,1,9,14]бензоксатриазациклооктадецин-9,14-діону,

19-хлор-9,10,11а,12,13,14,16,21-октагідро-22-метокси-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-*b*]піроло[2,1-*k*][6,1,9,12]бензоксатриазациклопентадецин-11(8Н)-ону,

20-хлор-8,9,10,11,12а,13,14,15,17,22-декагідро-23-метокси-4,6-етанділіден-12Н-піримідо[4,5-*b*]пірол[2,1-1][6,1,10,13]бензоксатриазациклогексадецин-12-ону,

20-хлор-19-фтор-8,9,10,11,12а,13,14,15,17,22-декагідро-23-метокси-4,6-етанділіден-12Н-піримідо[4,5-*b*]пірол[2,1-1][6,1,10,13]бензоксатриазациклогексадецин-12-ону,

19-хлор-9,10,11,12,14,15,16,21-октагідро-22-метокси-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-*b*][6,1,11,14]бензоксатриазациклопентадецин-13(8Н)-ону,

19-хлор-8,9,10,11,14,15,16,21-октагідро-22-метокси-10-метил-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-*b*][6,1,9,12]бензоксатриазациклопентадецин-12(13Н)-ону,

19-хлор-10-етил-8,9,10,11,14,15,16,21-октагідро-22-метокси-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-*b*][6,1,9,12]бензоксатриазациклопентадецин-12(13Н)-ону,

7-хлор-10,11,12,13,18,19,19а,20-октагідро-24-метокси-1,22-етанділіден-5Н,17Н-піримідо[4,5-*b*]пірол[2,1-*h*][6,1,9,12]бензоксатриазациклопентадецин-14(15Н)-ону,

20-хлор-9,10,11,12,15,16,17,22-октагідро-23-метокси-4,6-етанділіден-8Н-піримідо[4,5-*b*][6,1,10,13]бензоксатриазациклооктадецин-13(14Н)-ону,

22-хлор-9,10,11,12,17,18,19,24-октагідро-26-метокси-14Н-4,6-етанділіден-9,13-метано-8Н-піримідо[4,5-*b*][6,1,12,15]бензоксатриазациклоейкозин-15(16Н)-ону,

21-хлор-8,9,10,11,16,17,18,23-октагідро-26-метокси-13Н-4,6-етанділіден-9,12-етанпіримідо[4,5-*b*][6,1,11,14]бензоксатриазациклононадецин-14(15Н)-ону,

22-хлор-9,10,11,12,17,18,19,24-октагідро-27-метокси-14Н-4,6-етанділіден-10,13-етано-8Н-піримідо[4,5-*b*][6,1,12,15]бензоксатриазациклоейкозин-15(16Н)-ону,

19-хлор-8,9,10,11,14,15,16,21-октагідро-10-[[[2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил]аміно]ацетил]-22-метокси-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-*b*][6,1,9,12]бензоксатриазациклопентадецин-12(13Н)-ону,

19-хлор-8,9,10,11,14,15,16,21-октагідро-10-[[2-(гідроксиметил)-4-морфолініл]ацетил]-22-метокси-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-

b][6,1,9,12]бензоксатриазациклопентадецин-12(13H)-ону,  
 19-хлор-8,9,10,11,14,15,16,21-октагідро-22-метокси-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-b][6,1,9,12]бензоксатриазациклопентадецин-12(13H)-ону,  
 19-хлор-8,9,10,11,14,15,16,21-октагідро-10-[[2-гідроксіетил)метиламіно]ацетил]-22-метокси-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-b][6,1,9,12]бензоксатриазациклопентадецин-12(13H)-ону,  
 19-хлор-8,9,10,11,14,15,16,21-октагідро-22-метокси-10-[[2-(4-піридиніл)етил]аміно]ацетил]-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-b][6,1,9,12]бензоксатриазациклопентадецин-12(13H)-ону,  
 19-хлор-10-[[2-(диметиламіно)етил]метиламіно]ацетил]-8,9,10,11,14,15,16,21-октагідро-22-метокси-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-b][6,1,9,12]бензоксатриазациклопентадецин-12(13H)-ону,  
 19-хлор-8,9,10,11,14,15,16,21-октагідро-22-метокси-10-[[2-(метоксіетил)аміно]ацетил]-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-b][6,1,9,12]бензоксатриазациклопентадецин-12(13H)-ону,  
 19-хлор-8,9,10,11,14,15,16,21-октагідро-22-метокси-10-[[3-метоксіпропіл]аміно]ацетил]-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-b][6,1,9,12]бензоксатриазациклопентадецин-12(13H)-ону,  
 19-хлор-8,9,10,11,14,15,16,21-октагідро-22-метокси-10-(4-морфолінілацетил)-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-b][6,1,9,12]бензоксатриазациклопентадецин-12(13H)-ону,  
 19-хлор-8,9,10,11,14,15,16,21-октагідро-22-метокси-10-[[4-метил-1-піперазиніл]ацетил]-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-b][6,1,9,12]бензоксатриазациклопентадецин-12(13H)-ону,  
 17-бром-9,10,11,12,14,19-гексагідро-20-метокси-4,6-етенопіримідо[4,5-b][6,1,12]бензоксадіазаціклопентадецин-13(8H)-карбонової кислоти фенілметилового ефіру,  
 21-хлор-9,10,11,12,13а,14,15,16,18,23-декагідро-24-метокси-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-b]пірол[2,1-м][6,1,11,14]бензоксатриазациклопентадецин-13(8H)-ону,  
 21-хлор-20-фтор-9,10,11,12,13а,14,15,16,18,23-декагідро-24-метокси-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-b]пірол[2,1-м][6,1,11,14]бензоксатриазациклопентадецин-13(8H)-ону,  
 21-хлор-8,9,10,13,14,15,18,23-октагідро-24-метокси-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-b][6,1,16]бензоксадіазаціклононадецин-16(17H)-ону,  
 21-хлор-8,9,10,13,14,15,18,23-октагідро-24-метокси-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-b][6,1,16]бензоксадіазаціклононадецин-16(17H)-ону,

19-хлор-18-фтор-9,10,11а,12,13,14,16,21-октагідро-22-метокси-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-b]піроло[2,1-к][6,1,9,12]бензоксатриазациклопентадецин-11(8H)-діону,  
 19-хлор-8,9,10,11,12,13,14,15,16,21-декагідро-22-метокси-15-метил-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-b][6,1,11,14]бензоксатриазациклопентадецину,  
 17-хлор-8,9,10,11,12,13,14,19-октагідро-20-метокси-13-метил-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-b][6,1,9,12]бензоксатриазациклопентадецину,  
 17-хлор-10,11,14,19-тетрагідро-20-метокси-11,11-диметил-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-b][6,1,9,12]бензоксатриазациклопентадецин-9,12(8H,13H)-діону,  
 3-хлор-16,17,18,18а,20,21-гексагідро-17-гідрокси-22-метокси-9,11-етанділіденпіримідо[4,5-b]пірол[1,2-і][6,1,9,12]бензоксатриазациклопентадецин-14,19(5H,13H)-діону,  
 20-хлор-9,12,13,14,17,22-гексагідро-23-метокси-4,6-етанділіден-8H-піримідо[4,5-b][6,1,15]бензоксадіазаціклооктадецин-15(16H)-ону,  
 20-хлор-9,10,11,12,13,14,15,16,17,22-декагідро-23-метокси-16-метил-4,6-етанділіден-8H-піримідо[4,5-b][6,1,12,15]бензоксатриазациклооктадецину,  
 18-хлор-9,10,12,13,15,20-гексагідро-21-метокси-10-(2-метоксіетил)-4,6-етанділіден-8H-піримідо[4,5-b][6,1,9,12]бензоксатриазациклогексадецин-11,14-діону,  
 21-хлор-8,9,10,11,14,15,18,23-октагідро-24-метокси-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-b][6,1,12,16]бензоксатриазациклононадецин-12,16(13H,17H)-діону,  
 22-хлор-9,10,11,13,14,15,16,19,24-нонагідро-25-метокси-4,6-етанділіден-8H-піримідо[4,5-b][6,1,12,17]бензоксатриазациклоейкозин-12,17(18H)-діону,  
 22-хлор-9,10,11,14,15,16,16а,19,24-нонагідро-25-метокси-4,6-етанділіден-8H-піримідо[4,5-b]пірол[1,2-1][6,1,12,15]бензоксатриазациклооктадецин-12,17(18H)-діону,  
 18-хлор-10,11,13,14,15,20-гексагідро-21-метокси-11,11-диметил-4,6-етанділіден-8H-піримідо[4,5-b][6,1,9,12]бензоксатриазациклогексадецин-9,12-діону,  
 22-хлор-9,10,11,14,15,16,16а,19,24-нонагідро-15-гідрокси-25-метокси-4,6-етанділіден-8H-піримідо[4,5-b]пірол[1,2-1][6,1,12,15]бензоксатриазациклооктадецин-12,17(18H)-діону,  
 20-хлор-9,10,11,13,14,17,22-гептагідро-23-метокси-13-метил-4,6-етанділіден-8H-піримідо[4,5-b][6,1,12,15]бензоксатриазациклооктадецин-12,15(16H)-діону,  
 20-хлор-9,10,11,13,14,17,22-гептагідро-23-метокси-14-(2-метилпропіл)-4,6-етанділіден-8H-піримідо[4,5-

b][6,1,12,15]бензоксатриазациклооктадецин-12,15(16H)-діону,  
 20-хлор-9,10,11,13,14,17,22-гептагідро-23-метокси-14,14-диметил-4,6-етанділіден-8H-піримідо[4,5-  
 b][6,1,12,15]бензоксатриазациклооктадецин-12,15(16H)-діону,  
 20-хлор-9,10,11,13,14,17,22-гептагідро-23-метокси-14-(фенілметил)-4,6-етанділіден-8H-піримідо[4,5-  
 b][6,1,12,15]бензоксатриазациклооктадецин-12,15(16H)-діону,  
 20-хлор-9,10,11,13,14,17,22-гептагідро-23-метокси-14-метил-4,6-етанділіден-8H-піримідо[4,5-  
 b][6,1,12,15]бензоксатриазациклооктадецин-12,15(16H)-діону,  
 18-хлор-10,11,13,14,15,20-гексагідро-21-метокси-11-метил-4,6-етанділіден-8H-піримідо[4,5-  
 b][6,1,9,12]бензоксатриазациклогексадецин-9,12-діону,  
 7-хлор-10,11,12,13a,14,15,16-гептагідро-23-метокси-1,21-етанділіден-5H-піримідо[4,5-b]пірол[1,2-  
 i][6,1,9,12]бензоксатриазациклогексадецин-13,18(19H)-діону,  
 18-хлор-10,11,13,14,15,20-гексагідро-21-метокси-10-метил-4,6-етанділіден-8H-піримідо[4,5-  
 b][6,1,9,12]бензоксатриазациклогексадецин-9,12-діону,  
 18-хлор-10,11,13,14,15,20-гексагідро-21-метокси-11-(2-метилпропіл)-4,6-етанділіден-8H-піримідо[4,5-  
 b][6,1,9,12]бензоксатриазациклогексадецин-9,12-діону,  
 18-хлор-10,11,13,14,15,20-гексагідро-11-(1-гідроксietил)-21-метокси-4,6-етанділіден-8H-піримідо[4,5-  
 b][6,1,9,12]бензоксатриазациклогексадецин-9,12-діону,  
 19-хлор-9,10,12,13,16,21-гексагідро-22-метокси-13-(2-метилпропіл)-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-  
 b][6,1,11,14]бензоксатриазациклогептадецин-11,14(8H,15H)-діону,  
 19-хлор-9,10,12,13,16,21-гексагідро-22-метокси-13,13-диметил-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-  
 b][6,1,11,14]бензоксатриазациклогептадецин-11,14(8H,15H)-діону,  
 19-хлор-9,10,12,13,16,21-гексагідро-22-метокси-13-(фенілметил)-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-  
 b][6,1,11,14]бензоксатриазациклогептадецин-11,14(8H,15H)-діону,  
 19-хлор-9,10,12,13,16,21-гексагідро-13-(1-гідроксietил)-22-метокси-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-  
 b][6,1,11,14]бензоксатриазациклогептадецин-11,14(8H,15H)-діону,  
 20-хлор-9,10,11,13,14,17,22-гептагідро-14-(1-гідроксietил)-23-метокси-4,6-етанділіден-8H-піримідо[4,5-

b][6,1,12,15]бензоксатриазациклооктадецин-12,15(16H)-діону,  
 18-хлор-9,10,12,13,15,20-гексагідро-21-метокси-10-[2-(4-морфолініл)етил]-4,6-етанділіден-8H-піримідо[4,5-  
 b][6,1,9,12]бензоксатриазациклогексадецин-11,14-діону,  
 (20-хлор-9,10,13,14,15,16,17,22-октагідро-23-метокси-15-оксо-4,6-етанділіден-8H-піримідо[4,5-  
 b][6,1,15]бензоксадіазаціклооктадецин-14-іл)-карбаїнової кислоти 1,1-диметилетилового ефіру,  
 (20-хлор-9,10,13,14,15,16,17,22-октагідро-23-метокси-15-оксо-4,6-етанділіден-8H-піримідо[4,5-  
 b][6,1,15]бензоксадіазаціклооктадецин-14-іл)-карбаїнової кислоти 1,1-диметилетилового ефіру,  
 18-хлор-10,11,13,14,15,20-гексагідро-11-(гідроксиметил)-21-метокси-4,6-етанділіден-8H-піримідо[4,5-  
 b][6,1,9,12]бензоксатриазациклогексадецин-9,12-діону,  
 7-хлор-10,11,12,13a,14,15,16-гептагідро-15-гідрокси-23-метокси-1,21-етанділіден-5H-піримідо[4,5-b]пірол[1,2-  
 i][6,1,9,12]бензоксатриазациклогексадецин-13,18(19H)-діону,  
 (20-хлор-9,10,11,12,13,14,15,16,17,22-декагідро-23-метокси-15-оксо-4,6-етанділіден-8H-піримідо[4,5-  
 b][6,1,15]бензоксадіазаціклооктадецин-14-іл)-карбаїнової кислоти 1,1-диметилетилового ефіру,  
 14-аміно-20-хлор-9,10,11,12,13,14,17,22-октагідро-23-метокси-4,6-етанділіден-8H-піримідо[4,5-  
 b][6,1,15]бензоксадіазаціклооктадецин-15(16H)-ону,  
 (18-хлор-11,12,13,14,15,20-гексагідро-21-метокси-13-оксо-4,6-етанділіден-8H-піримідо[4,5-  
 b][6,1,13]бензоксадіазаціклогексадецин-12-іл)-карбаїнової кислоти 1,1-диметилетилового ефіру  
 19-хлор-9,10,11a,12,13,14,16,21-октагідро-13-гідрокси-22-метокси-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-  
 b]пірол[2,1-  
 k][6,1,9,12]бензоксатриазациклопентадецин-11(8H)-ону,  
 20-хлор-9,10,14,15,17,22-гексагідро-25-метокси-4,6-етанділіден-13,16-етано-8H-піримідо[4,5-  
 b][6,1,9,12,15]бензоксатетраазаціклооктадецин-11(12H)-ону,  
 19-хлор-9,10,13,14,16,21-гексагідро-24-метокси-8H-4,6-етанділіден-12,15-етанопіримідо[4,5-  
 b][6,1,9,14]бензоксатриазациклогептадецин-11(12H)-ону,  
 20-хлор-9,10,12,13,14,15,17,22-октагідро-24-метокси-4,6-етанділіден-12,16-метано-6H-піримідо[4,5-  
 b][6,1,9,15]бензоксатриазациклооктадецин-11(8H)-ону,  
 17-хлор-9,10,12,13,14,19-гексагідро-20-метокси-12,13-диметил-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-  
 b][6,1,9,12]бензоксатриазациклопентадецин-11(8H)-ону,

17-хлор-13-етил-9,10,12,13,14,19-гексагідро-20-метокси-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-b][6,1,9,12]бензоксатриазациклопентадецин-11(8H)-ону,

17-хлор-9,10,12,13,14,19-гексагідро-12-(гідроксиметил)-20-метокси-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-b][6,1,9,12]бензоксатриазациклопентадецин-11(8H)-ону,

20-хлор-8,9,10,11,12а,13,14,15,17,22-декагідро-14-гідрокси-23-метокси-4,6-етанділіден-12Н-піримідо[4,5-b]пірол[2,1-1][6,1,10,13]бензоксатриазациклогексадецин-12-ону,

21-хлор-8,9,10,11,15,16,18,23-октагідро-26-метокси-4,6-етанділіден-14,17-етанпіримідо[4,5-b][6,1,10,13,16]бензоксатетраазаціклононадецин-12(13H)-ону,

20-хлор-8,9,10,11,14,15,17,22-октагідро-25-метокси-12Н-4,6-етанділіден-13,16-етано-6Н-піримідо[4,5-b][6,1,10,15]бензоксатриазациклооктадецин-12(13H)-ону,

21-хлор-8,9,10,11,13,14,15,16,18,23-декагідро-25-метокси-4,6-етанділіден-13,17-метанопіримідо[4,5-b][6,1,10,16]бензоксатриазациклононадецин-12-ону,

18-хлор-8,9,10,11,13,14,15,20-октагідро-21-метокси-13,14-диметил-4,6-етанділіден-12Н-піримідо[4,5-b][6,1,10,13]бензоксатриазациклогексадецин-12-ону,

18-хлор-14-етил-8,9,10,11,13,14,15,20-октагідро-21-метокси-4,6-етанділіден-12Н-піримідо[4,5-b][6,1,10,13]бензоксатриазациклогексадецин-12-ону,

18-хлор-8,9,10,11,13,14,15,20-октагідро-13-(гідроксиметил)-21-метокси-4,6-етанділіден-12Н-піримідо[4,5-b][6,1,10,13]бензоксатриазациклогексадецин-12-ону,

19-хлор-15-етил-9,10,11,12,14,15,16,21-октагідро-22-метокси-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-b][6,1,11,14]бензоксатриазациклогептадецин-13(8H)-ону,

19-хлор-9,10,11,12,14,15,16,21-октагідро-22-метокси-14,15-диметил-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-b][6,1,11,14]бензоксатриазациклогептадецин-13(8H)-ону,

21-хлор-8,9,10,11,12,13,14,15,18,23-декагідро-24-метокси-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-b][6,1,16]бензоксадіазаціклононадецин-16(17H)-ону,

20-хлор-14-(диметиламіно)-9,10,11,12,13,14,17,22-октагідро-23-метокси-4,6-етанділіден-8Н-піримідо[4,5-b][6,1,15]бензоксадіазаціклооктадецин-15(16H)-ону,

В конкретному варіанті здійснення даного винаходу сполуки формули (I) вибирають з групи, що складається з:

17-бром-8,9,10,11,12,13,14,19-октагідро-20-метокси-13-метил-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-b][6,1,12]бензоксадіазаціклопентадецину,

17-бром-8,9,10,11,12,13,14,19-октагідро-20-метокси-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-b][6,1,12]бензоксадіазаціклопентадецину,

19-хлор-8,9,10,11,13,14,16,21-октагідро-22-метокси-13-(2-метилпропіл)-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-b][6,1,10,13]бензоксатриазациклогептадецин-12,15-діону,

19-хлор-8,9,10,11,13,14,16,21-октагідро-22-метокси-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-b][6,1,10,13]бензоксатриазациклогептадецин-12,15-діону,

19-хлор-18-фтор-9,10,11а,12,13,14,16,21-октагідро-22-метокси-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-b]пірол[2,1-k][6,1,9,12]бензоксатриазациклопентадецин-11(8H)-ону,

18-хлор-9,10,11,12,13,14,15,20-октагідро-21-метокси-14-метил-4,6-етанділіден-8Н-піримідо[4,5-b][6,1,10,13]бензоксатриазациклогексадецину,

19-хлор-8,9,10,11,12,13,14,15,16,21-декагідро-22-метокси-15-метил-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-b][6,1,11,14]бензоксатриазациклогептадецину,

17-хлор-8,9,10,11,12,13,14,19-октагідро-20-метокси-13-метил-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-b][6,1,9,12]бензоксатриазациклопентадецину,

21-хлор-8,9,10,11,13,14,15,16,18,23-декагідро-25-метокси-12Н-4,6-етанділіден-13,17-метанопіримідо[4,5-b][6,1,10,16]бензоксатриазациклононадецин-12-ону,

18-хлор-8,9,10,11,13,14,15,20-октагідро-21-метокси-13,14-диметил-4,6-етанділіден-12Н-піримідо[4,5-b][6,1,10,13]бензоксатриазациклогексадецин-12-ону,

19-хлор-15-етил-9,10,11,12,14,15,16,21-октагідро-22-метокси-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-b][6,1,11,14]бензоксатриазациклогептадецин-13(8H)-ону,  
або 19-хлор-9,10,11,12,14,15,16,21-октагідро-22-метокси-14,15-диметил-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-b][6,1,11,14]бензоксатриазациклогептадецин-13(5H)-ону.

Інші особливі групи сполук являють собою:

- ті сполуки формули (I), в яких  $-X^1$  являє собою -O;
- ті сполуки формули (I), в яких  $-X^1$  являє собою  $-NR^{11}$ , зокрема -NH-;
- ті сполуки формули (I), в яких  $R^1$  являє собою фтор, хлор або бром;
- ті сполуки формули (I), в яких  $R^2$  являє собою фтор, хлор або бром;
- ті сполуки формули (I), в яких  $R^2$  являє собою  $Het^1$ , зокрема тіазоліл, необов'язково заміщений метилом;
- ті сполуки формули (I), в яких  $R^2$  являє собою  $C_{2-6}$ алкіл-, зокрема етиніл;

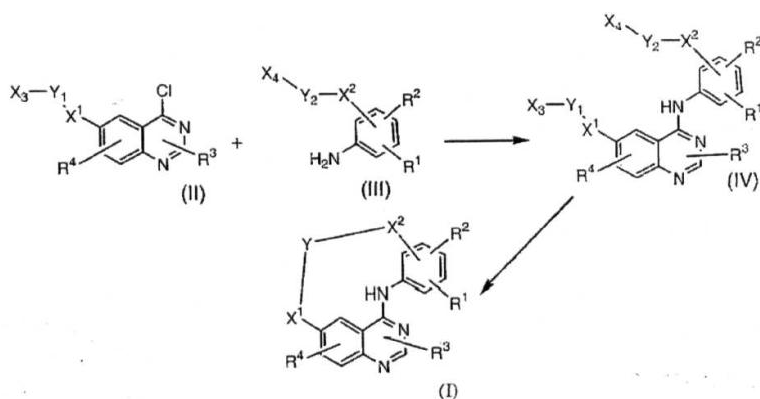


- ті сполуки формули (I), в яких  $R^2$  являє собою  $Ar^5$ , зокрема феніл, необов'язково заміщений ціаном;
- ті сполуки формули (I), в яких  $R^4$  являє собою метокси, та в яких зазначений метокси знаходиться в положенні 7 структури формули (I);
- ті сполуки формули (I), в яких  $R^4$  являє собою  $C_{1-4}$ алкілокси, заміщений одним замісником, вибраним з  $1-4$ алкілокси- або  $Het^2$ -, зокрема пропілокси, заміщений морфолінілом;
- ті сполуки формули (I), в яких  $R^{12}$  являє собою водень або  $C_{1-4}$ алкіл-, зокрема, метил, або в яких  $R^{12}$  являє собою  $C_{1-4}$ алкіл-окси-карбоніл-, зокрема трет-бутил-окси-карбоніл-;
- ті сполуки формули (I), в яких  $Het^2$  являє собою морфолініл, необов'язково заміщений  $C_{1-4}$ алкілом, переважно морфолініл приєднаний через атом азоту до залишку сполук формули (I);
- ті сполуки формули (I), в яких  $Het^3$  являє собою морфолініл, необов'язково заміщений  $C_{1-4}$ алкілом, переважно морфолініл приєднаний через атом азоту до залишку сполук формули (I);
- ті сполуки формули (I), в яких  $Het^{12}$  являє собою морфолініл, необов'язково заміщений

$C_{1-4}$ алкілом, переважно морфолініл приєднаний через атом азоту до залишку сполук формули (I).

Ще в одному варіанті здійснення даного винаходу замісник  $X^2$  знаходиться в положенні 2', замісник  $R^1$  являє собою водень або галоген та знаходиться в положенні 4', замісник  $R^2$  являє собою галоген та знаходиться в положенні 5', замісник  $R^3$  знаходиться в положенні 2 та замісник  $R^4$  в положенні 7 структури формули (I). Альтернативно, замісник  $X^2$  знаходиться в положенні 3', замісник  $R^1$  являє собою водень або галоген та знаходиться в положенні 4', замісник  $R^2$  являє собою галоген та знаходиться в положенні 5', замісник  $R^3$  знаходиться в положенні 2 та замісник  $R^4$  в положенні 7 структури формули (I).

Сполуки за даним винаходом можуть бути отримані будь-яким з декількох стандартних процесів синтезу, які звичайно використовують фахівці в області органічної хімії та які описані, наприклад, в наступних посиланнях: [«Heterocyclic Compounds» -Vol.24 (part4) p.261-304 Fused pyrimidines, Wiley -Interscience; Chem. Pham. Bull., Vol.41(2) 362-368 (1993); J.Chem.Soc, Perkin Trans. 1,2001, 130-137].



$Y_1$  та  $Y_2$  кожен незалежно являє собою  $C_{1-5}$ алкіл-,  $C_{1-6}$ алкіл-,  $CO-C_{1-6}$ алкіл-,  $CO-C_{1-5}$ алкіл-,  $Het^{22}-CH_2-CO$ -,  $CO-CR^{16}R^{17}-NH$ -,  $CR^{18}R^{19}-CO$ -,  $CH_2-CO-NH-C_{1-3}$ алкіл-,  $-C_{1-2}$ алкіл- $NR^{21}-CH_2-CO$ - або  $CO-C_{1-3}$ алкіл алкіл- $NH$ -

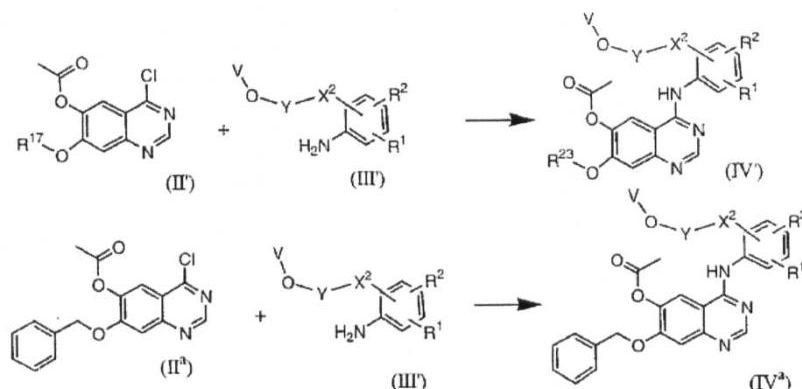
$X_3$  та  $X_4$  являють собою необов'язково захищені функціональні групи, наприклад, такі як, первинний або вторинний амін, гідрокси, водень або галоген (Cl, Br або I), які після реакції дають разом із  $Y_1$  відповідно замісник  $Y_2$ , до якого вони приєднані, двовалентний радикал  $Y$ , як визначено для формули (I).

Як далі показано в прикладах в експериментальній частині даного опису, окрему групу сполук являють собою ті сполуки формули (I), в яких -  $X^1$  являє собою -O-, надалі названі сполуками фор-

мули (I'), які, головним чином, отримують відповідно до наступної схеми синтезу. Сполуки за даним винаходом можуть бути отримані, виходячи з відомих 6-ацетокси-4-хлор-7-метоксихіназоліну (II') або з 6-ацетокси-7-бензилокси-4-хлорхіназоліну (II''), що можуть бути отримані з комерційно доступних вератрової кислоти та 4-гідрокси-3-метоксibenзойної кислоти, відповідно.

Сполучення останніх сполук з підходящими заміщеними анілінами (III') в стандартних умовах, наприклад, перемішування в пропанолі при підвищеній температурі в інтервалі 40-100°C протягом 3-12 годин, аніліни, в свою чергу, можуть бути отримані відповідно до схем реакції 4-8, дає проміжні сполуки (IV, IV'') (Схема 1).

Схема 1



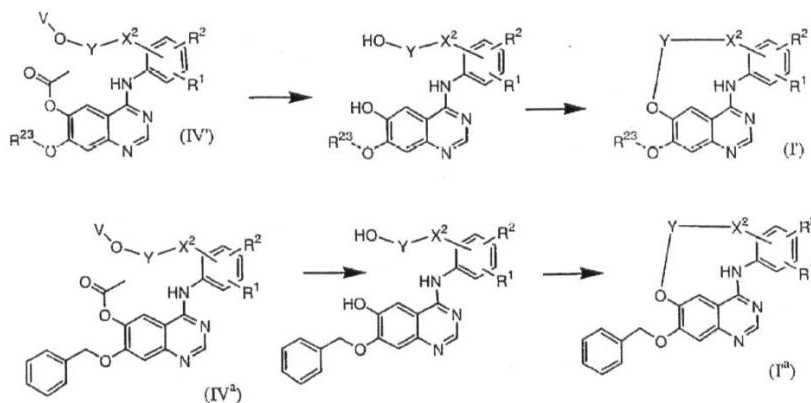
V=водень або захисна група, наприклад, такі групи, як метилкарбонільна, трет-бутильна, метильна, етильна, бензильна або триалкілсилільна

R<sup>23</sup> являє собою Ar<sup>3</sup>, Ar<sup>4</sup>C<sub>1-4</sub>алкіл, C<sub>1-4</sub>алкіл, C<sub>2-6</sub>алкеніл, необов'язково заміщений Het<sup>12</sup>, або R<sup>23</sup> являє собою C<sub>1-4</sub>алкіл, заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з C<sub>1-4</sub>алкілокси, гідрокси, гало, Het<sup>2</sup>, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>,

NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>-карбонілу або Het<sup>3</sup>-карбонілу, де X<sup>2</sup>, Ar<sup>3</sup>, Ar<sup>4</sup>, Het<sup>12</sup>, Het<sup>2</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> та Het<sup>3</sup> визначені, як для сполук формули (I)

Зняття захисту з проміжних сполук формули (IV'-IV<sup>a</sup>), як описано в [Protective Groups у Organic Synthesis by T.W. Greene and P.G.M. Wuts, 3<sup>rd</sup> edition, 1998], з наступною циклізацією в умовах Міцунобу (Mitsunobu) одержують задані сполуки (I'-I<sup>a</sup>). (Схема 2 - де V та R<sup>16</sup> визначені вище)

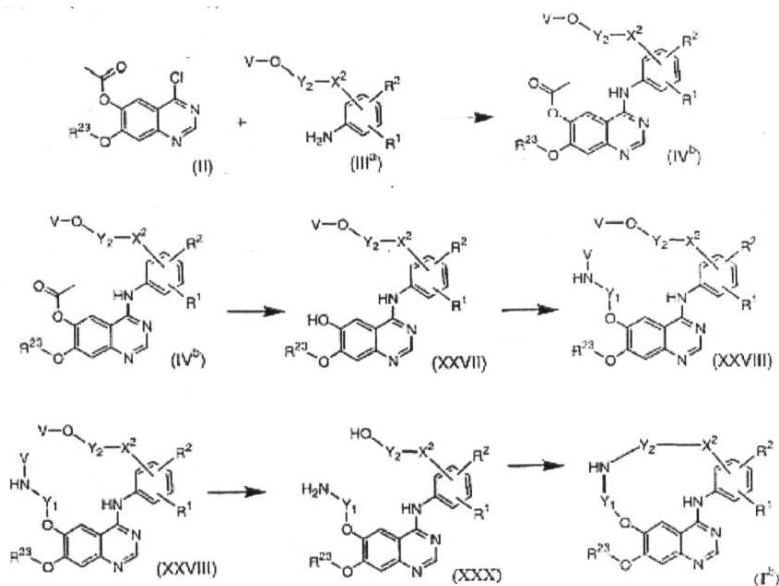
Схема 2



Альтернативно, ті сполуки формули (I<sup>b</sup>), в яких Y являє собою -C<sub>1-5</sub>алкіл-NR<sup>13</sup>-C<sub>1-5</sub>алкіл-, -C<sub>1-5</sub>алкіл-NR<sup>14</sup>-CO-C<sub>1-5</sub>алкіл-, -C<sub>1-5</sub>алкіл-CO-NR<sup>15</sup>-C<sub>1-5</sub>алкіл-, -C<sub>1-6</sub>алкіл-NH-, -C<sub>1-6</sub>алкіл-CO-, -C<sub>1-3</sub>алкіл-NH-CO-Het<sup>20</sup>-, -Het<sup>22</sup>-CH<sub>2</sub>-CO-NH-C<sub>1-3</sub>алкіл-, -C<sub>1-2</sub>алкіл-NH-CO-CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>-NH-, -C<sub>1-2</sub>алкіл-CO-NH-CR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>-CO-, -C<sub>1-2</sub>алкіл-CO-NR<sup>20</sup>-C<sub>1-3</sub>алкіл-CO-, -C<sub>1-2</sub>алкіл-NR<sup>21</sup>-CH<sub>2</sub>-CO-NH-C<sub>1-3</sub>алкіл- або -NR<sup>22</sup>-CO-C<sub>1-3</sub>алкіл-NH-, одержують відповідно до наступної

схеми синтезу. Проміжні сполуки формули (IV<sup>b</sup>) одержують, як описано вище. Зняття захисту та наступне утворення відповідного простого ефіру з використанням підходящого амінованого спирту в стандартних умовах дає проміжні сполуки формули (XXVIII). Зняття захисту з наступною циклізацією дає задані сполуки формули (I<sup>b</sup>).

Схема 3



V = водень або захисна група, наприклад, така як метилкарбонільна, трет-бутильна, метильна, етильна, бензильна або триалкілсилільна групи або, у випадку твердофазного хімічного синтезу, смола, до якої приєднаний залишок молекули

R<sup>23</sup> являє собою Ar<sup>3</sup>, Ar<sup>4</sup>-C<sub>1-4</sub>алкіл, C<sub>1-4</sub>алкіл, C<sub>2-6</sub>алкеніл, необов'язково заміщений Het<sup>12</sup>, або R<sup>23</sup> являє собою C<sub>1-4</sub>алкіл, заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з C<sub>1-4</sub>алкілокси, гідроки, гало, Het<sup>2</sup>, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>-карбонілу або Het<sup>3</sup>-карбонілу, де Ar<sup>3</sup>, Ar<sup>4</sup>, Het<sup>12</sup>, Het<sup>2</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> та Het<sup>3</sup> визначені, як для сполук формули (I)

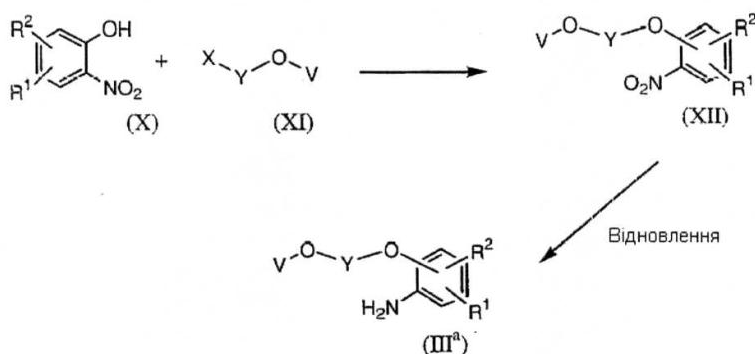
Y<sub>1</sub> та Y<sub>2</sub> кожен незалежно являє собою C<sub>1-5</sub>алкіл, C<sub>1-6</sub>алкіл, CO-C<sub>1-6</sub>алкіл, CO-C<sub>1-5</sub>алкіл, Het<sup>22</sup>-CH<sub>2</sub>-CO, CO-CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>-NH-, CR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>-CO-, CH<sub>2</sub>-

CO-NH-C<sub>1-3</sub>алкіл-, -C<sub>1-2</sub>алкіл-NR<sup>21</sup>-CH<sub>2</sub>-CO-або CO-C<sub>1-3</sub>алкіл-NH-

Більш конкретні приклади синтезу сполук формули (I<sup>b</sup>) представлені на схемах реакцій 9-12.

Для тих сполук, в яких X<sup>2</sup> являє собою -O-, прийнятні заміщені аніліни формули (III<sup>a</sup>), головним чином, одержують з комерційно доступних нітрофенолів (X) та α, ω-захищених галогенованих спиртів (XI) в лужних умовах в реакційно інертному розчиннику, наприклад, використовуючи диметилацетамід (DMA) в присутності K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Отримане нітро-фенільне похідне (XII) надалі відновлюють відповідно до стандартних умов, наприклад, використовуючи залізо/оцтову кислоту, з одержанням заміщених анілінів формули (III<sup>a</sup>) (Схема 4).

Схема 4



X являє собою галоген, наприклад, такий як, Cl, Br та I

V являє собою водень або захисну групу, наприклад, таку як метил карбоніл

Для тих сполук, де X<sup>2</sup> являє собою -NR<sup>12</sup>-C<sub>1-4</sub>алкіл-, прийнятні заміщені аніліни формули (III<sup>b</sup>), головним чином, одержують з комерційно

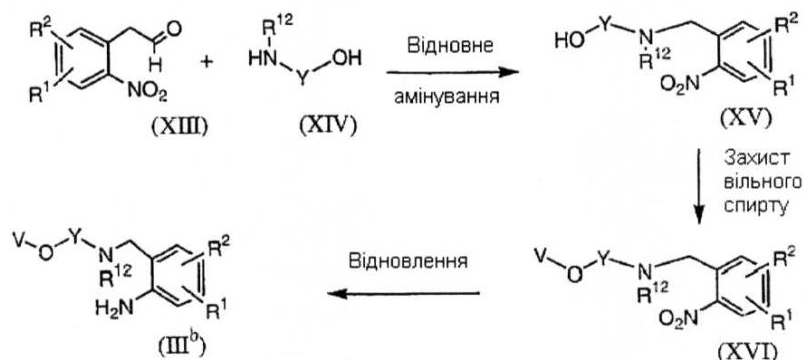
доступних 2-нітро-бензальдегідів (XIII) та амін-заміщених спиртів (XIV) за допомогою відновного амінування в стандартних умовах, наприклад, з використанням NaBH<sub>4</sub> та ізопропoxиду титану (IV), як відновників, в етанолі, як розчиннику, одержуючи на першій стадії нітро-бензиламіни формули (XV).

Потім первинний вільний спирт захищають, використовуючи способи, відомі в даній галузі техніки, наприклад, використовуючи реакцію етерифікації з оцтовим ангідридом в присутності піридину.

Отриману таким чином проміжну сполуку формули (XVI) потім відновлюють відповідно до ста-

ндартних умов, наприклад, з використанням гідрогенлізу ( $H_2$ , Pt/C, тіофен, MeOH) або хлориду олова (II) ( $SnCl_2 \cdot H_2O$ , EtOH), одержуючи заміщені аніліни формули (III<sup>b</sup>) (Схема 5).

Схема 5



V являє собою захисну групу, наприклад, таку як метилкарбоніл

Використовуючи вищезгаданий спосіб в двох альтернативних варіантах, 4-хлор-2-нітробензальдегід перетворювали у відповідні заміщені аніліни формули (III<sup>b</sup>). В першому способі (Схема 5a) відповідні заміщені аніліни формули (III<sup>b</sup>) одержували відновним амінуванням 4-хлор-2-нітробензальдегіду первинними амінокислотами.

Метанольний розчин 10ммоль альдегіду 1, 20ммоль амінокислоти 2, 19ммоль KF, 1мл 4% тіофену (в DIPE) та 1г Pt/C (завись в THF або MeOH) під 1атм. водню перемішують при 50°C (схема 5a). Реакційну суміш фільтрують після поглинання

4 еквівалентів водню (звичайно через 48 годин) та додають 3 еквіваленти Вос ангідриду. Далі розчин перемішують протягом 1-3 годин при кімнатній температурі (LCMS моніторинг), додають надлишок 6 N аміаку в MeOH та перемішування продовжують протягом 1 години для збору надлишку Вос ангідриду. Наприкінці розчин випарюють насухо (спостерігається сублімація трет-бутилкарбамату) та отриману Вос- захищену N-бензиламінокислоту 4 очищують за допомогою ВЕРХ. В тому випадку, коли R' не є воднем, як основний продукт спостерігають Вос-захищений анілін 5. В цьому випадку може бути використаний спосіб В для одержання аніліну типу 4 (див. нижче).

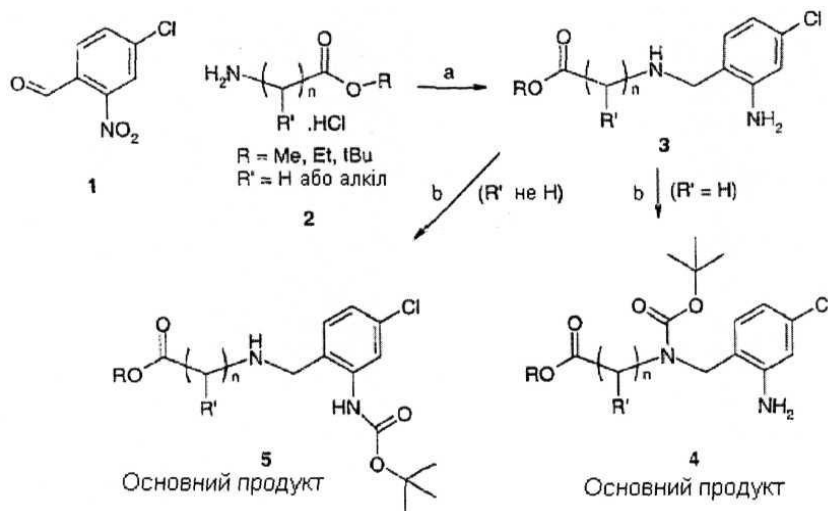


Схема 5a. а) 1атм  $H_2$ , Pt/C, KF, тіофен, MeOH, 50°C, 1-2 дні б) Вос<sub>2</sub>O, MeOH, кімнатна температура, 1-3 годин.

Другим способом одержання підходящих заміщених анілінів формули (III<sup>b</sup>) було відновне амінування первинних та вторинних амінокислот, гідрохлоридів амінокислот, N-метилаліламіну та метиламіноацетальдегіддиметилацеталу 4-хлор-2-нітробензальдегідом 1 та 4-хлор-3-фтор-2-

нітробензальдегідом 6 (Схема 5b). Загальні виходи змінюються між 13 та 100%.

До розчину (суспензії) 5ммоль аміну 7, 5ммоль альдегіду 1 або 6 в 30мл дихлорметану додають 5ммоль трет-бутоксиду титану (IV) та 5ммоль DIPEA (в тому випадку, коли 7 являє собою гідрохлорид). (3 ізопропоксидом Ti (IV) трансетерифікацію спостерігали один раз, коли 7 являв собою tBu складний ефір амінокислоти. Дана реакція

несподівано виявилася в цьому випадку екзотермічною, та нагрівання могло бути викликане цією побічною реакцією). Після перемішування протягом 15хв додають 12ммоль триацетоксиборгідриду натрію та перемішування продовжують протягом 1-5 годин (LCMS моніторинг). Далі реакційну суміш оброблюють 10-20мл насиченого розчину  $\text{NaHCO}_3$  та перемішування продовжують до припинення утворення пухирців. Отриману емульсію фільтрують через РЗ фільтр із пористого скла та промивають дихлорметаном. Відокремлюють органічний шар та водну фазу екстрагують дихлорметаном. Висушуванням об'єднаних органічних шарів сульфатом магнію (або карбонатом калію) з наступною фільтрацією та випарюванням розчинника одержують неочищений N-бензиламін 8, що звичайно є

досить чистим для використання на наступній стадії реакції.

В тому випадку, коли R являє собою водень, вторинний амін може бути захищений Boc або Cbz групою відповідним додаванням трьох еквівалентів Boc ангідриду або бензилхлорформіату та трьохекв. DIPEA до розчину аміну в метиленхлориді та перемішуванням протягом 16-24 годин при кімнатній температурі. В тому випадку, коли R' є об'ємним, Boc-захист звичайно є уповільненим та вимагає тривалого нагрівання зі зворотним холодильником в метиленхлориді. Далі надлишок захисного агента збирають додаванням 6 N аміаку в метанолі та перемішуванням протягом 1 години при кімнатній температурі. Після випарювання розчинника продукт очищують методом ОФ ВЕРХ.

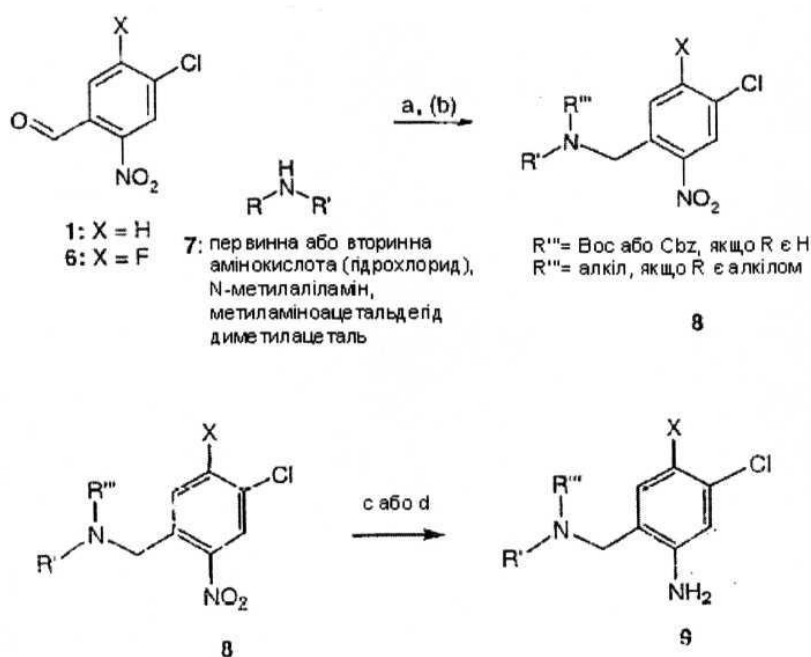


Схема 5b. а)  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ,  $\text{Ti}(\text{OtBu})_4$ , (DIPEA, коли 7 являє собою гідрохлорид), кімнатна температура, 1-2 годин б)  $\text{Boc}_2\text{O}$  або  $\text{CbzCl}$ , DIPEA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , кімнатна температура до кипіння зі зворотним холодильником, 16-24 годин с)  $\text{H}_2$ , Pt/C, тіофен, MeOH (або EtOAc або THF), 24-48 годин d)  $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , EtOH,  $50^\circ\text{C}$ , 1,5 години.

Отриманий таким чином бензиламін 8 потім відновлюють або гідрогенолізом, або, в тому випадку, коли R' містить подвійний зв'язок, шляхом відновлення хлоридом олова (II)

Нітровідновлення шляхом гідролізу

Бензиламін 8 відновлюють в метанолі (або етилацетаті, або THF) та, після додавання 1г Pt/C (завись в EtOAc) та тіофену (1мл 4% в DIPE), перемішують під 1атм водню при  $50^\circ\text{C}$  (схема 3, стадія а). Після поглинання трьох еквівалентів водню суміш фільтрують через дикаліт. Видаленням розчинника одержують неочищений анілін 9, який, залежно від природи та чистоти, може бути кристалізований з гептану, очищений за допомогою

ВЕРХ або використаний неочищеним на наступній стадії реакції.

Нітровідновлення хлоридом олова (II)

Цей спосіб застосовують в тому випадку, коли R' містить подвійний зв'язок та тому не може бути відновлений за допомогою гідрогенолізу.

До розчину неочищеної нітросполуки 8 в етанолі додають 5екв дигідрату хлориду олова (II) (схема 3, стадія б). Цю суміш перемішують протягом 1,5 годин при  $50^\circ\text{C}$ . Далі розчин охолоджують до кімнатної температури та додають насичений розчин бікарбонату натрію та метиленхлориду (виділення пухирців). Отриману емульсію фільтрують через РЗ фільтр із пористого скла. Відділенням органічного шару з наступним висушуванням на безводному карбонаті калію, фільтруванням та видаленням розчинника одержують неочищений анілін 9, що звичайно є досить чистим для використання на наступній стадії реакції.

Для тих сполук, в яких  $\text{X}^2$  являє собою  $-\text{O}-\text{N}=\text{CH}-$ , відповідні заміщені аніліни формули (III<sup>c</sup>),

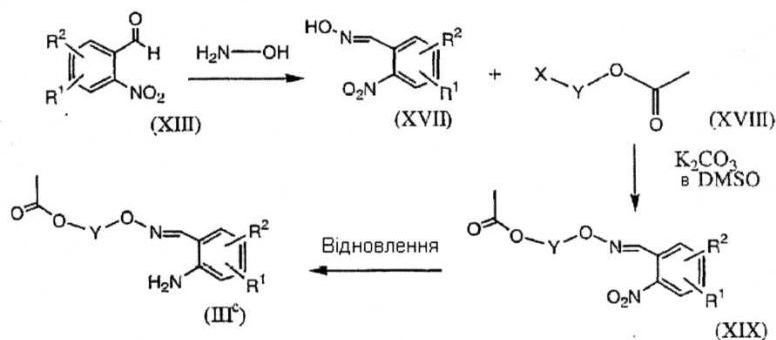
головним чином, одержують відповідно до схеми реакції 6.

На першій стадії відомі 2-нітро-бензальдегіди (XIII) перетворюють у відповідний оксим (XVII), наприклад, використовуючи відому в даній галузі техніки реакцію конденсації з гідроксиламіном.

Далі зазначений оксим формули XVII піддають взаємодії з галогенованим алкілацетатом в лужних

умовах, наприклад, використовуючи  $K_2CO_3$  в DMSO, з наступним відновленням нітрогрупи, наприклад, шляхом гідрогенолізу ( $H_2$ , Pt/C, тіофен, MeOH) або хлоридом олова (II) ( $SnCl_2 \cdot H_2O$ , EtOH), одержуючи відповідний заміщений анілін формули (III<sup>c</sup>).

Схема 6



X являє собою галоген, наприклад, такий як Cl, Bb або I

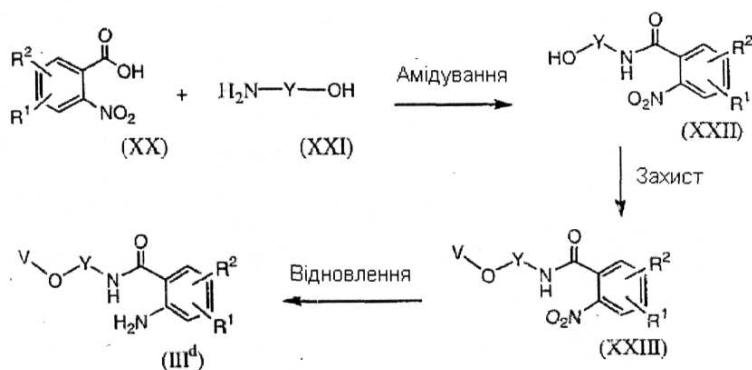
Для тих сполук, в яких  $X^2$  являє собою прямий зв'язок, а Y являє собою  $C_{1-6}$ алкіл-NH-CO-, відповідні заміщені аніліни формули (III<sup>d</sup>), головним чином, одержують відповідно до схеми реакції 7.

На першій стадії відомі 2-нітро-бензойні кислоти (XX) аміднують до проміжних сполук формули (XXI) в умовах, що відомі з рівня техніки, наприклад, використовуючи гідроксильований амін формули (XXI), що додають по краплях до суміші

(XX) в  $CH_2Cl_2$  в присутності 1,1'карбонілбіс-1H-імідазолу.

Далі, первинний вільний спирт захищають з використанням методик, що відомі з рівня техніки, наприклад, використовуючи реакцію етерифікації з оцтовим ангідридом в присутності піридину. Отриману таким чином проміжну сполуку формули (XXII) потім відновлюють відповідно до стандартних умов, наприклад, за допомогою гідрогенолізу ( $H_2$ , Pt/C, тіофен, MeOH) або хлориду олова (II) ( $SnCl_2 \cdot H_2O$ , EtOH), одержуючи заміщені аніліни формули (III<sup>d</sup>).

Схема 7

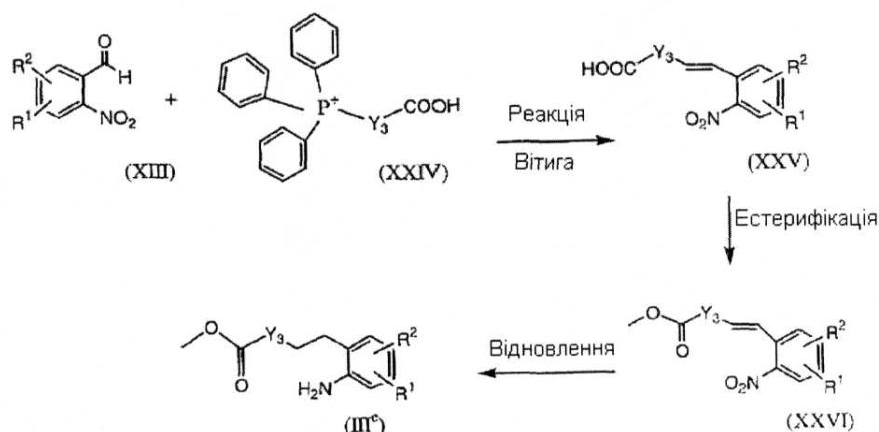


V являє собою захисну групу, наприклад, таку як метилкарбоніл

Для тих сполук, в яких  $X^2$  являє собою прямий зв'язок, відповідні заміщені аніліни формули (III<sup>e</sup>), головним чином, одержують відповідно до схеми реакції 8. На першій стадії відомі 2-нітро-бензальдегіди (XIII) алкенують до проміжних сполук формули (XXV) в умовах, що відомі з рівня

техніки, наприклад, використовуючи реакцію Вітіга (Wittig), з відповідною сіллю фосфонію формули (XXIV). Наступною етерифікацією вільної карбонової кислоти в стандартних умовах, наприклад, використовуючи етанол в кислих умовах, проміжну сполуку формули (XXVI) відновлюють, одержуючи бажані заміщені аніліни (III<sup>e</sup>).

Схема 8



Y<sub>3</sub> являє собою C<sub>1-7</sub>алкіл

Ті сполуки формули (I<sup>b</sup>), в яких – X<sub>1</sub>-Y-X<sub>2</sub> – містить амін-амідний лінкер, тобто -X<sub>1</sub>-Y-X<sub>2</sub> – являє собою -O- C<sub>1-5</sub>алкіл-NR<sup>14</sup>-CO-C<sub>1-5</sub>алкіл-NR<sup>12</sup>- C<sub>1-2</sub>алкіл-, -O-C<sub>1-3</sub>алкіл-NH-CO-Het<sup>20</sup>-C<sub>1-2</sub>алкіл- або - C<sub>1-6</sub>алкіл-NH-CO-CH<sub>2</sub>-Het<sup>22</sup>-O- C<sub>1-2</sub>алкіл-NH-CO-

CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>-NH- C<sub>1-2</sub>алкіл-, отримували або відповідно до схеми реакції 9, у випадку, коли m дорівнює 1, 2 або 4, або за схемою реакції 10, у випадку, коли m дорівнює 3.

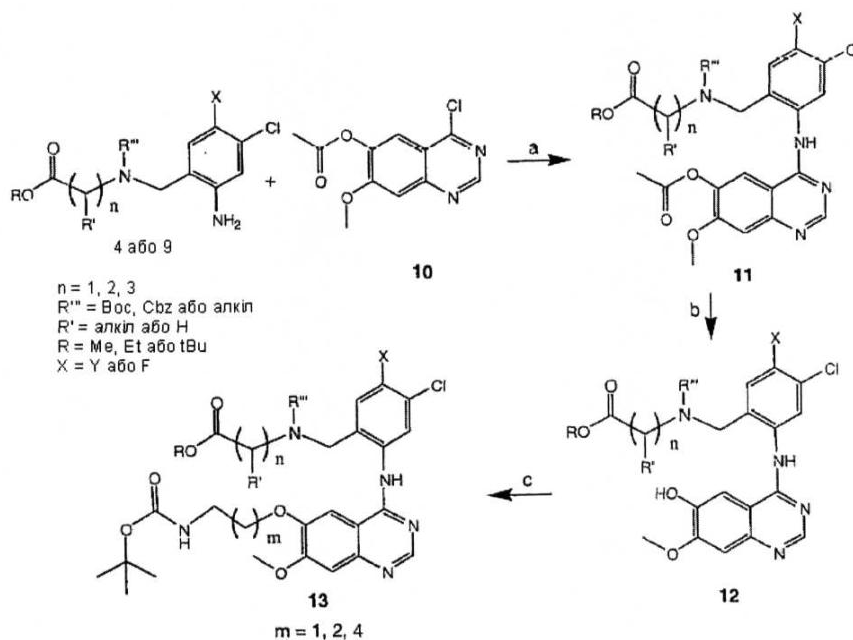


Схема 9a. а) iPrOH, 80°C, 2-24 годин б) 6N NH<sub>3</sub>/MeOH, кімнатна температура, 1 година с) Br(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CH<sub>2</sub>NHBoc (m=1, 2, 4), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, кімнатна температура, протягом ночі.

До розчину N-бензиламінокислоти 4 або 9 (див. схему 5a та 5b) в ізопропанолі додають один еквівалент хлорхіназоліну 10 (Схема 9a). Отриманий розчин перемішують протягом 2-24 годин при 80°C з одержанням 11 (LCMS моніторинг). Далі суміш охолоджують до кімнатної температури та додають 6 N розчин аміаку в метанолі. Після перемішування протягом однієї години розчин випа-

рюють насухо. Неочищений фенол 12 потім повторно розчиняють в сухому DMF та, після додавання 5 еквівалентів карбонату цезію, перемішують протягом однієї години при кімнатній температурі. До отриманого феноляту потім додають 1-1,2екв (для попередження гіпералкілювання) Вос-аміноалкілброміду та суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі, випарюють насухо, повторно розчиняють в дихлорметані та фільтрують через дикаліт для видалення солей цезію. Одержують неочищені Вос-аміноалкіловані феноли 13.

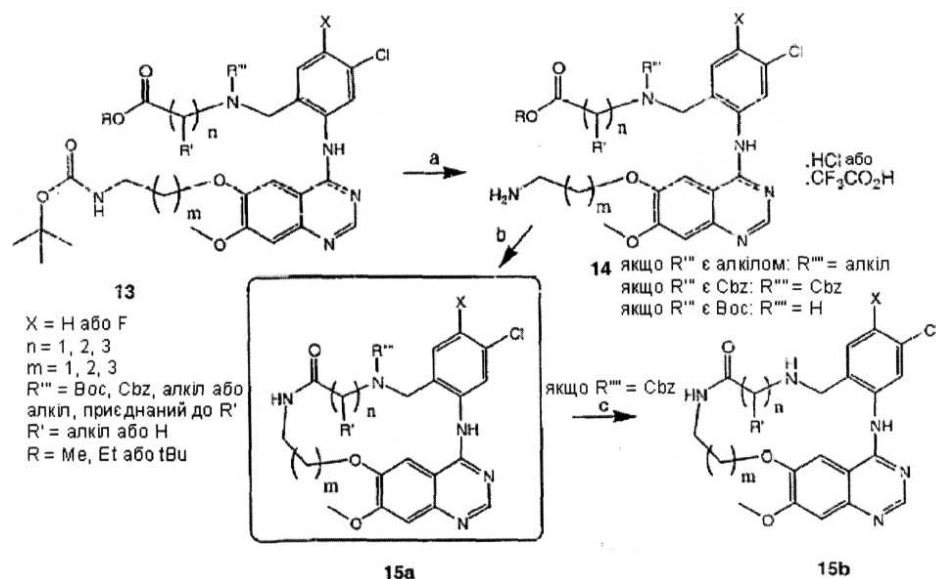


Схема 9b. а) 6 N HCl, діоксан, 60°C, протягом ночі (R = Me, Et), або TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/TIS (90:8:2) (R = tBu) б) HBTU (або PyBOP), DIPEA, DMF, кімнатна температура, 1 година с) 48% HBr, кімнатна температура, 1-2 години.

Як показано на схемі 9b, функціональну групу складного ефіру потім гідролізують та видаляють Boc групу (групи) шляхом перемішування сполуки 13 в розчині діоксану протягом ночі при 60°C в присутності 6 N HCl (R = Me, Et) або при кімнатній температурі в присутності TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/TIS (90:8:2) (R = tBu). Після випарювання насухо отриману амінокислоту 14 повторно розчиняють в сухому DMF та, після додавання 6екв DIPEA, додають по краплях до розчину Зекв HBTU (або PyBOP) (PyBOP викликає утворення трис(піролідіно)фосфінооксиду, який часто важко відокремити від макроциклу. HBTU викликає утворення тетраметилсечовини, яку легше відділити.) в сухому DMF. Перемішуванням цього розчину протягом 1 години при кімнатній температурі з наступним випарюванням розчинника одержують неочищений макроцикл 15a, який очищають за допомогою ОФ ВЕРХ.

Попереднє очищення можна проводити шляхом розчинення залишку в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, промивання його насиченим бікарбонатом натрію у воді з наступним висушуванням на карбонаті калію та видаленням розчинника. Вихід для цієї послідовності дій складає 10-65%, виходячи з аніліну 4 або 9.

Cbz групу, якщо вона присутня, можна видалити до очищення шляхом розчинення неочищеного макроциклу 15a (R''' = Cbz) в 48% водному HBr та перемішування протягом 1-2 годин при кімнатній температурі (RT). Після концентрування реакційної суміші та гасіння твердим карбонатом калію, макроцикл зі знятим захистом 15b одержують екстракцією, використовуючи CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (з додаванням метанолу у випадку проблем з розчинністю), очищають подібним чином за допомогою ОФ ВЕРХ. Зняття захисної групи Cbz відбувається з кількісним виходом, визначеним методом LCMS.

До розчину N-бензиламінокислоти 4 або 9 в ізопропанолі додають один еквівалент хлорхіназоліну 10 (схема 10a). Отриманий розчин перемішують протягом 2-24 годин при 80°C, одержуючи сполуку 11. Далі суміш охолоджують до кімнатної температури та додають 6 N розчин аміаку в метанолі. Після перемішування протягом однієї години розчин випарюють насухо. Неочищений фенол 12 потім повторно розчиняють в сухому DMF та, після додавання 5 еквівалентів карбонату цезію, перемішують протягом однієї години при кімнатній температурі. До отриманого феноляту потім додають 0,8екв (для запобігання гіпералкілювання) 4-бромбутиронітрилу та суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі, випарюють насухо, повторно розчиняють в дихлорметані та фільтрують через дикаліт для видалення солей цезію.



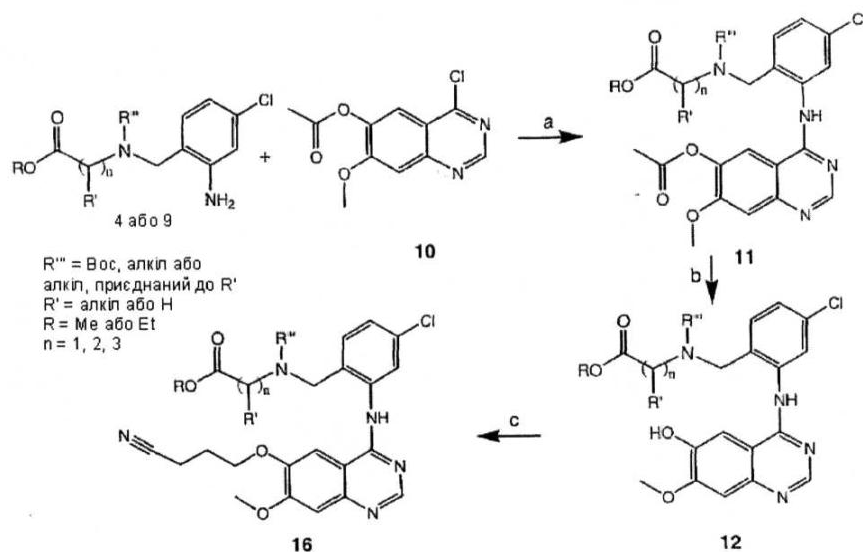


Схема 10а. а)  $\text{iPrOH}$ ,  $80^\circ\text{C}$ , 2-24 години б)  $6\text{ N NH}_3/\text{MeOH}$ , кімнатна температура, 1 година с)  $\text{Br(CH}_2)_3\text{CN}$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{DMF}$ , кімнатна температура, протягом ночі.

Неочищену сполуку 16 потім повністю висушують, повторно розчиняють в  $6\text{ N}$  аміак/MeOH (для запобігання димеризації) та, після додавання деякої кількості розчину тіофену в DIPE (для запобігання відщиплення хлору), обробляють вологим нікелем Ренея під тиском  $1\text{ атм.}$  водню при  $14^\circ\text{C}$  (схема 10b). Після поглинання 2 еквівалентів газоподібного водню (звичайно через 16-24 годин) суміш фільтрують через дикаліт та концентрують, одержуючи неочищений амін 17. Функціональну групу потім гідролізують до сполуки 18 (та, в тому випадку, якщо  $\text{R}'' = \text{Boc}$ , Boc групу видаляють)

шляхом перемішування сполуки 17 в розчині діоксану в присутності  $6\text{ N HCl}$  ( $\text{R} = \text{Me, Et}$ ). Після випарювання насухо отриману амінокислоту 18 повторно розчиняють в сухому DMF та, після додавання 6екв DIPEA, додають по краплях до розчину Зекв. HBTU (або PyBOP) в сухому DMF. Перемішуванням цього розчину протягом 1 години при кімнатній температурі з наступним випарюванням розчинника одержують неочищений макроцикл 19, який очищають за допомогою ОФ ВЕРХ. Попереднє очищення можна проводити шляхом розчинення залишку в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  та промивання його насиченим бікарбонатом натрію у воді. Вихід для цієї послідовності дій складає 4-30%, виходячи з аніліну 4 або 9.

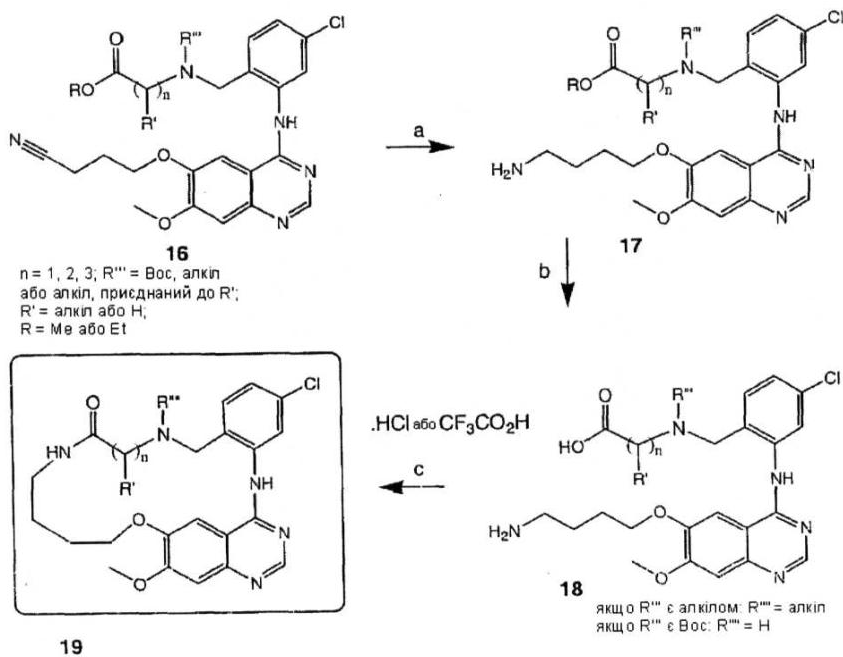
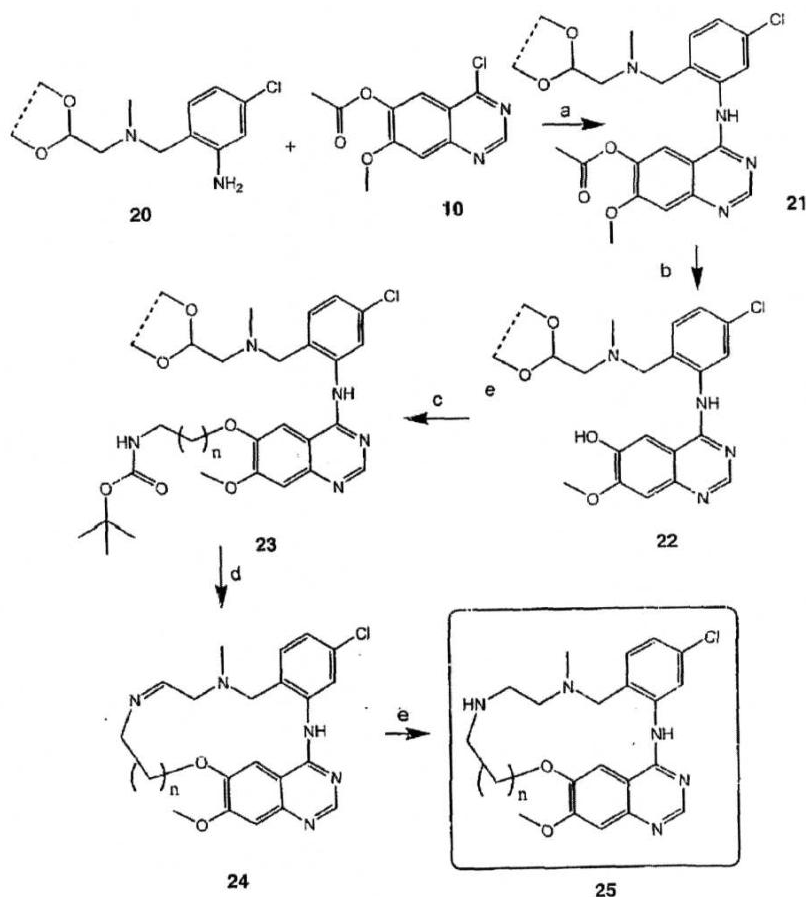


Схема 10b. а)  $H_2$ ,  $RaNi$ , 6 N  $NH_3/MeOH$ ,  $14^\circ C$ , 16-24 годин б) 6 N  $HCl$ , діоксан,  $60^\circ C$ , протягом ночі с)  $HBTU$  (або  $PyBop$ ),  $DIPEA$ ,  $DMF$ , кімнатна температура, 1 годин.



$n = 1, 2, 4$   
(для  $n = 3$ , бутиронітрил  
може давати бажаний амін)

Схема 11. а)  $iPrOH$ ,  $80^\circ C$ , 7-8 годин б)  $NH_3/Me(JH)$ , 1 година с)  $BrCH_2(CH_2)_nNHBOC$  ( $n = 1, 2, 4$ ),  $Cs_2CO_3$ ,  $DMF$ , протягом ночі.  $*Br(CH_2)_3CN$  використовували замість  $n = 3$ , d) 6 N  $HCl$ , діоксан,  $60^\circ C$ , 24 години е)  $NaBH(OAc)_3$ ,  $CH_2Cl_2$ , кімнатна температура, 1 година.

До розчину 5-хлор-2-[[2,2-диметоксіетил](метил)аміно]метиланіліну 20 або відповідного діоксолану (отриманого шляхом відновного амінування за схемою 5b) в ізопропанолі додають один еквівалент хлорхіназоліну 10. Отриманий розчин перемішують протягом 7-8 годин при  $80^\circ C$ , одержуючи сполуку 21. Далі суміш охолоджують до кімнатної температури та додають 6 N розчин аміаку в метанолі для видалення ацетильної групи. Після перемішування протягом однієї години розчин випарюють насухо. До неочищеного фенолу 22 потім додають 5екв. карбонату цезію та, після перемішування протягом 1 години, Вос-аміноалкілбромід (1,0-1,2екв) або 5-бромбутиронітрил (0,8екв), та потім суміш перемі-

Ті сполуки формули ( $I^{1b}$ ), в яких  $-X_1Y-X_2-$  містить лінкер амін-амін, тобто  $-X_1-Y-X_2-$  являє собою  $-O-C_{1-5}алкіл-NR^{13}-C_{1-2}алкіл-NR^{12}-C_{1-2}алкіл-$ , отримували, головним чином, відповідно до схеми реакції 11.

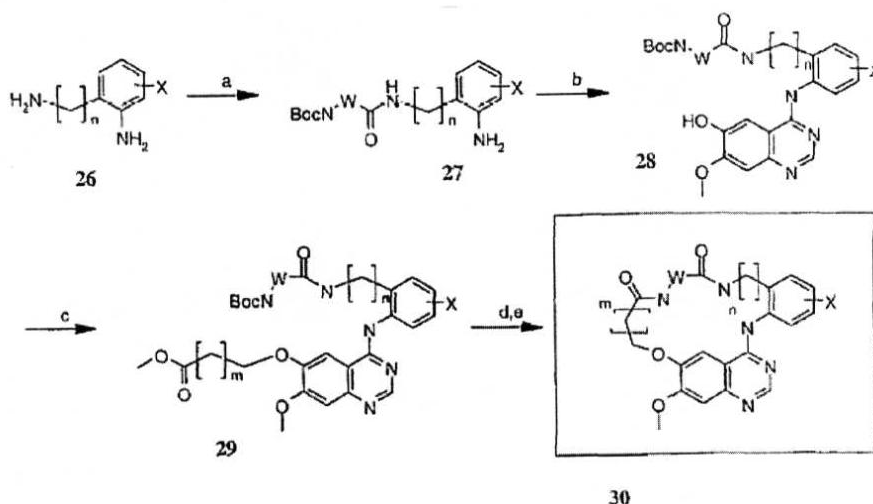
шують протягом ночі при кімнатній температурі, випарюють насухо, повторно розчиняють в дихлорметані та фільтрують через дикаліт для видалення солей цезію. Одержують захищені аміноалкіл-заміщені феноли 23. Бутиронітрил-заміщений фенол спочатку гідрогенізують до відповідного аміну у вищевказаних умовах.

Далі сполуки розчиняють в 6 N  $HCl$  і діоксані та отриману суміш перемішують приблизно протягом 24 годин при  $60^\circ C$  (LCMS моніторинг, спостерігають утворення іміну 24) (схема 11). Після завершення реакції суміш обережно виливають в охолоджений льодом розчин бікарбонату натрію або випарюють насухо (повільно, веде до руйнування). В першому випадку імін екстрагують метиленхлоридом, та після висушування на карбонаті калію відразу ж відновлюють до відповідного аміну шляхом додавання триацетоксиборгідриду натрію. В останньому випадку маслянистий залишок повторно розчиняють в метиленхлориді та додають надлишок триацетоксиборгідриду натрію, одержу-

ючи відповідний амін. Неочищений макроцикл 25 одержують після додавання насиченого карбонату натрію, екстракції дихлорметаном з наступним висушуванням на карбонаті калію та видаленням розчинника, та його можна очистити за допомогою ОФ ВЕРХ.

Ті сполуки формули (I<sup>b</sup>), в яких -X<sub>1</sub>-Y-X<sub>2</sub>- містить лінкер амід-амід, тобто -X<sub>1</sub>-Y-X<sub>2</sub>- являє собою -O- C<sub>1-4</sub>алкіл-CO-NH-CR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>-CO-NR<sup>12</sup>- C<sub>1-2</sub>алкіл-, -O- C<sub>1-4</sub>алкіл-CO-NR<sup>20</sup>-C<sub>1-3</sub>алкіл-CO-NR<sup>12</sup>- C<sub>1-2</sub>алкіл- або -O- C<sub>1-4</sub>алкіл-CO-He<sup>21</sup>-CO-NR<sup>12</sup>- C<sub>1-2</sub>алкіл-, головним чином, одержували відповідно до схеми реакції 12.

Схема 12



n=1, 2

m = 0, 2, 3

W = C<sub>1-3</sub>алкіл, CR<sup>18</sup>R<sup>19</sup> або разом з N, до якого він приєднаний, He<sup>21</sup>

Реактиви та умови: а) i) смола PL-DCC, HOBT, DCM/DMF, кімнатна температура, 5 годин; ii) полістирол-метилізоціанат, (полістирилметил)триметиламонію бікарбонат, кімнатна температура, 12 годин; б) i) хлорхіназолін, iPrOH, 55°C, 3 години; ii) 7 N NH<sub>3</sub> в MeOH, кімнатна температура, 2 години; с) ClCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; д) конц. HCl, H<sub>2</sub>O, діоксан, 60°C, 12 годин; е) PyBOP, DIPEA, DMF, кімнатна температура, 3 години.

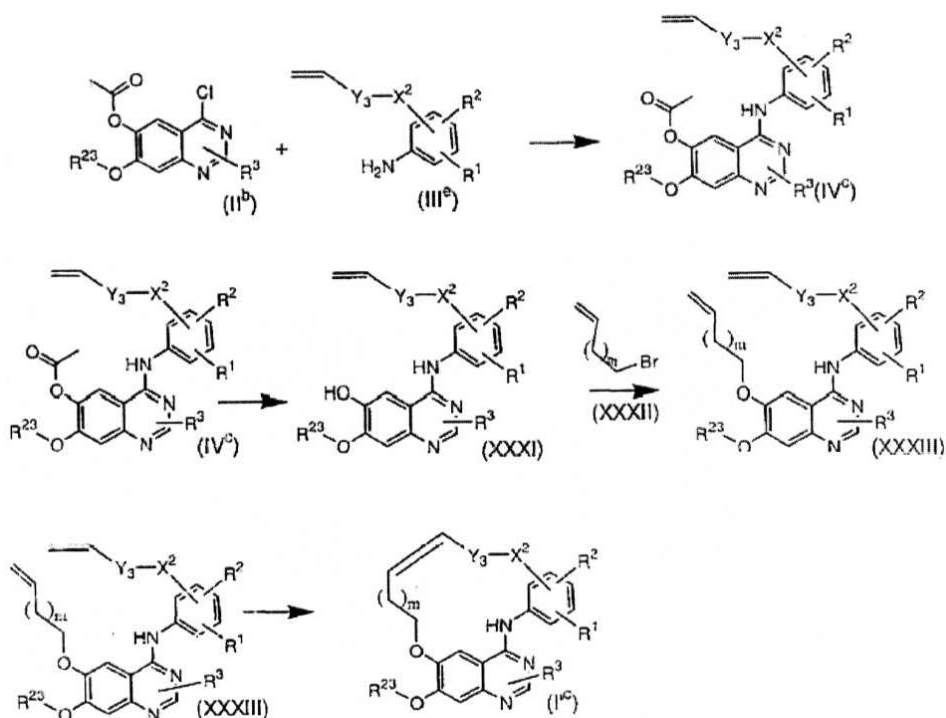
В даному способі анілін 26 взаємодіє з відповідною амінозахищеною амінокислотою з одержанням амідів формули 27 з використанням умов, які відомі з рівня техніки, див. наприклад, A42 d) наведену нижче. Наступною взаємодією з хлорхіназоліном в стандартних умовах, наприклад, перемішуванням в пропанолі при підвищеній температурі в інтервалі 40-100°C протягом 3-12 годин, одержують проміжні сполуки формули 28. Алкілюванням відповідним галогенацетатом з наступним зняттям захисту та циклізацією, тобто утворенням амідів, використовуючи умови, відомі з рівня техніки, одержують сполуки формули 30. Зняття захисту з проміжних сполук формули 28 можна проводити, як описано в [Protective Groups in Organic Synthesis by T.W. Greene and P.G.M. Wuts, 3<sup>rd</sup> edition, 1998].

Альтернативно, сполуки формули (I) одержують закриттям кільця відповідних олефінів реакцією обміну (схема 13). Ця реакція, зокрема, використовується для тих сполук формули (I), в яких Y являє собою -C<sub>3-9</sub>алкеніл-, -C<sub>3-9</sub>алкіл-, -C<sub>3-7</sub>алкіл-CO-NH-, необов'язково заміщений аміно, моно-

або ді(C<sub>1-4</sub>алкіл)аміно або C<sub>1-4</sub>алкіл-оксикарбоніламіно-, або Y являє собою -C<sub>3-7</sub>алкеніл-CO-NH-, необов'язково заміщений аміно, моно- або ді(C<sub>1-4</sub>алкіл)аміно або C<sub>1-4</sub>алкіл-оксикарбоніламіно, далі названі сполуками формули (I<sup>c</sup>).

На першій стадії анілін формули (III<sup>e</sup>) сполучають з 4-хлорхіназоліном (II<sup>b</sup>) в стандартних умовах, наприклад, при перемішуванні в пропанолі при підвищеній температурі в інтервалі 40-100°C протягом 3-12 годин. Зняття захисту з проміжної формули (IV<sup>c</sup>), як описано в [Protective Groups in Organic Synthesis by T.W. Greene and P.G.M. Wuts, 3<sup>rd</sup> edition, 1998], з наступним алкілюванням відповідними алкілбромідами (XXXII) в умовах, які відомі з рівня техніки, наприклад, таких як перемішування протягом ночі при кімнатній температурі в присутності Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в реакційно інертному розчиннику, такому як, наприклад, N,N-диметилформамід (DMF), дає олефіни формули (XXXII). Закриттям кільця реакцією обміну, як описано в [Advanced Organic Chemistry by J. March, 3<sup>rd</sup> edition, 1985], p1036-1039 одержують сполуки формули (I<sup>c</sup>), які необов'язково можуть бути відновлені з використанням способів, відомих з рівня техніки, наприклад, перемішуванням протягом 3-10 годин при кімнатній температурі в атмосфері H<sub>2</sub> в присутності Pt/C в тетрагідрофурані (THF)/метанолі, як розчиннику. Анілін формули (III<sup>e</sup>) синтезували подібно до синтезу амідів формули 27 (схема 12 приведена вище) шляхом ацилювання відповідного аміну.

Схема 13



R<sup>23</sup> являє собою Ar<sup>3</sup>, Ar<sup>4</sup>- C<sub>1-4</sub>алкіл, C<sub>1-4</sub>алкіл, C<sub>2-6</sub>алкенил, необов'язково заміщений Het<sup>12</sup>, або R<sup>23</sup> являє собою C<sub>1-4</sub>алкіл, заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з C<sub>1-4</sub>алкілокси, гідрокси, гало, Het<sup>2</sup>, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>-карбонілу або Het<sup>2</sup>-карбонілу, де Ar<sup>3</sup>, Ar<sup>4</sup>, Het<sup>12</sup>, Het<sup>2</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, X<sup>2</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> та Het<sup>3</sup> визначені, як для сполук формули (I)

Y<sub>3</sub> являє собою C<sub>1-5</sub>алкіл, CO- C<sub>1-5</sub>алкіл або CO-CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>-NH- або C<sub>1-5</sub>алкіл-CO-, необов'язково заміщений аміно, моно- або ді(C<sub>1-4</sub>алкіл)аміно або C<sub>1-4</sub>алкілоксикарбоніламіно

m являє собою 1, 2, 3 або 4

Де необхідно або бажано, можуть бути проведені одна або більше з наступних додаткових стадій в будь-якому порядку:

(i) видалення будь-якої захисної групи (груп), що залишилися;

(ii) перетворення сполуки формули (I) або її захищеної форми в наступну сполуку формули (I) або її захищену форму;

(iii) перетворення сполуки формули (I) або її захищеної форми в N-оксид, сіль, четвертинний амін або сольват сполуки формули (I) або її захищеної форми;

(iv) перетворення N-оксиду, солі, четвертинного аміну або сольвату сполуки формули (I) або її захищеної форми в сполуку формули (I) або її захищену форму;

(v) перетворення N-оксиду, солі, четвертинного аміну або сольвату сполуки формули (I) або її захищеної форми в інший N-оксид, фармацевтично прийнятну адитивну сіль, четвертинний амін або сольват сполуки формули (I) або її захищеної форми;

(vi) в тому випадку, коли сполуку формули (I) одержують у вигляді суміші (R) та (S) енантіоме-

рів, розділення суміші з одержанням бажаного енантіомеру.

Сполуки формули (I), N-оксиди, адитивні солі, четвертинні аміни та їх стереохімічно ізомерні форми можуть бути перетворені в інші сполуки відповідно до даного винаходу з використанням способів, відомих з рівня техніки.

Фахівцям в даній галузі техніки буде зрозуміло, що в описаних вище способах може бути необхідним блокувати функціональні групи проміжних сполук захисними групами.

Функціональні групи, які бажано захистити, включають гідрокси, аміно та карбонову кислоту. Підходящі захисні групи для гідроксигрупи включають триалкілсілільні групи (наприклад, трет-бутилдиметилсиліл, трет-бутилдифенілсиліл або триметилсиліл), бензил та тетрагідропіраніл. Підходящі захисні групи для аміногрупи включають трет-бутилоксикарбоніл або бензилоксикарбоніл. Підходящі захисні групи для карбонової кислоти включають C<sub>(1-6)</sub>алкільні або бензильні ефіри.

Захист та зняття захисту з функціональних груп може мати місце до або після реакційної стадії.

Крім того, N-атоми в сполуках формули (I) можуть бути метильовані способами, відовими з рівня техніки, використовуючи CH<sub>3</sub>-I в підходящому розчиннику, такому як, наприклад, 2-пропанол, тетрагідрофуран або диметилформамід.

Сполуки формули (I) також можуть бути перетворені одна в одну наступними відомими з рівня техніки способами перетворення функціональних груп, деякі приклади яких згадуються далі.

Сполуки формули (I) також можуть бути перетворені у відповідні N-оксидні форми наступними способами, відовими з рівня техніки, перетворення тривалентного азоту в форму його N-оксиду.

Зазначена реакція N-окиснення може бути проведена за допомогою взаємодії вихідної речовини формули (I) з 3-феніл-2-(фенілсульфоніл)оксазиридином або з підходящим органічним або неорганічним пероксидом. Підходящі неорганічні пероксиди включають, наприклад, пероксид водню, пероксиди лужних металів або лужноземельних металів, наприклад, пероксид натрію, пероксид калію; підходящі органічні пероксиди можуть включати пероксокислоти, такі як, наприклад, пероксобензойна кислота або галогензаміщена пероксобензойна кислота, наприклад, 3-хлорпероксобензойна кислота, пероксоалканові кислоти, наприклад, пероксооцтова кислота, алкілогідроперокси, наприклад, трет-бутилгідропероксид. Підходящими розчинниками є, наприклад, вода, нижчі спирти, наприклад, етанол та подібні, вуглеводні, наприклад, толуол, кетони, наприклад, 2-бутанон, галогеновані вуглеводні, наприклад, дихлорметан, та суміші таких розчинників.

Сtereохімічно чисті ізомерні форми сполук формули (I) можуть бути отримані з використанням способів, відомих з рівня техніки. Діастереомери можна розділити фізичними способами, такими як селективна кристалізація, та хроматографічними методами, наприклад, протиточний розподіл, рідинна хроматографія та подібні.

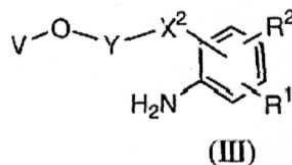
Деякі сполуки формули (I) та деякі проміжні сполуки за даним винаходом можуть містити асиметричний атом вуглецю. Stereохімічно чисті ізомерні форми зазначених сполук та зазначених проміжних сполук можуть бути отримані з використанням способів, відомих з рівня техніки. Наприклад, діастереоізомери можуть бути розділені фізичними способами, такими як селективна кристалізація, або хроматографічними методами, наприклад, протиточний розподіл, рідинна хроматографія, та подібними способами. Енантіомери можуть бути отримані з рацемічних сумішей спочатку перетворенням зазначених рацемічних сумішей підходящими розділяючими агентами, наприклад, такими як хіральні кислоти, в суміші діастереоізомерних солей або сполук; потім фізичним розділенням зазначених сумішей діастереоізомерних солей або сполук, наприклад, селективною кристалізацією або хроматографічними способами, наприклад, рідинною хроматографією, та подібними способами; та кінцевим перетворенням зазначених розділених діастереоізомерних солей або сполук у відповідні енантіомери. Stereохімічно чисті ізомерні форми також можуть бути отримані зі stereохімічно чистих ізомерних форм відповідних проміжних сполук та вихідних речовин, за умови, що проміжні реакції відбуваються стереоспецифічно.

Альтернативний спосіб розділення енантіомерних форм сполук формули (I) та проміжних сполук включає рідинну хроматографію, зокрема рідинну хроматографію з використанням хіральної нерухомої фази.

Деякі проміжні сполуки та вихідні речовини, які використовують в процесах реакції, згаданих вище, є відомими сполуками та можуть бути комер-

ційно доступними або можуть бути отримані відповідно до способів, які відомі з рівня техніки. Однак у синтезі сполуки формули (I) даний винахід додаково відноситься до:

а) проміжних сполук формули (III)



їх фармацевтично прийнятних адитивних солей та stereохімічно ізомерних форм, в яких V являє собою водень або захисну групу, переважно вибрану з групи, що складається з метилкарбонілу, трет-бутилу, метилу, етилу, бензилу або триалкілсилілу;

Y являє собою -C<sub>3-9</sub>алкіл-, -C<sub>3-9</sub>алкеніл-, -C<sub>3-7</sub>алкіл-CO-NH-, необов'язково заміщений аміно, моно- або ді(C<sub>1-4</sub>алкіл)аміно або C<sub>1-4</sub>алкіл-оксикарбоніламіно-, -C<sub>3-7</sub>алкеніл-CO-NH-, необов'язково заміщений аміно, моно- або ді(C<sub>1-4</sub>алкіл)аміно або C<sub>1-4</sub>алкілоксикарбоніламіно-, -C<sub>1-5</sub>алкіл-окси-C<sub>1-5</sub>алкіл-, C<sub>1-5</sub>алкіл-NR<sup>13</sup>-C<sub>1-5</sub>алкіл-, -C<sub>1-5</sub>алкіл-NR<sup>14</sup>-CO-C<sub>1-5</sub>алкіл-, C<sub>1-5</sub>алкіл-CO-NR<sup>15</sup>-C<sub>1-5</sub>алкіл-, -C<sub>1-6</sub>алкіл-CO-NH-, -C<sub>1-6</sub>алкіл-NH-CO-, -C<sub>1-3</sub>алкіл-NH-CS-Het<sup>20</sup>-, -C<sub>1-3</sub>алкіл-NH-CO-Het<sup>20</sup>-, C<sub>1-2</sub>алкіл-CO-Het<sup>21</sup>-CO-, -Het<sup>22</sup>-CH<sub>2</sub>-CO-NH-C<sub>1-3</sub>алкіл-, -CO-NH-C<sub>1-6</sub>алкіл-, -NH-CO-C<sub>1-6</sub>алкіл-, -CO-C<sub>1-7</sub>алкіл-, -C<sub>1-7</sub>алкіл-CO-, -C<sub>1-6</sub>алкіл-CO-C<sub>1-6</sub>алкіл-, -CO-Het<sup>20</sup>-, -C<sub>1-2</sub>алкіл-NH-CO-CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>-NH-, -C<sub>1-2</sub>алкіл-CO-NH-CR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>-CO-, -C<sub>1-2</sub>алкіл-CO-NR<sup>20</sup>-C<sub>1-3</sub>алкіл-CO-, -C<sub>1-2</sub>алкіл-NR<sup>20</sup>-CH<sub>2</sub>-CO-NH-C<sub>1-3</sub>алкіл-, або -NR<sup>22</sup>-CO-C<sub>1-3</sub>алкіл-NH-;

X<sup>2</sup> являє собою прямий зв'язок, O, -O-C<sub>1-2</sub>алкіл-, CO, -CO-C<sub>1-2</sub>алкіл-, NR<sup>12</sup>-, -NR<sup>12</sup>-C<sub>1-2</sub>алкіл-, -CH<sub>2</sub>-, -O-N=CH- або -C<sub>1-2</sub>алкіл-;

R<sup>1</sup> являє собою водень, ціано, гало, гідрокси, форміл, C<sub>1-6</sub>алкокси-, C<sub>1-6</sub>алкіл-, гало-феніл-карбоніламіно-, C<sub>1-6</sub>алкокси-, заміщений галогеном, C<sub>1-4</sub>алкіл, заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси або гало;

R<sup>2</sup> являє собою водень, ціано, гало, гідрокси, гідроксикарбоніл-, Het<sup>16</sup>-карбоніл-, C<sub>1-4</sub>алкіл-оксикарбоніл-, C<sub>1-4</sub>алкілкарбоніл-, амінокарбоніл-, моно- або ді(C<sub>1-4</sub>алкіл)амінокарбоніл-, Het<sup>1</sup>, форміл, C<sub>1-4</sub>алкіл-, C<sub>2-6</sub>алкініл-, C<sub>3-6</sub>циклоалкіл-, C<sub>3-6</sub>циклоалкілокси-, C<sub>1-6</sub>алкокси-, Ar<sup>5</sup>-, Ar<sup>1</sup>-окси-, дигідроксиборан, C<sub>1-6</sub>алкокси-, заміщений галогеном, C<sub>1-4</sub>алкіл, заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гало, гідрокси або NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>1-4</sub>алкіл карбоніл-, де зазначений C<sub>1-4</sub>алкіл необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси або C<sub>1-4</sub>алкіл-окси-;

R<sup>5</sup> та R<sup>6</sup> кожен незалежно вибраний з водню або C<sub>1-4</sub>алкілу;

R<sup>12</sup> являє собою водень, C<sub>1-4</sub>алкіл, C<sub>1-4</sub>алкіл-окси-карбоніл-, Het<sup>18</sup>-C<sub>1-4</sub>алкіл-, феніл- C<sub>1-4</sub>алкіл-окси-карбоніл-, Het<sup>17</sup>, C<sub>2-4</sub>алкенілкарбоніл-, необов'язково заміщений Het<sup>19</sup>-C<sub>1-4</sub>алкіл-амінокарбонілом-, C<sub>2-4</sub>алкенілсульфонілом-,

C<sub>1-4</sub>алкілоксиC<sub>1-4</sub>алкілом-, або R<sup>12</sup> являє собою феніл, необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з водню, гідрокси, аміно або C<sub>1-4</sub>алкілокси-;

R<sup>13</sup> являє собою водень, C<sub>1-4</sub>алкіл, Het<sup>13</sup>, Het<sup>14</sup>-C<sub>1-4</sub>алкіл- або феніл, необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з водню, гідрокси, аміно або C<sub>1-4</sub>алкілокси-;

R<sup>14</sup> та R<sup>15</sup> кожен незалежно вибраний з водню, C<sub>1-4</sub>алкілу, Het<sup>15</sup>-C<sub>1-4</sub>алкілу-або C<sub>1-4</sub>алкілоксиC<sub>1-4</sub>алкілу-;

R<sup>16</sup> та R<sup>17</sup> кожен незалежно являє собою водень або C<sub>1-4</sub>алкіл, необов'язково заміщений фенілом, індолілом, метилсульфідом, гідрокси, тіолом, гідроксифенілом, амінокарбонілом, гідроксикарбонілом, аміном, імідазолілом або гуанідином;

R<sup>18</sup> та R<sup>19</sup> кожен незалежно являє собою водень або C<sub>1-4</sub>алкіл, незалежно заміщений фенілом, індолілом, метилсульфідом, гідрокси, тіолом, гідроксифенілом, амінокарбонілом, гідроксикарбонілом, аміном, імідазолілом або гуанідином;

R<sup>20</sup> та R<sup>22</sup> кожен незалежно являє собою водень або C<sub>1-4</sub>алкіл, необов'язково заміщений гідрокси або C<sub>1-4</sub>алкілокси;

R<sup>21</sup> являє собою водень, C<sub>1-4</sub>алкіл, Het<sup>23</sup>-C<sub>1-4</sub>алкілкарбоніл- або

R<sup>21</sup> являє собою моно- або ді(C<sub>1-4</sub>алкіл)аміно-C<sub>1-4</sub>алкіл-карбоніл-, необов'язково заміщений гідрокси, піримідинілом, диметиламіном або C<sub>1-4</sub>алкілокси;

Het<sup>1</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з піперидинілу, морфолінілу, піперазинілу, фуранілу, піразолілу, діоксоланілу, тіазолілу, оксазолілу, імідазолілу, ізоксазолілу, оксадіазолілу, піридинілу або піролідинілу, де зазначений Het<sup>1</sup> необов'язково заміщений аміно, C<sub>1-4</sub>алкілом, гідроксі-C<sub>1-4</sub>алкілом-, фенілом, феніл-C<sub>1-4</sub>алкілом-, C<sub>1-4</sub>алкіл-оксі- C<sub>1-4</sub>алкіл- моно- або ді(C<sub>1-4</sub>алкіл)аміно- або аміно-карбонілом-;

Het<sup>13</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з піролідинілу або піперидинілу, необов'язково заміщеного одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з C<sub>1-4</sub>алкілу, C<sub>3-6</sub>циклоалкілу, гідроксі- C<sub>1-4</sub>алкілу-, C<sub>1-4</sub>алкілоксиC<sub>1-4</sub>алкілу або полігідроксі- C<sub>1-4</sub>алкілу-;

Het<sup>14</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піролідинілу, піперазинілу або піперидинілу, необов'язково заміщеного одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з C<sub>1-4</sub>алкілу, C<sub>3-6</sub>циклоалкілу, гідроксі-C<sub>1-4</sub>алкілу-, C<sub>1-4</sub>алкілокси C<sub>1-4</sub>алкілу або полігідроксі- C<sub>1-4</sub>алкілу-;

Het<sup>15</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піролідинілу, піперазинілу або піперидинілу, необов'язково заміщеного одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з C<sub>1-4</sub>алкілу, C<sub>3-6</sub>циклоалкілу, гідроксі-C<sub>1-4</sub>алкілу-, C<sub>1-4</sub>алкілокси C<sub>1-4</sub>алкілу або полігідроксі- C<sub>1-4</sub>алкілу-;

Het<sup>16</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піролідинілу, піперазинілу, 1,3,2-діоксаборолану або піперидинілу, де зазначений

гетероцикл необов'язково заміщений одним або більше замісниками вибраними з C<sub>1-4</sub>алкілу; та

Het<sup>17</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з піролідинілу або піперидинілу, необов'язково заміщеного одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з C<sub>1-4</sub>алкілу,

C<sub>3-6</sub>циклоалкілу, гідроксі- C<sub>1-4</sub>алкілу-,

C<sub>1-4</sub>алкілоксиC<sub>1-4</sub>алкілу або полігідроксі- C<sub>1-4</sub>алкілу-;

Het<sup>18</sup> та Het<sup>19</sup> кожен незалежно являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піролідинілу, піперазинілу або піперидинілу, необов'язково заміщеного одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з C<sub>1-4</sub>алкілу,

C<sub>3-6</sub>циклоалкілу, гідроксі- C<sub>1-4</sub>алкілу-,

C<sub>1-4</sub>алкілоксиC<sub>1-4</sub>алкілу або полігідроксі- C<sub>1-4</sub>алкілу-;

Het<sup>20</sup>, Het<sup>21</sup> та Het<sup>22</sup> кожен незалежно являє собою гетероцикл, вибраний з піролідинілу, 2-піролідинонілу, піперазинілу або піперидинілу, необов'язково заміщеного одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси, C<sub>1-4</sub>алкілу, гідроксі- C<sub>1-4</sub>алкілу- або полігідроксі- C<sub>1-4</sub>алкілу-;

Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, Ar<sup>3</sup>, Ar<sup>4</sup> та Ar<sup>5</sup> кожен незалежно являє собою феніл, необов'язково заміщений ціано, C<sub>1-4</sub>алкілсульфонілом-, C<sub>1-4</sub>алкілсульфоніламіно-, аміносурфониламіно-, гідроксі- C<sub>1-4</sub>алкілом, аміносурфонилом-, гідрокси-, C<sub>1-4</sub>алкілокси- або C<sub>1-4</sub>алкілом.

В одному з варіантів здійснення до проміжних сполук формули (III) застосовують одне або більше з наступних обмежень:

V являє собою водень або захисну групу переважно вибрану з групи, що містить метилкарбоніл, трет-бутил, метил, етил, бензил або триалкілсиліл;

Y являє собою -C<sub>3-9</sub>алкіл-, -C<sub>3-9</sub>алкеніл-, -C<sub>1-5</sub>алкіл-оксі-C<sub>1-5</sub>алкіл-, - C<sub>1-5</sub>алкіл-NR<sup>13</sup>-C<sub>1-5</sub>алкіл-, -C<sub>1-5</sub>алкіл-NR<sup>14</sup>-CO-C<sub>1-5</sub>алкіл-, -C<sub>1-5</sub>алкіл-CO-NR<sup>15</sup>- C<sub>1-5</sub>алкіл-, - C<sub>1-6</sub>алкіл-CO-NH-, -C<sub>1-6</sub>алкіл-NH-CO-, - C<sub>1-7</sub>алкіл -CO-, C<sub>1-6</sub>алкіл-CO- C<sub>1-6</sub>алкіл;

X<sup>2</sup> являє собою прямий зв'язок, O, -O-C<sub>1-2</sub>алкіл-, CO, -CO- C<sub>1-2</sub>алкіл-, NR<sup>12</sup>, -NR<sup>12</sup>- C<sub>1-2</sub>алкіл-, -CH<sub>2</sub>-, -O-N=CH- або C<sub>1-2</sub>алкіл;

R<sup>1</sup> являє собою водень, ціано, гало, гідрокси, форміл, C<sub>1-6</sub>алкокси-, C<sub>1-6</sub>алкіл-, C<sub>1-6</sub>алкокси-, заміщений галогеном, C<sub>1-4</sub>алкіл, заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками вибраними з гідрокси або гало; та

R<sup>2</sup> являє собою водень, ціано, гало, гідрокси, гідроксикарбоніл-, Het<sup>16</sup>-карбоніл-, C<sub>1-4</sub>алкіл-оксикарбоніл-, C<sub>1-4</sub>алкілкарбоніл-, амінокарбоніл-, моно- або ді(C<sub>1-4</sub>алкіл)амінокарбоніл-, Het<sup>1</sup>, форміл, C<sub>1-4</sub>алкіл-, C<sub>2-6</sub>алкініл-, C<sub>3-6</sub>циклоалкіл-, C<sub>3-6</sub>циклоалкілокси-, C<sub>1-6</sub>алкокси-, Ar<sup>3</sup>, Ar<sup>1</sup>-окси-, дигідроксиборан, C<sub>1-6</sub>алкокси, заміщений галогеном, C<sub>1-4</sub>алкіл, заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гало, гідрокси або NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>1-4</sub>алкілкарбоніл-, де зазначений C<sub>1-4</sub>алкіл необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси або C<sub>1-4</sub>алкіл-окси-;

R<sup>5</sup> та R<sup>6</sup> кожен незалежно вибраний з водню або C<sub>1-4</sub>алкілу;

R<sup>12</sup> являє собою водень, C<sub>1-4</sub>алкіл, C<sub>1-4</sub>алкіл-окси-карбоніл-, феніл- C<sub>1-4</sub>алкіл-окси-карбоніл-,



C<sub>1-2</sub>алкіл-, CO, -CO- C<sub>1-2</sub>алкіл-, NR<sup>11</sup>, -NR<sup>11</sup>-  
C<sub>1-2</sub>алкіл-, -CH<sub>2</sub>-, -O-N=CH- або - C<sub>1-2</sub>алкіл-;

X<sup>2</sup> являє собою прямий зв'язок, O, -O-  
C<sub>1-2</sub>алкіл-, CO, -CO- C<sub>1-2</sub>алкіл-, NR<sup>12</sup>, -NR<sup>12</sup>-  
C<sub>1-2</sub>алкіл-, -CH<sub>2</sub>-, -O-N=CH- або - C<sub>1-2</sub>алкіл-;

R<sup>1</sup> являє собою водень, ціано, гало, гідрокси, форміл, C<sub>1-6</sub>алкокси-, C<sub>1-6</sub>алкіл-, гало-феніл-карбоніламіно-, C<sub>1-6</sub>алкокси-, заміщений галогеном, C<sub>1-4</sub>алкіл, заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси або гало;

R<sup>2</sup> являє собою водень, ціано, гало, гідрокси, гідроксикарбоніл-, Het<sup>16</sup>-карбоніл-, C<sub>1-4</sub>алкіл-оксикарбоніл-, C<sub>1-4</sub>алкілкарбоніл-, амінокарбоніл-, моно- або ді(C<sub>1-4</sub>алкіл)амінокарбоніл-, Het<sup>1</sup>, форміл, C<sub>1-4</sub>алкіл-, C<sub>2-6</sub>алкініл-, C<sub>3-6</sub>циклоалкіл-, C<sub>3-6</sub>циклоалкокси-, C<sub>1-6</sub>алкокси-, Ar<sup>5</sup>, Ar<sup>1</sup>-окси-, дигідроксиборан, C<sub>1-6</sub>алкокси-, заміщений галогеном, C<sub>1-4</sub>алкіл, заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гало, гідрокси або NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>1-4</sub>алкілкарбоніл-, де зазначений C<sub>1-4</sub>алкіл необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси або C<sub>1-4</sub>алкіл-окси-;

R<sup>3</sup> являє собою водень, C<sub>1-4</sub>алкіл або C<sub>1-4</sub>алкіл, заміщений одним або більше замісниками вибраними з гало, C<sub>1-4</sub>алкілокси-, аміно-, моно- або ді(C<sub>1-4</sub>алкіл)аміно-, C<sub>1-4</sub>алкіл-сульфонілу- або фенілу;

R<sup>5</sup> та R<sup>6</sup> кожен незалежно вибраний з водню або C<sub>1-4</sub>алкілу;

R<sup>7</sup> та R<sup>8</sup> кожен незалежно вибраний з водню, C<sub>1-4</sub>алкілу, Het<sup>8</sup>, аміносальфонілу-, моно- або ді(C<sub>1-4</sub>алкіл)аміносальфонілу-, гідроксі- C<sub>1-4</sub>алкілу-, C<sub>1-4</sub>алкіл-оксі- C<sub>1-4</sub>алкілу-, гідроксикарбоніл- C<sub>1-4</sub>алкілу-, C<sub>3-6</sub>циклоалкілу, Het<sup>9</sup>-карбоніл- C<sub>1-4</sub>алкілу-, Het<sup>10</sup>-карбонілу-, полігідроксі- C<sub>1-4</sub>алкілу-, Het<sup>11</sup>- C<sub>1-4</sub>алкілу-або Ar<sup>2</sup>- C<sub>1-4</sub>алкілу-;

R<sup>9</sup> та R<sup>10</sup> кожен незалежно вибраний з водню, C<sub>1-4</sub>алкілу, C<sub>3-6</sub>циклоалкілу, Het<sup>4</sup>, гідроксі- C<sub>1-4</sub>алкілу-, C<sub>1-4</sub>алкілокси C<sub>1-4</sub>алкілу- або полігідроксі- C<sub>1-4</sub>алкілу-;

R<sup>11</sup> являє собою водень, C<sub>1-4</sub>алкіл, Het<sup>3</sup>, Het<sup>6</sup>-C<sub>1-4</sub>алкіл-, C<sub>2-4</sub>алкенілкарбоніл-, необов'язково заміщений Het<sup>7</sup>- C<sub>1-4</sub>алкіламінокарбонілом-, C<sub>2-4</sub>алкенілсульфонілом-, C<sub>1-4</sub>алкілокси C<sub>1-4</sub>алкілом-, або феніл необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками вибраними з водню, гідрокси, аміно або C<sub>1-4</sub>алкілокси-;

R<sup>12</sup> являє собою водень, C<sub>1-4</sub>алкіл, C<sub>1-4</sub>алкіл-окси-карбоніл-, Het<sup>17</sup>, Het<sup>18</sup>- C<sub>1-4</sub>алкіл-, C<sub>2-4</sub>алкенілкарбоніл- необов'язково заміщений Het<sup>19</sup> C<sub>1-4</sub>алкіламінокарбонілом-, C<sub>2-4</sub>алкеніл-сульфонілом-, C<sub>1-4</sub>алкілокси C<sub>1-4</sub>алкілом-, або феніл необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з водню, гідрокси, аміно або C<sub>1-4</sub>алкілокси-;

R<sup>16</sup> та R<sup>17</sup> кожен незалежно являє собою водень або C<sub>1-4</sub>алкіл, необов'язково заміщений фенілом, індолілом, метилсульфідом, гідрокси, тіолом, гідроксифенілом, амінокарбонілом, гідроксикарбонілом, аміном, імідазолілом або гуанідином;

R<sup>18</sup> та R<sup>19</sup> кожен незалежно являє собою водень або C<sub>1-4</sub>алкіл, необов'язково заміщений фе-

нілом, індолілом, метилсульфідом, гідрокси, тіолом, гідроксифенілом, амінокарбонілом, гідроксикарбонілом, аміном, імідазолілом або гуанідином;

R<sup>21</sup> являє собою водень, C<sub>1-4</sub>алкіл, Het<sup>23</sup>-C<sub>1-4</sub>алкілкарбоніл-, або

R<sup>21</sup> являє собою моно- або ді(C<sub>1-4</sub>алкіл)аміно- C<sub>1-4</sub>алкіл-карбоніл-, необов'язково заміщений гідрокси, піримідинілом, диметиламіном або C<sub>1-4</sub>алкілокси;

R<sup>23</sup> являє собою Ar<sup>3</sup>, Ar<sup>4</sup>- C<sub>1-4</sub>алкіл, C<sub>1-4</sub>алкіл, C<sub>2-6</sub>алкеніл, необов'язково заміщений Het<sup>12</sup>, або R<sup>17</sup> являє собою C<sub>1-4</sub>алкіл, заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з C<sub>1-4</sub>алкілокси, гідрокси, гало, Het<sup>2</sup>, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>-карбонілу або Het<sup>3</sup>-карбонілу;

Het<sup>1</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з піперидинілу, морфолінілу, піперазинілу, фуранілу, піразолілу, діоксоланілу, тіазолілу, оксазолілу, імідазолілу, ізоксазолілу, оксадіазолілу, піридинілу або піролідинілу, де зазначений Het<sup>1</sup> необов'язково заміщений аміно, C<sub>1-4</sub>алкілом, гідроксі- C<sub>1-4</sub>алкілом-, фенілом, феніл- C<sub>1-4</sub>алкілом-, C<sub>1-4</sub>алкіл-оксі- C<sub>1-4</sub>алкіл-моно- або ді(C<sub>1-4</sub>алкіл)аміно- або аміно-карбонілом-;

Het<sup>2</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піперазинілу, піперидинілу, піролідинілу, тіоморфолінілу або дитанілу, де зазначений Het<sup>2</sup> необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси, гало, аміно, C<sub>1-4</sub>алкілу-, гідроксі- C<sub>1-4</sub>алкілу-, C<sub>1-4</sub>алкіл-оксі- C<sub>1-4</sub>алкілу-, гідроксі- C<sub>1-4</sub>алкіл-оксі- C<sub>1-4</sub>алкілу-, моно- або ді(C<sub>1-4</sub>алкіл)аміно-, моно- або ді(C<sub>1-4</sub>алкіл)аміно- C<sub>1-4</sub>алкілу-, аміно C<sub>1-4</sub>алкілу-, моно- або ді(C<sub>1-4</sub>алкіл)аміно-сульфонілу-, аміносальфонілу-;

Het<sup>3</sup>, Het<sup>4</sup> та Het<sup>8</sup> кожен незалежно являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піперазинілу, піперидинілу, фуранілу, піразолілу, діоксоланілу, тіазолілу, оксазолілу, імідазолілу, ізоксазолілу, оксадіазолілу, піридинілу або піролідинілу, де зазначений Het<sup>3</sup>, Het<sup>4</sup> або Het<sup>8</sup> необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси-, аміно-, C<sub>1-4</sub>алкілу-, C<sub>3-6</sub>циклоалкіл- C<sub>1-4</sub>алкілу-, аміносальфонілу-, моно- або ді(C<sub>1-4</sub>алкіл)аміно-сульфонілу або аміно- C<sub>1-4</sub>алкілу-;

Het<sup>5</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з піролідинілу або піперидинілу, необов'язково заміщеного одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з C<sub>1-4</sub>алкілу, C<sub>3-6</sub>циклоалкілу, гідроксі- C<sub>1-4</sub>алкілу-, C<sub>1-4</sub>алкілокси C<sub>1-4</sub>алкілу або полігідроксі- C<sub>1-4</sub>алкілу-;

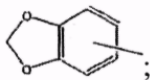
Het<sup>6</sup> та Het<sup>7</sup> кожен незалежно являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піролідинілу, піперазинілу або піперидинілу, необов'язково заміщеного одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з C<sub>1-4</sub>алкілу, C<sub>3-6</sub>циклоалкілу, гідроксі- C<sub>1-4</sub>алкілу-, C<sub>1-4</sub>алкілокси C<sub>1-4</sub>алкілу або полігідроксі- C<sub>1-4</sub>алкілу-;

Het<sup>9</sup> та Het<sup>10</sup> кожен незалежно являє собою гетероцикл, вибраний з фуранілу, піперидинілу, морфолінілу, піперазинілу, піразолілу, діоксоланілу, тіазолілу, оксазолілу, імідазолілу, ізоксазолілу, оксадіазолілу, піридинілу або піролідинілу, де за-



значений Het<sup>9</sup> або Het<sup>10</sup> необов'язково заміщений С<sub>1-4</sub>алкілом, С<sub>3-6</sub>циклоалкіл- С<sub>1-4</sub>алкілом- або аміно- С<sub>1-4</sub>алкілом-;

Het<sup>11</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з ін-



долілу або

Het<sup>12</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піперазинілу, піперидинілу, піролідінілу, тіоморфолінілу або дитіанілу, де зазначений Het<sup>12</sup> необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси, гало, аміно, С<sub>1-4</sub>алкілу-, гідроксі- С<sub>1-4</sub>алкілу, С<sub>1-4</sub>алкіл-оксі- С<sub>1-4</sub>алкілу-, гідроксі- С<sub>1-4</sub>алкіл-оксі- С<sub>1-4</sub>алкілу-, моно- або ді(С<sub>1-4</sub>алкіл)аміно- або моно- або ді(С<sub>1-4</sub>алкіл)аміно- С<sub>1-4</sub>алкілу-;

Het<sup>16</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піролідінілу, піперазинілу, 1,3,2-діоксaborолану або піперидинілу, де зазначений гетероцикл необов'язково заміщений одним або більше замісниками вибраними з С<sub>1-4</sub>алкілу; та

Het<sup>17</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з піролідінілу або піперидинілу, необов'язково заміщеного одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з С<sub>1-4</sub>алкілу, С<sub>3-6</sub>циклоалкілу, гідроксі- С<sub>1-4</sub>алкілу-, С<sub>1-4</sub>алкілокси С<sub>1-4</sub>алкілу або полігідроксі- С<sub>1-4</sub>алкілу-;

Het<sup>18</sup> та Het<sup>19</sup> кожен незалежно являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піролідінілу, піперазинілу або піперидинілу, необов'язково заміщеного одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з С<sub>1-4</sub>алкілу, С<sub>3-6</sub>циклоалкілу, гідроксі- С<sub>1-4</sub>алкілу-, С<sub>1-4</sub>алкілокси С<sub>1-4</sub>алкілу або полігідроксі- С<sub>1-4</sub>алкілу-;

Het<sup>20</sup>, Het<sup>21</sup> та Het<sup>22</sup> кожен незалежно являє собою гетероцикл, вибраний з піролідінілу, 2-піролідінонілу, піперазинілу або піперидинілу, необов'язково заміщеного одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси, С<sub>1-4</sub>алкілу, гідроксі- С<sub>1-4</sub>алкілу- або полігідроксі- С<sub>1-4</sub>алкілу-;

Het<sup>23</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піролідінілу, піперазинілу або піперидинілу, необов'язково заміщеного одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з С<sub>1-4</sub>алкілу, С<sub>3-6</sub>циклоалкілу, гідроксі- С<sub>1-4</sub>алкілу-, С<sub>1-4</sub>алкілокси С<sub>1-4</sub>алкілу або полігідроксі- С<sub>1-4</sub>алкілу-;

Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>3</sup>, Ar<sup>4</sup> та Ar<sup>5</sup> кожен незалежно являє собою феніл, необов'язково заміщений ціано, С<sub>1-4</sub>алкілсульфонілом-, С<sub>1-4</sub>алкілсульфоніламіно-, аміносульфоніламіно-, гідроксі- С<sub>1-4</sub>алкілом, аміносульфонілом-, гідрокси-, С<sub>1-4</sub>алкілокси- або С<sub>1-4</sub>алкілом.

В одному варіанті здійснення проміжні сполуки формули (XXX) включають проміжні сполуки формули (XXX), для яких застосовують одне або більше з наступних обмежень:

Y<sub>1</sub> та Y<sub>2</sub> кожен незалежно являє собою С<sub>1-5</sub>алкіл, CO-, С<sub>1-5</sub>алкіл або CO-CHR<sup>16</sup>-NH-;

X<sup>1</sup> являє собою прямий зв'язок, O-, -O-С<sub>1-2</sub>алкіл-, CO-, -CO- С<sub>1-2</sub>алкіл-, NR<sup>11</sup>-, -NR<sup>11</sup>- С<sub>1-2</sub>алкіл-, -CH<sub>2</sub>-, -O-N=CH- або - С<sub>1-2</sub>алкіл-;

X<sup>2</sup> являє собою прямий зв'язок, O-, -O- С<sub>1-2</sub>алкіл-, CO-, -CO- С<sub>1-2</sub>алкіл-, NR<sup>12</sup>-, -NR<sup>12</sup>- С<sub>1-2</sub>алкіл-, -CH<sub>2</sub>-, -O-N=CH- або С<sub>1-2</sub>алкіл-;

R<sup>1</sup> являє собою водень, ціано, гало, гідрокси, форміл, С<sub>1-6</sub>алкокси-, С<sub>1-6</sub>алкіл-, С<sub>1-6</sub>алкокси-, заміщений галогеном, С<sub>1-4</sub>алкіл, заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси або гало; та

R<sup>2</sup> являє собою водень, ціано, гало, гідрокси, гідроксикарбоніл-, Het<sup>16</sup>-карбоніл-, С<sub>1-4</sub>алкіл-оксикарбоніл-, С<sub>1-4</sub>алкілкарбоніл-, амінокарбоніл-, моно- або ді(С<sub>1-4</sub>алкіл)амінокарбоніл-, Het<sup>1</sup>, форміл, С<sub>1-4</sub>алкіл-, С<sub>2-6</sub>алкініл-, С<sub>3-6</sub>циклоалкіл-, С<sub>3-6</sub>циклоалкілокси-, С<sub>1-6</sub>алкокси-, Ar<sup>5</sup>, Ar<sup>1</sup>-окси-, дигідроксиборан, С<sub>1-6</sub>алкокси-, заміщений галогеном, С<sub>1-4</sub>алкіл, заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гало, гідрокси або NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, С<sub>1-4</sub>алкілкарбоніл-, де зазначений С<sub>1-4</sub>алкіл необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси або С<sub>1-4</sub>алкіл-окси-;

R<sup>3</sup> являє собою водень;

R<sup>5</sup> та R<sup>6</sup> кожен незалежно вибраний з водню або С<sub>1-4</sub>алкілу;

R<sup>7</sup> та R<sup>8</sup> кожен незалежно вибраний з водню, С<sub>1-4</sub>алкілу, Het<sup>8</sup>, аміносульфонілу-, моно- або ді(С<sub>1-4</sub>алкіл)-аміносульфонілу, гідроксі- С<sub>1-4</sub>алкілу-, С<sub>1-4</sub>алкіл-оксі- С<sub>1-4</sub>алкілу-, гідроксикарбоніл- С<sub>1-4</sub>алкілу-, С<sub>3-6</sub>циклоалкілу, Het<sup>9</sup>-карбоніл- С<sub>1-4</sub>алкілу, Het<sup>10</sup>-карбонілу-, полігідроксі- С<sub>1-4</sub>алкілу-, Het<sup>11</sup>- С<sub>1-4</sub>алкілу-або Ar<sup>2</sup>- С<sub>1-4</sub>алкілу-;

R<sup>9</sup> та R<sup>10</sup> кожен незалежно вибраний з водню, С<sub>1-4</sub>алкілу, С<sub>3-6</sub>циклоалкілу, Het<sup>4</sup>, гідроксі- С<sub>1-4</sub>алкілу-, С<sub>1-4</sub>алкілокси С<sub>1-4</sub>алкілу- або полігідроксі- С<sub>1-4</sub>алкілу-;

R<sup>11</sup> являє собою водень, С<sub>1-4</sub>алкіл, Het<sup>5</sup>, Het<sup>6</sup>- С<sub>1-4</sub>алкіл-, С<sub>2-4</sub>алкенілкарбоніл-, необов'язково заміщений Het<sup>7</sup>- С<sub>1-4</sub>алкіламінокарбонілом-, С<sub>2-4</sub>алкенілсульфонілом-, С<sub>1-4</sub>алкілокси С<sub>1-4</sub>алкілом-, або феніл, необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з водню, гідрокси, аміно або С<sub>1-4</sub>алкілокси-;

R<sup>12</sup> являє собою водень, С<sub>1-4</sub>алкіл, С<sub>1-4</sub>алкіл-окси-карбоніл-, Het<sup>17</sup>, Het<sup>18</sup>- С<sub>1-4</sub>алкіл-, С<sub>2-4</sub>алкенілкарбоніл-, необов'язково заміщений Het<sup>19</sup>- С<sub>1-4</sub>алкіламінокарбонілом-, С<sub>2-4</sub>алкенілсульфонілом-, С<sub>1-4</sub>алкілокси С<sub>1-4</sub>алкілом-, або феніл, необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з водню, гідрокси, аміно або С<sub>1-4</sub>алкілокси-;

R<sup>16</sup> являє собою водень або С<sub>1-4</sub>алкіл, необов'язково заміщений фенілом, індолілом, метилсульфідом, гідрокси, тіолом, гідроксифенілом, амінокарбонілом, гідроксикарбонілом, аміном, імідазолілом або гуанідином;

R<sup>23</sup> являє собою Ar<sup>3</sup>, Ar<sup>4</sup>- С<sub>1-4</sub>алкіл, С<sub>1-4</sub>алкіл, С<sub>2-6</sub>алкеніл, необов'язково заміщений Het<sup>12</sup>, або R<sup>17</sup> являє собою С<sub>1-4</sub>алкіл, заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з С<sub>1-4</sub>алкілокси, гідрокси, гало, Het<sup>2</sup>, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>-карбонілу або Het<sup>3</sup>-карбонілу;

Het<sup>1</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з піперидинілу, морфолінілу, піперазинілу, фуранілу,

піразолілу, діоксоланілу, тіазолілу, оксазолілу, імідазолілу, ізоксазолілу, оксадіазолілу, піридинілу або піролідинілу, де зазначений Het<sup>1</sup> необов'язково заміщений аміно, C<sub>1-4</sub>алкілом, гідроксі-C<sub>1-4</sub>алкілом-, фенілом, феніл- C<sub>1-4</sub>алкілом-, C<sub>1-4</sub>алкіл-оксі- C<sub>1-4</sub>алкіл- моно- або ді(C<sub>1-4</sub>алкіл)аміно- або аміно-карбонілом-;

Het<sup>2</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піперазинілу, піперидинілу, піролідінілу, тіоморфолінілу або дитіанілу, де зазначений Het<sup>2</sup> необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси, гало, аміно, C<sub>1-4</sub>алкілу-, гідроксі-C<sub>1-4</sub>алкілу-, C<sub>1-4</sub>алкіл-оксі- C<sub>1-4</sub>алкілу-, гідроксі-C<sub>1-4</sub>алкіл-оксі- C<sub>1-4</sub>алкілу-, моно- або ді(C<sub>1-4</sub>алкіл)аміно-, моно- або ді(C<sub>1-4</sub>алкіл)аміно- C<sub>1-4</sub>алкілу-, аміно C<sub>1-4</sub>алкілу-, моно- або ді(C<sub>1-4</sub>алкіл)аміно-сульфонілу-, аміносульфонілу-;

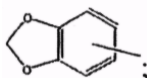
Het<sup>3</sup>, Het<sup>4</sup> та Het<sup>8</sup> кожен незалежно являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піперазинілу, піперидинілу, фуранілу, піразолілу, діоксоланілу, тіазолілу, оксазолілу, імідазолілу, ізоксазолілу, оксадіазолілу, піридинілу або піролідінілу, де зазначений Het<sup>3</sup>, Het<sup>4</sup> або Het<sup>8</sup> необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси-, аміно-, C<sub>1-4</sub>алкілу-, C<sub>3-6</sub>циклоалкіл- C<sub>1-4</sub>алкілу-, аміносульфонілу-, моно- або ді(C<sub>1-4</sub>алкіл)аміно-сульфонілу або аміно- C<sub>1-4</sub>алкілу-;

Het<sup>5</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з піролідінілу або піперидинілу, необов'язково заміщеного одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з C<sub>1-4</sub>алкілу, C<sub>3-6</sub>циклоалкілу, гідроксі- C<sub>1-4</sub>алкілу-, C<sub>1-4</sub>алкілокси C<sub>1-4</sub>алкілу або полігідроксі- C<sub>1-4</sub>алкілу-;

Het<sup>6</sup> та Het<sup>7</sup> кожен незалежно являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піролідінілу, піперазинілу або піперидинілу, необов'язково заміщеного одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з C<sub>1-4</sub>алкілу, C<sub>3-6</sub>циклоалкілу, гідроксі- C<sub>1-4</sub>алкілу-, C<sub>1-4</sub>алкілокси C<sub>1-4</sub>алкілу або полігідроксі- C<sub>1-4</sub>алкілу-;

Het<sup>9</sup> та Het<sup>10</sup> кожен незалежно являє собою гетероцикл, вибраний з фуранілу, піперидинілу, морфолінілу, піперазинілу, піразолілу, діоксоланілу, тіазолілу, оксазолілу, імідазолілу, ізоксазолілу, оксадіазолілу, піридинілу або піролідінілу, де зазначений Het<sup>9</sup> або Het<sup>10</sup> необов'язково заміщений C<sub>1-4</sub>алкілом, C<sub>3-6</sub>циклоалкіл- C<sub>1-4</sub>алкілом- або аміно- C<sub>1-4</sub>алкілом-;

Het<sup>11</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з ін-



долілу або

Het<sup>12</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піперазинілу, піперидинілу, піролідінілу, тіоморфолінілу або дитіанілу, де зазначений Het<sup>12</sup> необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси, гало, аміно, C<sub>1-4</sub>алкілу-, гідроксі-C<sub>1-4</sub>алкілу-, C<sub>1-4</sub>алкіл-оксі- C<sub>1-4</sub>алкілу-, гідроксі-C<sub>1-4</sub>алкіл-оксі- C<sub>1-4</sub>алкілу-, моно- або ді(C<sub>1-4</sub>алкіл)аміно- або моно- або ді(C<sub>1-4</sub>алкіл)аміно- C<sub>1-4</sub>алкілу-;

Het<sup>16</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піролідінілу, піперазинілу, 1,3,2-діоксaborолану або піперидинілу, де зазначений гетероцикл необов'язково заміщений одним або більше замісниками вибраними з C<sub>1-4</sub>алкілу, та

Het<sup>17</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з піролідінілу або піперидинілу, необов'язково заміщеного одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з C<sub>1-4</sub>алкілу, C<sub>3-6</sub>циклоалкілу, гідроксі- C<sub>1-4</sub>алкілу-, C<sub>1-4</sub>алкілокси C<sub>1-4</sub>алкілу або полігідроксі- C<sub>1-4</sub>алкілу-;

Het<sup>18</sup> та Het<sup>19</sup> кожен незалежно являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піролідінілу, піперазинілу або піперидинілу, необов'язково заміщеного одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з C<sub>1-4</sub>алкілу, C<sub>3-6</sub>циклоалкілу, гідроксі- C<sub>1-4</sub>алкілу-, C<sub>1-4</sub>алкілокси C<sub>1-4</sub>алкілу або полігідроксі- C<sub>1-4</sub>алкілу-;

Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>3</sup>, Ar<sup>4</sup> та Ar<sup>5</sup> кожен незалежно являє собою феніл, необов'язково заміщений ціано, C<sub>1-4</sub>алкілсульфонілом-, C<sub>1-4</sub>алкілсульфоніламіно-, аміносульфоніламіно-, гідроксі- C<sub>1-4</sub>алкілом, аміносульфонілом-, гідрокси-, C<sub>1-4</sub>алкілокси- або C<sub>1-4</sub>алкілом.

Зокрема, до проміжних сполук формули (XXX) застосовують одне або більше з наступних обмежень:

i) X<sup>1</sup> являє собою O, -O- C<sub>1-2</sub>алкіл-, -O-N=CH-, NR<sup>11</sup> або -NR<sup>11</sup>- C<sub>1-2</sub>алкіл-; в конкретному варіанті здійснення X<sup>1</sup> являє собою -NR<sup>11</sup>-, -O- або -O-CH<sub>2</sub>-;

ii) X<sup>2</sup> являє собою прямий зв'язок, O, -O- C<sub>1-2</sub>алкіл-, -O-N=CH-, NR<sup>12</sup> або NR<sup>12</sup>- C<sub>1-2</sub>алкіл-; в конкретному варіанті здійснення X<sup>2</sup> являє собою прямий зв'язок, - C<sub>1-2</sub>алкіл-, -O- C<sub>1-2</sub>алкіл-, -O- або -O-CH<sub>2</sub>-;

iii) R<sup>1</sup> являє собою водень, ціано, гало або гідрокси, переважно гало;

iv) R<sup>2</sup> являє собою водень, ціано, гало, гідрокси, гідроксикарбоніл-, C<sub>1-4</sub>алкілоксикарбоніл-, Het<sup>16</sup>-карбоніл-, C<sub>1-4</sub>алкіл-, C<sub>2-6</sub>алкініл-, Ar<sup>5</sup> або Het<sup>1</sup>;

В ще одному варіанті здійснення R<sup>2</sup> являє собою водень, ціано, гало, гідрокси, C<sub>2-6</sub>алкініл- або Het<sup>1</sup>; зокрема R<sup>2</sup> являє собою водень, ціано, гало, гідрокси, або Ar<sup>5</sup>;

v) R<sup>23</sup> являє собою водень, C<sub>1-4</sub>алкіл, або R<sup>17</sup> являє собою C<sub>1-4</sub>алкіл, заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з C<sub>1-4</sub>алкілокси- або Het<sup>2</sup>-;

vi) R<sup>12</sup> являє собою водень, C<sub>1-4</sub>алкіл- або C<sub>1-4</sub>алкіл-окси-карбоніл-;

vii) Het<sup>1</sup> являє собою тіазоліл, необов'язково заміщений аміно, C<sub>1-4</sub>алкілом, гідроксі- C<sub>1-4</sub>алкілом-, фенілом, феніл- C<sub>1-4</sub>алкілом-, C<sub>1-4</sub>алкіл-оксі- C<sub>1-4</sub>алкіл-моно- або ді(C<sub>1-4</sub>алкіл)аміно- або аміно-карбонілом-;

viii) Het<sup>2</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піперазинілу, піперидинілу або піролідінілу, де зазначений Het<sup>2</sup> необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси, аміно або C<sub>1-4</sub>алкілу-;

Ще в одному варіанті здійснення Het<sup>2</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу або

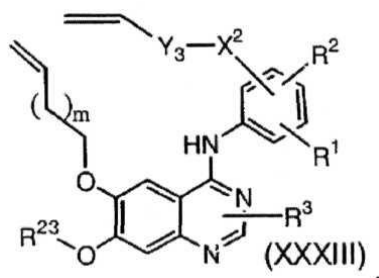
піперидинілу, необов'язково заміщених С<sub>1-4</sub>алкілом-, переважно метилом;

ix) Het<sup>3</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піперазинілу, піперидинілу або піролідинілу, де зазначений Het<sup>3</sup> необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси, аміно або С<sub>1-4</sub>алкілу-;

х) Het<sup>12</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піперазинілу, піперидинілу або піролідинілу, де зазначений Het<sup>12</sup> необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси, аміно або С<sub>1-4</sub>алкілу-;

xi) Het<sup>16</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з піперидинілу або піролідинілу.

с) проміжних сполук формули (XXXII)



ix фармацевтично прийнятних адитивних солей та стереохімічно ізомерних форм, де m являє собою 1, 2, 3 або 4;

X<sup>2</sup> являє собою прямий зв'язок, O, -O-, С<sub>1-2</sub>алкіл-, CO, -CO- С<sub>1-2</sub>алкіл-, NR<sup>12</sup>, -NR<sup>12</sup>- С<sub>1-2</sub>алкіл-, -CH<sub>2</sub>-, -O-N=CH- або С<sub>1-2</sub>алкіл-;

Y<sub>3</sub> являє собою С<sub>1-5</sub>алкіл, CO- С<sub>1-5</sub>алкіл або CO-CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>-NH- або С<sub>1-5</sub>алкіл-CO-, необов'язково заміщений аміно, моно- або ді(С<sub>1-4</sub>алкіл)аміно або С<sub>1-4</sub>алкілоксикарбоніламіно;

R<sup>1</sup> являє собою водень, ціано, гало, гідрокси, форміл, С<sub>1-6</sub>алкокси-, С<sub>1-6</sub>алкіл-, гало-феніл-карбоніламіно-, С<sub>1-6</sub>алкокси-, заміщений галогеном, С<sub>1-4</sub>алкіл, заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси або гало;

R<sup>2</sup> являє собою водень, ціано, гало, гідрокси, гідроксикарбоніл-, Het<sup>16</sup>-карбоніл-, С<sub>1-4</sub>алкіл-оксикарбоніл-, С<sub>1-4</sub>алкілкарбоніл-, амінокарбоніл-, моно- або ді(С<sub>1-4</sub>алкіл)амінокарбоніл-, Het<sup>1</sup>, форміл, С<sub>1-4</sub>алкіл-, С<sub>2-6</sub>алкініл-, С<sub>3-6</sub>циклоалкіл-, С<sub>3-6</sub>циклоалкілокси-, С<sub>1-6</sub>алкокси-, Ar<sup>5</sup>, Ar<sup>1</sup>-окси-, дигідроксиборан, С<sub>1-6</sub>алкокси-, заміщений галогеном, С<sub>1-4</sub>алкіл, заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гало, гідрокси або NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, С<sub>1-4</sub>алкілкарбоніл-, де зазначений С<sub>1-4</sub>алкіл необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з гідрокси або С<sub>1-4</sub>алкіл-окси-;

R<sup>3</sup> являє собою водень, С<sub>1-4</sub>алкіл, або С<sub>1-4</sub>алкіл, заміщений одним або більше замісниками вибраними з гало, С<sub>1-4</sub>алкілокси-, аміно-, моно- або ді(С<sub>1-4</sub>алкіл)аміно-, С<sub>1-4</sub>алкіл-сульфонілу- або фенілу;

R<sup>5</sup> та R<sup>6</sup> кожен незалежно вибраний з водню або С<sub>1-4</sub>алкілу;

R<sup>12</sup> являє собою водень, С<sub>1-4</sub>алкіл, С<sub>1-4</sub>алкіл-окси-карбоніл-, Het<sup>18</sup>- С<sub>1-4</sub>алкіл-, феніл- С<sub>1-4</sub>алкіл-

окси-карбоніл-Het<sup>17</sup>, С<sub>2-4</sub>алкенілкарбоніл-, необов'язково заміщений Het<sup>19</sup>- С<sub>1-4</sub>алкіл-амінокарбонілом-, С<sub>2-4</sub>алкенілсульфонілом-, С<sub>1-4</sub>алкілоксид С<sub>1-4</sub>алкілом-, або феніл, необов'язково заміщений одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з водню, гідрокси, аміно або С<sub>1-4</sub>алкілокси-;

R<sup>16</sup> та R<sup>17</sup> кожен незалежно являє собою водень або С<sub>1-4</sub>алкіл, необов'язково заміщений фенілом, індолілом, метилсульфідом, гідрокси, тіолом, гідроксифенілом, амінокарбонілом, гідроксикарбонілом, аміном, імідазолілом або гуанідином;

Het<sup>1</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з піперидинілу, морфолінілу, піперазинілу, фуранілу, піразолілу, діоксоланілу, тіазолілу, оксазолілу, імідазолілу, ізоксазолілу, оксадіазолілу, піридинілу або піролідинілу, де зазначений Het<sup>1</sup> необов'язково заміщений аміно, С<sub>1-4</sub>алкілом, гідроксид С<sub>1-4</sub>алкілом-, фенілом, феніл- С<sub>1-4</sub>алкілом-, С<sub>1-4</sub>алкіл-оксид- С<sub>1-4</sub>алкіл-моно- або ді(С<sub>1-4</sub>алкіл)аміно- або аміно-карбонілом-;

Het<sup>16</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піролідинілу, піперазинілу, 1,3,2-діоксaborолану або піперидинілу, де зазначений гетероцикл необов'язково заміщений одним або більше замісниками вибраними з С<sub>1-4</sub>алкілу;

Het<sup>18</sup> та Het<sup>19</sup> кожен незалежно являє собою гетероцикл, вибраний з морфолінілу, піролідинілу, піперазинілу або піперидинілу, необов'язково заміщеного одним або, де можливо, двома або більше замісниками, вибраними з С<sub>1-4</sub>алкілу, С<sub>3-6</sub>циклоалкілу, гідроксид С<sub>1-4</sub>алкілу-, С<sub>1-4</sub>алкілоксид С<sub>1-4</sub>алкілу або полігідроксид С<sub>1-4</sub>алкілу-; та

Ar<sup>1</sup> та Ar<sup>5</sup> кожен незалежно являє собою феніл, необов'язково заміщений ціано, С<sub>1-4</sub>алкілсульфонілом-, С<sub>1-4</sub>алкілсульфоніламіно-, аміносульфоніламіно-, гідроксид С<sub>1-4</sub>алкілом, аміносульфонілом-, гідроксид-, С<sub>1-4</sub>алкілокси- або С<sub>1-4</sub>алкілом.

Зокрема до проміжних сполук формули (XXXII) застосовують одне або більше з наступних обмежень:

i) X<sup>2</sup> являє собою прямий зв'язок, С<sub>1-2</sub>алкіл, NR<sup>12</sup> або -NR<sup>12</sup>- С<sub>1-2</sub>алкіл-; в конкретному варіанті здійснення X<sup>2</sup> являє собою -NR<sup>12</sup>- С<sub>1-2</sub>алкіл- або С<sub>1-2</sub>алкіл-;

ii) Y<sub>3</sub> являє собою С<sub>1-5</sub>алкіл, CO-CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>-NH- або - С<sub>1-5</sub>алкіл-CO-; в конкретному варіанті здійснення Y<sub>3</sub> являє собою - С<sub>1-5</sub>алкіл-CO-;

iii) R<sup>1</sup> являє собою водень, ціано, гало або гідрокси, переважно гало;

iv) R<sup>2</sup> являє собою водень, ціано, гало, гідрокси, гідроксикарбоніл-, С<sub>1-4</sub>алкілоксикарбоніл-, Het<sup>16</sup>-карбоніл-, С<sub>1-4</sub>алкіл-, С<sub>2-6</sub>алкініл-, Ar<sup>5</sup> або Het<sup>1</sup>;

Ще в одному варіанті здійснення R<sup>2</sup> являє собою водень, ціано, гало або гідрокси; зокрема R<sup>2</sup> являє собою водень, ціано, гало, гідрокси або Ar<sup>5</sup>;

v) R<sup>3</sup> являє собою водень;

vi) R<sup>12</sup> являє собою водень або С<sub>1-4</sub>алкіл;

vii) R<sup>16</sup> являє собою водень або С<sub>1-4</sub>алкіл, заміщений гідрокси;

viii) R<sup>17</sup> являє собою водень або С<sub>1-4</sub>алкіл, зокрема водень або метил;

ix) Het<sup>1</sup> являє собою тіазоліл, необов'язково заміщений аміно, C<sub>1-4</sub>алкілом, гідроксі- C<sub>1-4</sub>алкілом-, фенілом, феніл- C<sub>1-4</sub>алкілом-, C<sub>1-4</sub>алкіл-оксі- C<sub>1-4</sub>алкіл-моно- або ді(C<sub>1-4</sub>алкіл)аміно- або аміно-карбонілом-;

x) Het<sup>16</sup> являє собою гетероцикл, вибраний з піперидинілу або піролідинілу;

xi) Ar<sup>5</sup> являє собою феніл.

Об'єктом даного винаходу також є застосування проміжних сполук формули (III), (XXX) або (XXXII) в синтезі сполуки формули (I).

Сполуки за даним винаходом, включаючи сполуки формули (I) та проміжні сполуки формули (III), (XXX) та (XXXII), корисні, оскільки вони мають фармацевтичні властивості. Отже, вони можуть бути використані як лікарські засоби.

Як описано далі в експериментальній частині, інгібуюча дія у відношенні росту та протипухлинна активність даних сполук були продемонстровані *in vitro*, в ферментному аналізі рецепторів тирозинкінази EGFR, Erb2, Erb4, F13, BLK або сімейства Sar кіназ, таких як, наприклад Lyn, Yes cSRC. В альтернативному дослідженні інгібуючу дію даних сполук у відношенні росту тестували на ряді клітинних ліній карциноми, зокрема на клітинній лінії карциноми яєчників SKOV3 та клітинної лінії сквамозної карциноми A431 з використанням відомих з рівня техніки досліджень цитотоксичності, таких як МТТ.

Відповідно, даний винахід пропонує сполуки формули (I) та їх фармацевтично прийнятні N-оксиди, адитивні солі, четвертинні аміни та стереохімічно ізомерні форми для застосування в лікуванні. Більш конкретно в лікуванні або профілактиці захворювань, пов'язаних з проліферацією клітин. Сполуки формули (I) та їх фармацевтично прийнятні N-оксиди, адитивні солі, четвертинні аміни та стереохімічно ізомерні форми можуть надалі називатися сполуками за винаходом.

Захворювання, для яких, зокрема, сполуки за даним винаходом є корисними, являють собою атеросклероз, рестеноз, рак та ускладнення діабету, наприклад, ретинопатію.

З погляду застосування сполук за даним винаходом запропонований спосіб лікування клітинно-проліферативного захворювання, такого як атеросклероз, рестеноз та рак, даний спосіб включає введення тварині, що потребує такого лікування, наприклад, ссавцю, включаючи людей, що страждають від клітинно-проліферативного захворювання, терапевтично ефективної кількості сполуки за даним винаходом.

Зазначений спосіб включає системне або місцеве введення тварині, включаючи людей, ефективної кількості сполуки за даним винаходом. Фахівцю в даній галузі техніки буде зрозуміло, що терапевтично ефективна кількість інгібіторів EGFR за даним винаходом являє собою кількість, достатню для індукції інгібуючої дії у відношенні росту, та ця кількість змінюється, серед іншого, в залежності від розміру, типу новоутворення, концентрації сполуки в лікарському препараті та стану пацієнта. Як правило, кількість інгібітору EGFR, що вводиться як лікарський засіб для лікування клітинно-проліферативного захворювання, такого як

атеросклероз, рестеноз та рак, буде визначатися в кожному конкретному випадку лікарем, що лікує.

Як правило, прийнятною дозою є доза, що в результаті дає концентрацію інгібітору EGFR в місці дії в інтервалі від 0,5нМ до 200мкМ, та частіше від 5нМ до 10мкМ. Для одержання таких лікарських концентрацій пацієнту, що потребує такого лікування, підходяща доза для введення буде складати від 0,01мг/кг до 300мг/кг маси тіла, зокрема від 10мг/кг до 100мг/кг маси тіла. Як відзначено вище, приведені вище кількості можуть змінюватися в кожному окремому випадку. В цих способах лікування сполуки за даним винаходом переважно одержують перед прийомом. Як описано нижче, підходящі фармацевтичні композиції одержують відомими способами, використовуючи добре відомі та легко доступні інгредієнти.

Внаслідок високого ступеня селективності, як інгібітори EGFR, сполуки формули (I), описані вище, також можуть бути використані для мічення або ідентифікації кіназного домену в рецепторах тирозинкінази. З цією метою сполуки за даним винаходом можуть бути мічені, зокрема заміщенням, частково або повністю, одного або декількох атомів в молекулі їх радіоактивними ізотопами. Прикладами цікавих мічених сполук є ті сполуки, що містять, щонайменше, один галоген, який є радіоактивним ізотопом йоду, броду або фтору; або ті сполуки, що містять щонайменше один <sup>11</sup>C-атом або атом тритію.

Одна окрема група складається з тих сполук формули (I), в яких R<sup>1</sup> являє собою радіоактивний атом галогену. В принципі, будь-яку сполуку формули (I), яка містить атом галогену, можна радіоактивно помітити заміщенням атома галогену підходящим ізотопом. Підходящі для цієї мети радіоізотопи галогенів являють собою радіоактивні йодиди, наприклад, <sup>122</sup>I, <sup>123</sup>I, <sup>125</sup>I, <sup>131</sup>I; радіоактивні броміди, наприклад, <sup>75</sup>Br, <sup>76</sup>Br, <sup>77</sup>Br та <sup>82</sup>Br, та радіоактивні фториди, наприклад, <sup>18</sup>F. Введення радіоактивного атома галогену може бути здійснене відповідною реакцією заміщення, використовуючи будь-який зі способів, описаних вище для одержання галогенпохідних формули (I).

Іншою цікавою формою радіоактивного мічення є заміщення атома вуглецю <sup>11</sup>C-атомом або заміщення атома водню атомом тритію.

Отже, зазначені радіоактивно мічені сполуки формули (I) можуть бути використані в способі специфічного мічення рецепторних сайтів в біологічній речовині. Зазначений спосіб включає стадії (a) радіоактивного мічення сполуки формули (I), (b) введення цієї радіоактивно міченої сполуки в біологічну речовину та наступне (c) визначення випромінювання цієї радіоактивно міченої сполуки.

Термін "біологічна речовина" включає будь-який вид речовини, що має біологічне походження. Більш конкретно, цей термін відноситься до зразків тканини, плазми або рідин організму, а також до тварин, особливо до теплокровних тварин, або до частин тварин, наприклад, до органів.

При використанні в дослідженнях *in vivo* радіоактивно мічені сполуки вводять у відповідній композиції тварині та місцезнаходження зазначених радіоактивно мічених сполук визначають з

використанням методів відтворення зображення, наприклад, таких як, наприклад, однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (SPECT) або позитронна-емісійна томографія (PET) та подібні. Таким способом може бути встановлений розподіл конкретних рецепторних сайтів в організмі та органи, що містять зазначені рецепторні сайти можуть бути візуалізовані за допомогою згаданих вище способів відтворення зображення. Цей процес візуалізації органа шляхом введення радіоактивно міченої сполуки формули (I) та визначення випромінювань радіоактивної сполуки також складає частину даного винаходу.

Ще в одному аспекті, даний винахід відноситься до застосування сполук за даним винаходом у виробництві лікарського засобу для лікування будь-якого з вищевказаних клітинно-проліферативних захворювань або симптомів.

Кількість сполуки за даним винаходом, також названа в даній заявці активним інгредієнтом, яка необхідна для досягнення терапевтичного ефекту, звичайно, буде змінюватися в залежності від конкретної сполуки, шляху введення, віку та стану пацієнта, та конкретного розладу або захворювання, що піддають лікуванню. Підходяща щоденна доза складала б від 0,01мг/кг до 300мг/кг маси тіла, зокрема від 10мг/кг до 100мг/кг маси тіла. Спосіб лікування також може включати введення активного інгредієнта в режимі від одного до чотирьох введення на день.

Незважаючи на те, що можна вводити активний інгредієнт в чистому вигляді, переважно його представляють у вигляді фармацевтичної композиції. В зв'язку з цим, даний винахід додатково відноситься до фармацевтичної композиції, що містить сполуку за даним винаходом разом з фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем. Носій та розріджувач повинні бути «прийнятними» в значенні сумісності з іншими інгредієнтами композиції та не здійснювати шкідливого впливу на пацієнтів.

Фармацевтичні композиції за даним винаходом можуть бути отримані будь-якими способами, добре відомими в галузі фармації, наприклад, використовуючи способи, описані в [Gennaro et al. Remington's Pharmaceutical Sciences (18<sup>th</sup> ed., Mack. Publishing Company, 1990, особливо див. Part 8: Pharmaceutical preparations and their Manufacture)]. Терапевтично ефективну кількість конкретної сполуки у формі основи або у формі адитивної солі, як активний інгредієнт, поєднують в однорідну суміш з фармацевтично прийнятним носієм, що може мати різні форми в залежності від виду препарату, необхідного для введення. Бажано, щоб ці фармацевтичні композиції були в одиничній дозованій формі, переважно, що підходить для системного введення, такого як пероральне, підшкірне або парентеральне введення; або місцевого введення, наприклад, за допомогою інгаляції, назального спрею, очних крапель або крему, гелю, шампуню або подібного. Наприклад, при одержанні композицій в пероральній дозованій формі може бути використане будь-яке звичайне фармацевтичне середовище, наприклад, таке як вода, гліколі, олії, спирти та подібні, у випадку пе-

роральних рідких препаратів, таких як суспензії, сиропи, еліксири та розчини; або тверді носії, такі як крохмалі, сахара, каолін, змазуючі речовини, зв'язуючі речовини, агенти дезинтеграції та подібні у випадку порошків, драже, капсул та таблеток. Внаслідок легкості застосування таблетки та капсули представляють найбільш переважну пероральну одиничну дозовану форму, в цьому випадку, звичайно, використовують тверді фармацевтичні носії. Для парентеральних композицій фармацевтичний носій зазвичай буде складатися зі стерильної води, принаймні, велика їх частина, хоча можуть бути введені і активні інгредієнти, що підвищують розчинність. Наприклад, можуть бути приготовані розчини для ін'єкцій, в яких носії складаються з фізіологічного розчину, розчину глюкози, або суміші фізіологічного розчину у розчині глюкози. Також можуть бути отримані суспензії для ін'єкцій, в цьому випадку можуть бути використані відповідні рідкі носії, суспендувальні агенти та подібні. В композиціях для підшкірного введення фармацевтичний носій може необов'язково містити проникаючий агент та/або прийнятний зволожуючий агент, необов'язково у сполученні з придатними добавками будь-якої природи в незначній кількості, які не викликають будь-якого значного подразнюючого впливу на шкіру. Такі добавки можуть полегшувати введення активного інгредієнту через шкіру, та/або можуть сприяти одержанню бажаної композиції. Такі композиції можуть бути введені різними шляхами, наприклад, трансдермальним пластирем, шляхом локального нанесення на шкіру та намазуванням.

Особливо зручно приготування фармацевтичних композицій за даним винаходом в одиничній дозованій формі для полегшення введення та рівномірності дозування. Одинична дозована форма, як використовується в даному описі та формулі винаходу, відноситься до фізично дискретних одиниць, придатних у вигляді одиничних доз, кожна одиниця містить заздалегідь визначену кількість активного інгредієнту, розраховану для забезпечення бажаного терапевтичного ефекту, в сполученні з необхідним фармацевтичним носієм. Прикладами таких одиничних дозованих форм є таблетки (у тому числі серцевинні та вкриті оболонкою таблетки), капсули, пілюлі, пакети порошку, брикети, розчини або суспензії для ін'єкцій, дози в чайних та столових ложках та їм подібні, та їх різноманітні різновиди.

#### Експериментальна частина

Тут і далі, «RT» означає кімнатну температуру, «ADDP» означає 1,1'-(азодикарбоніл)дипіперидин, «DCM» означає дихлорметан, «DMA» означає диметилацетамід, «DME» означає диметиловий ефір, «DMF» означає N,N-диметилформамід, «DMSO» означає диметилсульфоксид, «DIPE» означає діізопропіловий ефір, «DIPEA» означає N-етил-N-(1-метилетил)-2-пропанамін, «EtOH» означає етанол, «EtOAc» означає етилацетат, «HBTU» означає 1-[біс(диметиламіно)метиле]-N-бензотриазолій, гексафторфосфонат(1-),3-оксид) «LAN» означає літій-алюміній гідрид, тобто LiAlH<sub>4</sub>, «TFA» означає трифтороцтову кислоту та «THF» означає тетрагідрофуран, «PyBOP» означає (1-

гідрокси-1Н-бензотриазолато-О)три-1-піролідиніл-, (Т-4)-фосфор(1+), гексафторфосфат(1-), «NaBH(OAc)<sub>3</sub>» означає триацетоксисборгїдрид натрію, OF означає обернену фазу.

А. Одержання проміжних сполук

Приклад А1

а) Одержання метилового ефіру 6-(2-метил-6-нітрофенокси)-гексанової кислоти (проміжна сполука 1)

Суміш 2-метил-6-нітро-фенолу (0,0065моль) та K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,026моль) в N,N-диметилформаміді (DMF) (80мл) перемішували при 50°C протягом 15хв, потім по краплях додавали метиловий ефір 6-бром-гексанової кислоти (0,0195моль) та реакційну суміш перемішували протягом 18 годин при 50°C. Після завершення реакцію гасили крижаною водою та суміш 3 рази екстрагували толуолом. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували та концентрували. Залишок використовували, як такий, на наступній стадії, одержуючи 100% проміжної сполуки 1.

б) Одержання метилового ефіру 6-(2-аміно-6-метилфенокси)-гексанової кислоти (проміжна сполука 2)

Суміш проміжної сполуки 1 (0,013моль) та етиламіну (0,5г) в THF (100мл) гідрогенізували з використанням, як каталізатору, 5% Pt/C (2г). Після поглинання H<sub>2</sub> (3екв.) реакційну суміш фільтрували через тонкий шар дикаліту, та фільтрат концентрували, одержуючи 1,4г проміжної сполуки 2, що використовували, як таку, на наступній стадії.

с) Одержання метилового ефіру 6-[2-[[6-(ацетилокси)-7-метокси-4-хіназолініл]аміно]-6-метилфенокси]-гексанової кислоти (проміжна сполука 3)

Суміш 4-хлор-6-метилкарбонілокси-7-метоксихіназоліну 0,0045моль) та проміжної сполуки 2 (0,0056моль) в 2-пропанолі (40мл) перемішували та кип'ятили зі зворотним холодильником протягом доби. Реакційну суміш концентрували та залишок обробляли DIPE, та дану суміш перемішували протягом ночі. Тверду речовину збирали фільтруванням, промивали та сушили, одержуючи проміжну сполуку 3.

д) Одержання метилового ефіру 6-[2-[(6-гідрокси-7-метокси-4-хіназолініл)аміно]-6-метилфенокси]-гексанової кислоти (проміжна сполука 4)

Розчин проміжної сполуки 3 (0,0045моль) та NH<sub>4</sub>OH (1,5мл) в CH<sub>3</sub>OH (50мл) перемішували протягом 18 годин при кімнатній температурі та розчинник випарювали, одержуючи проміжну сполуку 4 (неочищену, використовували, як таку, на наступній стадії реакції).

е) Одержання 6-[2-[(6-гідрокси-7-метокси-4-хіназолініл)аміно]-6-метилфенокси]гексанової кислоти (проміжна сполука 5).

Суміш проміжної сполуки 4 (0,00024моль), LiOH (0,00047моль), THF (3мл), CH<sub>3</sub>OH (1мл) та H<sub>2</sub>O (1мл) перемішували та нагрівали при 70°C протягом 30хв та потім реакційну суміш залишали до досягнення кімнатної температури. Органічний розчинник (THF/CH<sub>3</sub>OH) випарювали та водний концентрат нейтралізували, використовуючи HCl (1 N), фільтрували та твердий залишок промивали

та сушили (вак.) при 65°C, одержуючи 0,040г проміжної сполуки 5.

Приклад А2

а) Одержання метилового ефіру 6-(2-хлор-6-нітрофенокси)-гексанової кислоти (проміжна сполука 6)

Розчин 2-хлор-6-нітро-фенолу (0,046моль) в N,N-диметилформаміді (150мл) нагрівали до 50°C, потім додавали K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,069моль) та реакційну суміш перемішували протягом 15хв. Додавали метиловий ефір 6-бром-гексанової кислоти (0,069моль) та суміш перемішували протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували та фільтрат концентрували, та залишок використовували, як такий, на наступній стадії, одержуючи 13,88г проміжної сполуки 6.

б) Одержання метилового ефіру 6-(2-аміно-6-хлорфенокси)-гексанової кислоти (проміжна сполука 7)

Суміш проміжної сполуки 6 (0,046моль) та етиламіну (2г) в THF (мл) гідрогенізували з використанням 5% Pt/C (3г), як каталізатору, в присутності DIPE (2мл). Після поглинання H<sub>2</sub> (3екв.) реакційну суміш фільтрували через тонкий шар дикаліту, фільтрат концентрували, одержуючи проміжну сполуку 7.

с) Одержання метилового ефіру 6-[2-[[6-(ацетилокси)-7-метокси-4-хіназолініл]аміно]-6-хлорфенокси]-гексанової кислоти (проміжна сполука 8)

Суміш 4-хлор-6-метилкарбонілокси-7-метоксихіназоліну (0,022моль) та проміжної сполуки 7 (0,022моль) в 2-пропанолі (170мл) перемішували та нагрівали при 80°C протягом 2 годин, концентрували та залишок піддавали хроматографії на силікагелі (елюент: DCM/CH<sub>3</sub>OH 97/3). Отримані фракції збирали та розчинник випарювали, одержуючи 5,1г проміжної сполуки 8 (використовували, як таку, на наступній стадії реакції).

д) Одержання 4-[[3-хлор-2-[(6-гідроксигексил)окси]феніл]аміно]-7-метокси-6-хіназолінолу (проміжна сполука 9)

Суміш LAN (0,0246моль) в THF (40мл) перемішували при кімнатній температурі. Додавали по краплях розчин проміжної сполуки 8 (0,006моль) в THF (60мл). Реакційну суміш перемішували протягом доби, потім по частинам додавали додаткову кількість LAN (0,0123моль). Суміш перемішували ще протягом вихідних, потім додавали по краплях H<sub>2</sub>O (2мл), з наступним додаванням по краплях 15% розчину NaOH (2мл) та H<sub>2</sub>O (6мл). Цю суміш перемішували протягом 15хв, фільтрували та фільтрат концентрували. Залишок перемішували в киплячому CH<sub>3</sub>CN, фільтрували та твердий залишок сушили (вак.) при 60°C. Тверді речовини повторно розчиняли в CH<sub>3</sub>OH/DCM (10/90) та дану суміш нейтралізували, використовуючи HCl (1 N). Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували та концентрували, одержуючи 1г проміжної сполуки 9.

Приклад А3

а) Одержання метилового ефіру 6-(4-хлор-2-нітрофенокси)-гексанової кислоти (проміжна сполука 10)

Суміш 4-хлор-6-нітро-фенолу (0,029моль) та  $K_2CO_3$  (0,035моль) в DMA (80мл) перемішували при 50°C протягом 30хв, потім додавали по краплях метиловий ефір 6-бром-гексанової кислоти (0,035моль) та реакційну суміш перемішували протягом ще 18 годин при 50°C. Після завершення суміш фільтрували та фільтрат нейтралізували з використанням HCl (1 N), потім виливали в крижану воду та перемішували протягом 30хв. Отриманий осад збирали фільтруванням, промивали, розчиняли в DCM, сушили ( $MgSO_4$ ), фільтрували та концентрували, одержуючи проміжну сполуку 10 (використовували, як таку, на наступній стадії реакції).

б) Одержання метилового ефіру 6-(2-аміно-4-хлорфенокси)-гексанової кислоти (проміжна сполука 11)

Суміш проміжної сполуки 10 (0,026моль) та етиламіну (1г) в THF (100мл) гідрогенізували з використанням 5% Pt/C (5г), як каталізатору, в присутності DIPE (1мл). Після поглинання  $H_2$  (3екв.) реакційну суміш фільтрували через тонкий шар дикаліту, фільтрат концентрували, одержуючи проміжну сполуку 11.

с) Одержання метилового ефіру 6-[2-[[6-(ацетилокси)-7-метокси-4-хіназолініл]аміно]-4-хлорфенокси]-гексанової кислоти (проміжна сполука 12)

Суміш 4-хлор-6-метилкарбонілокси-7-метоксихіназоліну (0,014моль) та проміжної сполуки 11 (0,014моль) в 2-пропанолі (120мл) нагрівали при 80°C та перемішували протягом 3 години. Реакційну суміш фільтрували та фільтрат концентрували. Залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: DCM/CH<sub>3</sub>OH 96,5/3,5). Отримані фракції збирали, та розчинник випарювали насухо, одержуючи 1,8г проміжної сполуки 12 (використовували, як таку, на наступній стадії реакції).

д) Одержання 4-[[5-хлор-2-[(6-гідроксигексил)окси]феніл]аміно]-7-метокси-6-хіназолінолу (проміжна сполука 13)

LAN (0,015моль) перемішували в THF (40мл) та потім додавали по краплях розчин проміжної сполуки 12 (0,0037моль) в THF (80мл) в атмосфері  $N_2$  при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом вихідних, потім обробляли  $H_2O$  (0,9мл), водним розчином NaOH (15%, 0,9мл) та  $H_2O$  (2,7мл). Реакційну суміш фільтрували, залишок промивали та фільтрат концентрували під зниженим тиском. Залишок перемішували в DIPE та тверду речовину збирали фільтруванням, одержуючи 0,8г (53%) проміжної сполуки 13.

#### Приклад А4

а) Одержання метилового ефіру 5-(4-хлор-2-нітрофенокси)-пентанової кислоти (проміжна сполука 14)

Суміш 4-хлору-6-нітрофенолу (0,023моль),  $K_2CO_3$  (0,027моль) та N,N-диметилформаміду (80мл) перемішували при 50°C протягом 30хв, потім додавали по краплях метиловий ефір 5-бром-пентанової кислоти (0,027моль) та реакційну суміш перемішували протягом 18 годин при 50°C. Суміш фільтрували, фільтрат нейтралізували, використовуючи HCl (1 N). Цю суміш виливали в

крижану воду та перемішували протягом 30хв. Отриманий осад збирали фільтруванням, промивали, повторно розчиняли в DCM/CH<sub>3</sub>OH (95/5), сушили ( $MgSO_4$ ), фільтрували та концентрували, одержуючи 6,6г проміжної сполуки 14 (використовували, як таку, на наступній стадії реакції).

б) Одержання метилового ефіру 5-(2-аміно-4-хлорфенокси)-пентанової кислоти (проміжна сполука 15)

Суміш проміжної сполуки 14 (0,023моль) та етиламіну (1г) в THF (100мл) гідрогенізували з використанням, як каталізатору, 5% Pt/C (2г) в присутності DIPE (1мл). Після поглинання  $H_2$  (3екв.) реакційну суміш фільтрували через тонкий шар дикаліту та фільтрат концентрували, одержуючи проміжну сполуку 15.

с) Одержання метилового ефіру 5-[2-[[6-(ацетилокси)-7-метокси-4-хіназолініл]аміно]-4-хлорфенокси]-пентанової кислоти (проміжна сполука 16)

Суміш 4-хлор-6-метилкарбонілокси-7-метоксихіназоліну (0,0067моль) та проміжної сполуки 15 (0,0048моль) в 2-пропанолі (60мл) перемішували та нагрівали при 80°C протягом 4 години. Реакційну суміш фільтрували, твердий залишок промивали та сушили 0,7г. Фільтрат концентрували та залишок (масло) піддавали хроматографії на силікагелі (елюент: DCM/CH<sub>3</sub>OH 96,5/3,5). Чисту фракцію збирали та концентрували, одержуючи 1,5г проміжної сполуки 16.

д) Одержання 4-[[5-хлор-2-[(5-гідроксипентил)окси]феніл]аміно]-7-метокси-6-хіназолінолу (проміжна сполука 17)

Суміш LAN (0,013моль) в THF (25мл) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері  $N_2$ , потім додавали по краплях розчин проміжної сполуки 16 (0,0032моль) в THF (45мл) та реакційну суміш перемішували протягом ночі. Реакційну суміш обробляли водою (0,8мл), NaOH (0,8мл, 15%) та знову водою (2,4мл) та суміш перемішували протягом 15хв. Суміш фільтрували та фільтрат концентрували, повторно розчиняли в DCM/CH<sub>3</sub>OH (95/5), нейтралізували з використанням HCl (1 N), концентрували та потім очищали на силікагелі (елюент: DCM/CH<sub>3</sub>OH 91,5/8,5). Отримані фракції збирали та концентрували, одержуючи 0,400г проміжної сполуки 17.

#### Приклад А5

а) Одержання метилового ефіру 6-(2-нітрофенокси)-гексанової кислоти (проміжна сполука 18)

Суміш 2-нітро-фенол (0,014моль) та  $K_2CO_3$  (0,017моль) у N,N-диметилформаміді (50мл) перемішували протягом 15хв при 50°C, потім додавали по краплях метиловий ефір 6-бром-гексанової кислоти (0,017моль) та реакційну суміш перемішували протягом 18 годин при 50°C. Реакційну суміш фільтрували та виливали на крижану воду. Отриманий осад фільтрували, промивали та сушили, одержуючи 3,0г проміжної сполуки 18 (використовували, як таку, на наступній стадії реакції).

б) Одержання метилового ефіру 6-(2-амінофенокси)-гексанової кислоти (проміжна сполука 19)

Суміш проміжної сполуки 18 (0,011моль) в THF (100мл) гідрогенізували з використанням 5% Pt/C (0,5г), як каталізатору, в присутності DIPE (0,5мл). Після поглинання  $H_2$  (Зекв.) реакційну суміш фільтрували через тонкий шар дикаліту та концентрували, одержуючи проміжну сполуку 19.

с) Одержання метилового ефіру 6-[2-[[6-(ацетилокси)-7-метокси-4-хіназолініл]аміно]фенокси]-гексанової кислоти (проміжна сполука 20)

Суміш 4-хлор-6-метилкарбонілокси-7-метоксихіназоліну (0,011моль) та проміжної сполуки 19 (0,011моль) в 2-пропанолі (100мл) нагрівали та перемішували при 80°C протягом 5 годин. Реакційну суміш концентрували та залишок (масло) очищали на силікагелі (елюент: DCM/CH<sub>3</sub>OH 96,5/3,5). Отримані фракції збирали та концентрували, одержуючи 2,3г проміжної сполуки 20 (використовували, як таку, на наступній стадії реакції).

d) Одержання 4-[[2-[(6-гідроксигексил)окси]феніл]аміно]-7-метокси-6-хіназолінолу (проміжна сполука 21)

Суміш LАH (0,020моль) в THF (30мл) перемішували при кімнатній температурі та потім додавали по краплях розчин проміжної сполуки 20 (0,005моль) в THF (50мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі, обробляли  $H_2O$  (1мл), водним розчином NaOH (1мл, 15%) та знову  $H_2O$  (3мл). Цю суміш фільтрували, залишок промивали та фільтрат нейтралізували з використанням HCl (1 N). Фільтрат потім концентрували та залишок сушили (вак.) при 55°C, одержуючи 0,5г проміжної сполуки 21.

Приклад А6

а) Одержання метилового ефіру 6-(4-бром-2-нітрофенокси)-гексанової кислоти (проміжна сполука 22)

Суміш 4-бром-2-нітрофенолу (0,046моль) в DMA (100мл) нагрівали до 40°C та потім додавали  $K_2CO_3$  (0,046моль). Реакційну суміш перемішували протягом 15хв, додавали метиловий ефір 6-бром-гексанової кислоти (0,046моль) та суміш перемішували протягом ночі при 40°C. Додавали додаткову кількість метилового ефіру 6-бром-гексанової кислоти (2г) та реакційну суміш перемішували ще протягом 2 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури та виливали в крижану воду (400мл). Отриманий осад фільтрували, розчиняли в DCM, сушили ( $MgSO_4$ ) та знову фільтрували. Наприкінці фільтрат випарювали, одержуючи 14,24г (90%) проміжної сполуки 22.

b) Одержання метилового ефіру 6-(2-аміно-4-бромфенокси)-гексанової кислоти (проміжна сполука 23)

Суміш проміжної сполуки 22 (0,04моль) та етиламіну (0,044моль) в THF (250мл) гідрогенізували з використанням 5% Pt/C (2г), як каталізатору, в присутності DIPE (2мл). Після поглинання  $H_2$  (Зекв.) реакційну суміш фільтрували через тонкий шар дикаліту та концентрували, одержуючи 12,8г проміжної сполуки 23 (98%).

с) Одержання метилового ефіру 6-[2-[[6-(ацетилокси)-7-метокси-4-хіназолініл]аміно]-4-бромфенокси]-гексанової кислоти (проміжна сполука 24)

Суміш гідрохлориду 4-хлор-6-ацетокси-7-метоксихіназоліну (0,00554моль) та проміжної сполуки 23 (0,00554моль) в 2-пропанолі (10мл) нагрівали до 80°C. Через 1 годину реакційна суміш була гомогенною та забарвлена в чорний колір. Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, концентрували та потім очищали колоночною хроматографією на силікагелі. Дві отримані фракції збирали та концентрували. Фракцію 2 перемішували в 2-пропанолі/DIPE (1/24), фільтрували та твердий залишок сушили, одержуючи проміжну сполуку 24.

d) Одержання 4-[[5-бром-2-[(6-гідроксигексил)окси]феніл]аміно]-7-метокси-6-хіназолінолу (проміжна сполука 25)

Суміш проміжної сполуки 24 (0,00188моль) в THF (40мл) додавали по краплях до перемішаної суспензії LАH (0,0075моль) в THF (20мл) при кімнатній температурі в атмосфері  $N_2$  протягом 16 годин. Реакційну суміш послідовно обробляли  $H_2O$  (0,4мл) та через 15хв водним розчином NaOH (0,4мл, 15%) та в кінці  $H_2O$  (1,2мл) (колір змінюється з сірого/зеленого на жовтий). Реакційну суміш фільтрували та фільтрат нейтралізували з використанням HCl (1N) та концентрували. Залишок перемішували в  $CH_3CN/DIPE$  (24/1), тверду речовину збирали фільтруванням та сушили, одержуючи проміжну сполуку 25.

Приклад А7

а) Одержання етилового ефіру 7-(4-хлор-2-нітрофенокси)-гептанової кислоти (проміжна сполука 26)

Суміш 4-хлор-6-нітро-фенолу (0,017моль) та  $K_2CO_3$  (0,019моль) в DMA (70мл) перемішували при 50°C протягом 15хв, потім додавали етиловий ефір 6-бром-гексанової кислоти (0,019моль) та реакційну суміш перемішували протягом ночі при 50°C. Отриманий осад фільтрували та фільтрат концентрували під зниженим тиском, одержуючи проміжну сполуку 26 (використовували, як таку, на наступній стадії реакції).

b) Одержання етилового ефіру 7-(2-аміно-4-хлорфенокси)-гептанової кислоти (проміжна сполука 27)

Суміш проміжної сполуки 26 (0,017моль) та диметиламіну (1г) в THF (100мл) гідрогенізували з використанням 5% Pt/C (2г), як каталізатору, в присутності DIPE (1мл). Після поглинання  $H_2$  (Зекв.) реакційну суміш фільтрували через тонкий шар дикаліту та концентрували, одержуючи проміжну сполуку 27.

с) Одержання етилового ефіру 7-[2-[[6-(ацетилокси)-7-метокси-4-хіназолініл]аміно]-4-хлорфенокси]-гептанової кислоти (проміжна сполука 28)

Суміш 4-хлор-6-метилкарбонілокси-7-метоксихіназоліну (0,0051моль) та проміжної сполуки 27 (0,006моль) в 2-пропанолі (50мл) перемішували та нагрівали при 80°C протягом 6 годин, потім розчинник випарювали під зниженим тиском. Неочищений залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: DCM/CH<sub>3</sub>OH 97,5/2,5). Отримані фракції збирали та концентрували, одержуючи 2,4г (92%) проміжної сполуки 28.



d) Одержання 4-[[5-хлор-2-[(7-гідроксигептил)окси]феніл]аміно]-7-метокси-6-хіназолінолу (проміжна сполука 29)

Суміш LАH (0,0186моль) в THF (40мл) перемішували при кімнатній температурі та потім додавали по краплях розчин проміжної сполуки 28 (0,0047моль) в THF (40мл). Реакційну суміш перемішували протягом 18 годин та додавали додаткову кількість LАH (0,0092моль), потім отриману суміш перемішували ще протягом доби. Реакційну суміш потім обробляли H<sub>2</sub>O (1,5мл), водним розчином NaOH (15%, 1,5мл) та потім H<sub>2</sub>O (4,5мл) та суміш перемішували протягом 10хв. Цю суміш фільтрували та фільтрат нейтралізували з використанням HCl (1 N), концентрували та залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, елюент: DCM/CH<sub>3</sub>OH 95/5). Отримані фракції збирали та концентрували, одержуючи 0,5г (25%) проміжної сполуки 29.

Приклад А8

a) Одержання ацетату 8-(4-хлор-2-нітрофенокси)-1-октанолу (складний ефір) (проміжна сполука 30)

Суміш 4-хлор-6-нітро-фенолу (0,0205моль), мілкомолекулярні сита (3,5г), DMA, р.а. (50мл) та K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,0238моль) перемішували протягом 1 години, потім додавали 8-бром-1-октанол-ацетат (0,0235моль) та реакційну суміш нагрівали при 50°C протягом 16 годин. Суміш охолоджували та виливали в крижану воду, потім екстрагували толуолом (2 рази 150мл). Органічні шари поєднували, сушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтровували та розчинник випарювали (вак.). Залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: DCM/Гексан 80/20). Отримані фракції збирали та розчинник випарювали, одержуючи 6,2г (87,9%) проміжної сполуки 30.

b) Одержання ацетату 8-(2-аміно-4-хлорфенокси)-1-октанолу (складний ефір) (проміжна сполука 31)

Суміш проміжної сполуки 30 (0,018моль) в THF (100мл) гідрогенізували з використанням 5% Pt/C (1г), як каталізатору, в присутності тіофену (1мл) [H178-005]. Після поглинання H<sub>2</sub> (3екв.) реакційну суміш фільтрували через тонкий шар дикаліту та концентрували, одержуючи 5,6г проміжної сполуки 31 (використовували, як таку, на наступній стадії реакції).

c) Одержання ацетату 4-[[2-[[8-(ацетилокси)октил]окси]-5-хлорфеніл]аміно]-7-метокси-6-хіназолінолу (складний ефір) (проміжна сполука 32)

Суміш 4-хлор-6-метилкарбонілокси-7-метоксихіназоліну (0,01моль) та проміжної сполуки 31 (0,01моль) в 2-пропанолі (60мл) нагрівали при 80°C протягом 2 годин та реакційну суміш охолоджували, потім концентрували. Додавали DIPE та суміш перемішували протягом 2 годин. Тверді речовини збирали та потім сушили, одержуючи 5,0г проміжної сполуки 32.

d) Одержання 4-[[5-хлор-2-[(8-гідроксіоктил)окси]феніл]аміно]-7-метокси-6-хіназолінолу (проміжна сполука 33)

Суміш проміжної сполуки 32 (0,0094моль) в метанолі (100мл) нагрівали при 60°C. Потім дода-

вали по краплях розчин K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,019моль) в H<sub>2</sub>O (10мл). Органічний розчинник випарювали та водний концентрат обробляли оцтовою кислотою. Отриманий осад відфільтровували, промивали H<sub>2</sub>O та сушили (вак.) при 60°C, одержуючи 3,7г (88%) проміжної сполуки 33.

Приклад А9

a) Одержання ацетату 9-(4-хлор-2-нітрофенокси)-1-нонанолу (складний ефір) (проміжна сполука 34)

Суміш 4-хлор-6-нітро-фенолу (0,02моль), DMA, р.а. (70мл) та K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,0246моль) нагрівали при 50°C протягом 1 години та потім додавали ацетат 9-бром-1-нонанолу (0,024моль). Реакційну суміш нагрівали протягом вихідних та виливали в крижану воду (250мл). Тверді речовини збирали фільтруванням, розчиняли в DCM, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували та концентрували, одержуючи 8,6г проміжної сполуки 34.

b) Одержання ацетату 9-(2-аміно-4-хлорфенокси)-1-нонанолу (складний ефір) (проміжна сполука 35)

Суміш проміжної сполуки 34 (0,023моль) в THF (200мл) гідрогенізували при 50°C з використанням 5% Pt/C (2г), як каталізатору, в присутності тіофену (2мл). Після поглинання H<sub>2</sub> (3екв.) каталізатор відфільтровували та фільтрат випарювали (вак.), одержуючи проміжну сполуку 35.

c) Одержання ацетату 4-[[2-[[9-(ацетилокси)ноніл]окси]-5-хлорфеніл]аміно]-7-метокси-6-хіназолінолу (складний ефір) (проміжна сполука 36)

Суміш 4-хлор-6-метилкарбонілокси-7-метоксихіназоліну (0,00099моль) та проміжної сполуки 35 (0,0010моль) в 2-пропанолі (15мл) нагрівали при 80°C протягом 1,5 години та потім реакційну суміш концентрували в потоці сухого N<sub>2</sub>. Додавали DIPE; тверді речовини збирали та потім сушили. Одержували проміжну сполуку 36 (тверда речовина не зовсім білого кольору). Альтернативно, суміш 4-хлор-6-метилкарбонілокси-7-метоксихіназоліну (0,051моль) та проміжної сполуки 35 (0,0051моль) в 2-пропанолі (40мл) нагрівали при 80°C протягом 4 годин та потім реакційну суміш концентрували в потоці сухого N<sub>2</sub>. Додавали DIPE; тверді речовини збирали та потім сушили, одержуючи 2,38г (84,3%) проміжної сполуки 36.

d) Одержання 4-[[5-хлор-2-[(9-гідроксिनоніл)окси]феніл]аміно]-7-метокси-6-хіназолінолу (проміжна сполука 37)

K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,34г) додавали до розчину проміжної сполуки 36 (0,00437моль) в метанолі (40мл) та H<sub>2</sub>O (8мл) та через 2 години отриманий осад фільтрували з одержанням твердих речовин (I) та фільтрату (I). Фільтрат (I) випарювали та потім до залишку додавали H<sub>2</sub>O (рН: 10). Оцтову кислоту додавали до рН: 5-6 та суміш перемішували протягом 10хв, потім тверді речовини відфільтровували. Ці тверді речовини та тверді речовини (I) поєднували в H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>OH (20мл/100мл) та потім додавали K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,380г). Реакційну суміш нагрівали при 60°C протягом 30хв та додавали додаткову кількість K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,400г), потім отриману суміш перемішували протягом ночі. Розчинник випарювали та залишок обробляли H<sub>2</sub>O та оцтовою кислотою.

Отримані тверді речовини відфільтровували, промивали з використанням  $\text{CH}_3\text{OH}$  та сушили у вакуумній печі при  $60^\circ\text{C}$ , одержуючи 1,7г проміжної сполуки 37.

#### Приклад A10

а) Одержання 5-гідрокси-2-нітро-4-(фенілметокси)-бензойної кислоти (проміжна сполука 38)

$\text{KOH}$  (75г) додавали до  $\text{H}_2\text{O}$  (175мл), перемішували при кімнатній температурі. Додавали по частинам 4-бензилокси-5-метокси-2-нітро-бензойну кислоту (0,031моль;) та суспензію нагрівали протягом 12 годин при  $75^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш фільтрували та фільтрат підкисляли  $\text{HCl}$  (конц.). Отриманий осад відфільтровували, перемішували в DIPE, відфільтровували та сушили, одержуючи 5,75г (65%) проміжної сполуки 38.

б) Одержання метилового ефіру 5-гідрокси-2-нітро-4-(фенілметокси)-бензойної кислоти (проміжна сполука 39)

Суміш проміжної сполуки 38 (0,020моль) в тіонілхлориді (50мл) перемішували та кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин та розчинник випарювали під зниженим тиском. Залишок гасили метанолом (50мл) та суміш перемішували протягом вихідних. Розчинник випарювали та потім випарювали разом з толуолом, одержуючи проміжну сполуку 39.

в) Одержання метилового ефіру 5-(ацетилокси)-2-нітро-4-(фенілметокси)-бензойної кислоти (проміжна сполука 40)

Суміш проміжної сполуки 39 (0,020моль) в оцтовому ангідриді (40мл) та піридину (6мл) нагрівали до  $90^\circ\text{C}$  та реакційну суміш перемішували протягом 2 годин. Розчинник випарювали під зниженим тиском та залишок фільтрували на силікагелі (елюент: DCM). Отримані фракції збирали та розчинник випарювали, одержуючи 5,4г (78%) проміжної сполуки 40.

г) Одержання метилового ефіру 5-(ацетилокси)-2-аміно-4-(фенілметокси)-бензойної кислоти (проміжна сполука 41)

Суміш проміжної сполуки 40 (0,015моль) в THF (100мл) гідрогенізували з використанням 5%  $\text{Pt/C}$  (2г), як каталізатору, в присутності розчину тіофену (1мл) [H178-032]. Після поглинання  $\text{H}_2$  (3екв.) каталізатор відфільтровували та фільтрат випарювали, одержуючи 4,7 г проміжної сполуки 41.

д) Одержання 6-гідрокси-7-(фенілметокси)-4(3H)-хіназолінону (проміжна сполука 42)

Суміш проміжної сполуки 41 (0,015моль) та аміаку і мурашиної кислоти (0,0225моль) у формаміді (50мл) нагрівали до  $150^\circ\text{C}$  та реакційну суміш перемішували протягом 4 годин, потім суміш залишали до досягнення кімнатної температури та виливали в крижану воду. Отриманий осад відфільтровували, промивали  $\text{H}_2\text{O}$  та сушили (вак.) при  $60^\circ\text{C}$ , одержуючи 2,9г (72,5%) проміжної сполуки 42.

е) Одержання 6-(ацетилокси)-7-(фенілметокси)-4(3H)-хіназолінону (проміжна сполука 43)

Суміш проміжної сполуки 42 (0,011моль) в моноацетат 1,1-1,1-етендіолі (12мл) та піридину (2мл) нагрівали до  $90^\circ\text{C}$  та реакційну суміш перемішували протягом 3 годин, потім суміш виливали

в крижану воду. Отриманий осад відфільтровували, промивали та сушили, одержуючи 3,3г (97%) проміжної сполуки 43.

ж) Одержання ацетату 4-хлор-7-(фенілметокси)-6-хіназолінолу (складний ефір) (проміжна сполука 44)

Розчин проміжної сполуки 43 (0,0032моль) та N,N-диметилформаміду (кат. кіл.) в тіонілхлориді (30мл) перемішували та кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 6 годин та потім розчинник випарювали під зниженим тиском та випарювали разом з толуолом. Залишок розчиняли в DCM та промивали з використанням  $\text{NaHCO}_3$ . Органічний шар відокремлювали, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), відфільтровували та розчинник випарювали. Залишок використовували, як такий, на наступній стадії реакції, одержуючи 0,6г (60%) проміжної сполуки 44.

з) Одержання ацетату 6-(4-бром-2-нітрофенокси)-1-гексанолу (складний ефір) (проміжна сполука 44а)

Перемішаний розчин 4-бром-2-нітрофенолу (0,115моль) в DMA (250мл) нагрівали при  $40^\circ\text{C}$ , потім додавали  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,115моль) та реакційну суміш перемішували протягом 15хв. Додавали ацетат 6-бром-1-гексанолу (0,115моль) та суміш перемішували протягом ночі при  $40^\circ\text{C}$ . Додавали додаткову кількість ацетату 6-бром-1-гексанолу (4г), потім отриману суміш перемішували протягом 2 годин, охолоджували до кімнатної температури та перемішували протягом ночі. Суміш відфільтровували та фільтрат виливали в крижану воду (2000мл) та потім екстрагували з використанням  $\text{EtOAc}$ . Органічний шар відокремлювали, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), відфільтровували та розчинник випарювали під зниженим тиском, одержуючи 39,6г проміжної сполуки 44а.

и) Одержання ацетату 6-(2-аміно-4-бромфенокси)-1-гексанолу (складний ефір) (проміжна сполука 45)

Суміш проміжної сполуки 44а (0,105моль) в THF (250мл) гідрогенізували з використанням 5%  $\text{Pt/C}$  (3г), як каталізатору, в присутності розчину тіофену (3мл). Після поглинання  $\text{H}_2$  (3екв.) каталізатор відфільтровували та фільтрат випарювали під зниженим тиском. Залишок розчиняли в DIPE та перетворювали в сіль соляної кислоти (1:1) з використанням  $\text{HCl}$  (20мл, 6 N в 2-пропанолі). Отриманий осад відфільтровували, промивали та сушили, одержуючи 36,91г (96%) проміжної сполуки 45.

й) Одержання ацетату 4-[[2-[[6-(ацетилокси)гексил]окси]-5-бромфеніл]аміно]-7-(фенілметокси)-6-хіназолінолу (складний ефір) (проміжна сполука 46)

Суміш проміжної сполуки 44 (0,0031моль) та проміжної сполуки 45 (0,0031моль) в 2-пропанолі (50мл) нагрівали до  $80^\circ\text{C}$  та реакційну суміш перемішували протягом 6 годин, потім суміш залишали до досягнення кімнатної температури та перемішували протягом ночі. Наприкінці розчинник випарювали під зниженим тиском, одержуючи 1,9г проміжної сполуки 46.

к) Одержання 4-[[5-бром-2-[(6-гідрокси-гексил)окси]феніл]аміно]-7-(фенілметокси)-6-хіназолінолу (проміжна сполука 47)

Розчин проміжної сполуки 46 (0,0031моль) в метанолі (25мл) нагрівали до 60°C та додавали розчин  $K_2CO_3$  (0,0062моль) в  $H_2O$  (2,5мл), потім реакційну суміш перемішували протягом 18 годин. Додавали додаткову кількість  $K_2CO_3$  (0,0031моль) та суміш перемішували протягом 3 годин при 60°C. Органічний розчинник ( $CH_3OH$ ) випарювали під зниженим тиском, та водний концентрат обробляли оцтовою кислотою. Отриманий осад відфільтровували, промивали та сушили (вак.) при 60°C, одержуючи 1,4г (84%) проміжної сполуки 47.

#### Приклад A11

а) Одержання ацетату 4-[[2-[[6-(ацетилокси)гексил]окси]-5-бромфеніл]аміно]-6-хіназолінолу (складний ефір) (проміжна сполука 48)

Суміш проміжної сполуки 45 (0,0045моль) та ацетату 4-хлор-6-хіназолінолу (складний ефір) (0,0045моль) в 2-пропанолі (50мл) нагрівали до 80°C та реакційну суміш перемішували протягом 2,5 годин. Розчинник випарювали під зниженим тиском, та залишок використовували, як такий, на наступній стадії реакції, одержуючи проміжну сполуку 48.

б) Одержання 4-[[5-бром-2-[(6-гідроксигексил)окси]феніл]аміно]-6-хіназолінолу (проміжна сполука 49)

Суміш проміжної сполуки 48 (0,0045моль) та  $K_2CO_3$  (0,0135моль) в  $H_2O$  (2,5мл) та метанолі (25мл) перемішували при 60°C протягом 16 годин, та органічний розчинник випарювали, потім водний концентрат екстрагували з використанням  $CH_3OH/DCM$ . Органічний шар відокремлювали, сушили ( $MgSO_4$ ), відфільтровували та розчинник випарювали. Залишок сушили (вак.) при 60°C та використовували, як такий, на наступній стадії реакції, одержуючи проміжну сполуку 49.

#### Приклад A12

а) Одержання 5-[[4-бром-2-нітрофеніл]метил]аміно]-1-пентанолу (проміжна сполука 50)

Розчин 4-бром-2-нітро-бензальдегіду, (0,013моль), 5-аміно-1-пентанолу (0,013моль) та тетракіс(2-пропанолато) титану (0,014моль) в EtOH (15мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, потім реакційну суміш нагрівали до 50°C та перемішували протягом 30хв. Суміш охолоджували до кімнатної температури та додавали по частинам  $NaBH_4$  (0,013моль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі та потім виливали в крижану воду (50мл). Отриману суміш перемішували протягом 20хв, одержаний осад відфільтровували (з одержанням фільтрату (I)), промивали  $H_2O$  та перемішували в DCM (для розчинення даного продукту та видалення його з  $Ti$ -солі). Суміш фільтрували та потім фільтрат сушили ( $MgSO_4$ ) та фільтрували, наприкінці розчинник випарювали. Фільтрат (I) випарювали до видалення EtOH та водний концентрат екстрагували 2 рази з використанням DCM. Органічний шар відокремлювали, сушили ( $MgSO_4$ ), відфільтровували,

та розчинник випарювали, одержуючи 3,8г (93%) проміжної сполуки 50.

б) Одержання 1,1-диметилетилового ефіру [[4-бром-2-нітрофеніл]метил]-(5-гідроксипентил)-карбамінової кислоти (проміжна сполука 51)

Розчин проміжної сполуки 50 (0,0032моль) в DMC (20мл) перемішували при кімнатній температурі та додавали по краплях розчин біс(1,1-диметилетил) ефіру дикарбонової кислоти (0,0032моль) в DMC (5мл). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі та промивали 2 рази з використанням  $H_2O$ . Органічний шар відокремлювали, сушили ( $MgSO_4$ ), відфільтровували та розчинник випарювали, одержуючи проміжну сполуку 51.

с) Одержання 1,1-диметилетилового ефіру [5-(ацетилокси)пентил]-(4-бром-2-нітрофеніл)метил]-карбамінової кислоти (проміжна сполука 52)

Розчин проміжної сполуки 51 (0,0032моль) та піридину (0,032моль) в оцтовому ангідриді (15мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин, потім розчинник випарювали під зниженим тиском та випарювали разом з толуолом. Залишок використовували, як такий, на наступній стадії реакції, одержуючи 1,47г (100%) проміжної сполуки 52.

д) Одержання 1,1-диметилетилового ефіру [5-(ацетилокси)пентил]-(2-аміно-4-бромфеніл)метил]-карбамінової кислоти (проміжна сполука 53)

Суміш проміжної сполуки 52 (0,0033моль) в THF (50мл) гідрогенізували з використанням 5% Pt/C (0,5г), як каталізатору, в присутності розчину тіофену (0,5мл) [H179-007]; Після поглинання  $H_2$  (3екв.) каталізатор відфільтровували та фільтрат випарювали, одержуючи проміжну сполуку 53.

е) Одержання 1,1-диметилетилового ефіру [[2-[[6-(ацетилокси)-7-метокси-4-хіназолініл]аміно]-4-бромфеніл]метил]-(5-(ацетилокси)пентил)-карбамінової кислоти (проміжна сполука 54)

Суміш проміжної сполуки 53 (0,0028моль) та ацетату 4-хлор-7-метокси-6-хіназолінолу (складний ефір) (0,0028моль) в 2-пропанолі (50мл) нагрівали до 60°C та реакційну суміш перемішували протягом 1 години. Розчинник випарювали під зниженим тиском, та залишок використовували, як такий, на наступній стадії реакції, одержуючи проміжну сполуку 54.

ф) Одержання 1,1-диметилетилового ефіру [[4-бром-2-[(6-гідрокси-7-метокси-4-хіназолініл)аміно]феніл]метил]-(5-гідроксипентил)-карбамінової кислоти (проміжна сполука 55)

Розчин проміжної сполуки 54 (0,0028моль) в метанолі (50мл) перемішували при кімнатній температурі та додавали розчин  $K_2CO_3$  (0,0056моль) в  $H_2O$  (5мл), потім реакційну суміш нагрівали до 60°C та перемішували протягом 18 годин. Органічний розчинник видаляли, та водний концентрат підкисляли оцтовою кислотою. Отриманий осад відфільтровували, розчиняли в DCM, сушили ( $MgSO_4$ ), фільтрували та розчинник випарювали, одержуючи 1,2г проміжні сполуки 55.

#### Приклад A13

а) Одержання 7-(4-бром-2-нітрофеніл)-(6E)-6-гептенової кислоти (проміжна сполука 56)

Суміш NaH, 60% (0,026моль, вільного від мінерального масла) в сухому DMSO (15мл) нагрівали до 65°C та суміш перемішували протягом 1,5 годин (до закінчення утворення H<sub>2</sub>), потім суспензію (темно-зеленого кольору) охолоджували до 15°C та додавали по краплях розчин 5-карбоксипентилтрифенілфосфоній броміду (0,013моль) в DMSO (10мл). Отриманий розчин (червоний) перемішували при кімнатній температурі протягом 10хв та швидко додавали розчин 4-бром-2-нітро-бензальдегіду (0,013моль; 4-бром-2-нітробензальдегіду) в сухому DMSO (8мл). Даний розчин (темно-коричневий) перемішували протягом 105хв та гасили з використанням H<sub>2</sub>O/Et<sub>2</sub>O (25/75, 100мл). Шар Et<sub>2</sub>O видаляли, та водний шар екстрагували 2 рази з використанням етилацетату, потім підкисляли (рН: 1-2) HCl (37%) та знову екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтровували та розчинник випарювали, одержуючи проміжну сполуку 56.

б) Одержання метилового ефіру (6E)-7-(4-бром-2-нітрофеніл)-6-гептенової кислоти (проміжна сполука 57)

Розчин проміжної сполуки 56 (0,013моль) в концентрованій HCl (0,20мл) та метанолі (10мл) перемішували протягом ночі при кімнатній температурі та потім розчинник випарювали під зниженим тиском. Залишок розчиняли в DCM та промивали, використовуючи розчин NaHCO<sub>3</sub>. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтровували та розчинник випарювали. Залишок фільтрували на силікагелі (елюент: DCM); отримані фракції збирали та розчинник випарювали, одержуючи 0,800г проміжної сполуки 57.

с) Одержання метилового ефіру 2-аміно-4-бром-бензолгептенової кислоти (проміжна сполука 58)

Суміш проміжної сполуки 57 (0,0023моль) в THF (50мл) гідрогенізували з використанням 5% концентрованого 5% Pt/C (0,5г), як каталізатору, в присутності розчину тіофену (0,5мл)[H179-035]. Після поглинання H<sub>2</sub> (4екв.) каталізатор відфільтровували та фільтрат випарювали, одержуючи 0,72г проміжної сполуки 58.

д) Одержання метилового ефіру 2-[[6-(ацетилокси)-7-метокси-4-хіназолініл]аміно]-4-бром-бензолгептенової кислоти (проміжна сполука 59)

Суміш проміжної сполуки 58 (0,0023моль) та 4-хлор-7-метокси-6-хіназолінолацетату (складний ефір) (0,0023моль) в 2-пропанолі (40мл) нагрівали до 80°C та перемішували протягом 4 годин, потім розчинник випарювали під зниженим тиском. Залишок перемішували в CH<sub>3</sub>OH/DIPE (1/9); отриманий осад відфільтровували, промивали, використовуючи DIPE, та сушили (вак.) при 60°C, одержуючи 0,55г проміжної сполуки 59.

е) Одержання 4-[[5-бром-2-(7-гідроксипентил)феніл]аміно]-7-метокси-6-хіназолінолу (проміжна сполука 60)

Суміш LАH (0,005моль) в 2-пропанолі (20мл) перемішували при кімнатній температурі. Розчин проміжної сполуки 59 (0,001моль) в 2-пропанолі (30мл) додавали по краплях, потім реакційну су-

міш перемішували протягом ночі. Додавали етилацетат (20мл) та надлишок 4-хлор-7-метокси-6-хіназолінолацетату (складний ефір) розщеплювали, використовуючи розчин 10% HCl (5мл). Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтровували та розчинник випарювали. Залишок використовували, як такий, на наступній стадії реакції, одержуючи проміжну сполуку 60.

Приклад А14

а) Одержання 5-[[4-бром-2-нітрофеніл]метил]метиламіно]-1-пентанолу (проміжну сполуку 61)

Розчин проміжної сполуки 50 (0,0047моль), формальдегід (0,025моль) та тетракіс(2-пропанолато) титан (0,0051моль) в EtOH (150мл) нагрівали до 50°C та перемішували протягом 1 години, потім додавали по частинам NaBH<sub>4</sub> (0,026моль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом ночі та потім гасили водою (100мл). Отриману суміш перемішували протягом 1 години; одержаний осад відфільтровували та промивали. Органічний фільтрат концентрували, потім водний концентрат екстрагували, використовуючи DCM та сушили. Розчинник випарювали та залишок фільтрували на силікагелі (елюент: DCM/CH<sub>3</sub>OH від 98/2 до 95/5). Отримані фракції збирали та розчинник випарювали, одержуючи 0,5г проміжної сполуки 61.

б) Одержання ацетату 5-[[4-бром-2-нітрофеніл]метил]метиламіно]-1-пентанолу (складний ефір) (проміжна сполука 62)

Розчин проміжної сполуки 61 (0,0015моль) та піридину (0,015моль) в оцтовому ангідриді (8мл) перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, потім розчинник випарювали та випарювали разом з толуолом, одержуючи проміжну сполуку 62.

с) Одержання ацетату 5-[[2-аміно-4-бромфеніл]метил]метиламіно]-1-пентанолу (складний ефір) (проміжна сполука 63)

Суміш проміжної сполуки 62 (0,0015моль) в THF (50мл) гідрогенізували з використанням 5% Pt/C (0,5г), як каталізатору, в присутності розчину тіофену (0,5мл)[H179-034]. Після поглинання H<sub>2</sub> (3екв.) каталізатор відфільтровували та фільтрат випарювали, одержуючи 0,5г проміжної сполуки 63.

д) Одержання ацетату 4-[[2-[[5-(ацетилокси)пентил]метиламіно]метил]-5-бромфеніл]аміно]-7-метокси-6-хіназолінолу (складний ефір) (проміжна сполука 64)

Суміш проміжної сполуки 63 (0,0015моль) та 4-хлор-7-метокси-6-хіназолінолацетату (складний ефір) (0,0015моль) в 2-пропанолі (30мл) нагрівали до 80°C та реакційну суміш перемішували протягом доби. Розчинник випарювали під зниженим тиском та залишок використовували, як такий, на наступній стадії реакції, одержуючи 0,83г проміжної сполуки 64.

е) Одержання 4-[[5-бром-2-[[5-гідроксипентил]метиламіно]метил]феніл]аміно]-7-метокси-6-хіназолінолу (проміжна сполука 65)

Розчин проміжної сполуки 64 (0,0015моль) в метанолі (25мл) перемішували при кімнатній температурі та додавали розчин K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,003моль) в

H<sub>2</sub>O (2,5мл), потім реакційну суміш нагрівали до 60°C та перемішували протягом 18 годин. Розчинник випарювали та додавали H<sub>2</sub>O (20мл), потім суміш нейтралізували оцтовою кислотою та одержаний осад відфільтровували. Фільтрат концентрували під зниженим тиском та концентрат екстрагували DCM, фільтрували, потім сушили (MgSO<sub>4</sub>) та суміш концентрували під зниженим тиском, одержуючи 0,5г (70%) проміжної сполуки 65.

#### Приклад A15

а) Одержання етилового ефіру трифтор-2-(4-хлор-2-нітрофеніл)метансульфонової кислоти (проміжна сполука 66)

Суміш 2-(4-хлор-2-нітрофеніл)-етанолу (0,01моль) та 2,6-ди-трет-бутилпіридину (0,012моль) в нітродетані (30мл) перемішували в атмосфері N<sub>2</sub> при 0°C та додавали по краплях суміш трифторметилсульфонового ангідриду (0,011моль) в нітродетані (10мл) при 0°C, потім реакційну суміш залишали до досягнення кімнатної температури та перемішували протягом 1 години, одержуючи проміжну сполуку 66.

б) Одержання ацетату 4-[2-(4-хлор-2-нітрофеніл)етокси]-1-бутанолу (складний ефір) (проміжна сполука 67)

Суміш 1-ацетокси-4-гідроксибутану (0,01моль) в нітродетані (10мл) додавали по краплях до проміжної сполуки 66 та потім реакційну суміш перемішували протягом 1 години при 65°C. Суміш охолоджували та додавали воду. Шари розділяли та водний шар екстрагували 2 рази, використовуючи 2 DCM. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтровували та розчинник випарювали. Залишок очищали 2 рази колоночною хроматографією на силікагелі (елюент 1: DCM; елюент 2: гексан/ EtOAc 90/10). Отримані фракції збирали, та розчинник випарювали, одержуючи 0,800г (25%) проміжної сполуки 67.

с) Одержання ацетату 4-[2-(2-аміно-4-хлорфеніл)етокси]-1-бутанолу (складний ефір) (проміжна сполука 68)

Суміш проміжної сполуки 67 в діоксані (40мл) гідрогенізували при 40°C з використанням Pt/C (0,300г), як каталізатору, в присутності розчину тіофену (0,3мл). Після поглинання H<sub>2</sub> (Зекв.) каталізатор відфільтровували та фільтрат випарювали, одержуючи проміжну сполуку 68.

д) Одержання ацетату 4-[[2-[2-(4-(ацетилокси)бутокс)етил]-5-хлорфеніл]аміно]-7-метокси-6-хіназолінолу (складний ефір) (проміжна сполука 69)

Суміш 4-хлор-6-ацетокси-7-метоксхіназоліну (0,00040моль) та проміжної сполуки 68 (0,00035моль) в діоксані (дост. кіл.) перемішували протягом 3 годин при 80°C, та потім розчинник випарювали, одержуючи проміжну сполуку 69.

е) Одержання 4-[[5-хлор-2-[2-(4-гідроксибутокс)етил]феніл]аміно]-7-метокси-6-хіназолінолу (проміжна сполука 70)

Суміш проміжної сполуки 69 (залишок) та K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,0144моль) в H<sub>2</sub>O (25мл) та EtOH (25мл) перемішували протягом вихідних при кімнатній температурі, потім додавали H<sub>2</sub>O (150мл) та реакційну суміш екстрагували 3 рази, використовуючи DCM. Органічний шар відокремлювали, сушили

(MgSO<sub>4</sub>), відфільтровували та розчинник випарювали. Залишок (0,900г) очищали за допомогою ВЕРХ. Отримані фракції збирали, та розчинник випарювали, одержуючи 0,300г проміжної сполуки 70.

#### Приклад A16

а) Одержання оксиму 4-хлор-2-нітро-бензальдегіду (проміжна сполука 71)

Суміш 4-хлор-2-нітробензальдегіду (0,01077моль) та гідроксиду гідроксиламіну (1:1) (0,01184моль) в піридині (20мл) нагрівали на масляній бані протягом 2 годин при 80°C та потім розчинник випарювали під зниженим тиском. Залишок поміщали в CH<sub>3</sub>OH/DCM (10/90) та отриману суміш екстрагували з використанням 1 N HCl та потім промивали розчином NaHCO<sub>3</sub> та водою. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтровували та розчинник випарювали під зниженим тиском. Залишок сушили (вакуум) при 50°C, одержуючи 1,75г (81%) проміжної сполуки 71.

б) Одержання (9-[8-(ацетилокси)октил]оксиму 4-хлор-2-нітро-бензальдегіду (проміжна сполука 72)

K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,00887моль) додавали при інтенсивному перемішуванні до розчину проміжної сполуки 71 (0,00887моль) в DMSO (25мл), потім додавали 8-бромоксилацетат (0,00887моль) та реакційну суміш перемішували протягом 4 годин при кімнатній температурі. Суміш нагрівали протягом 1 години на масляній бані при 50-60°C та потім додавали додаткову кількість 8-бромоксилацетату (0,669г) та K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,369г). Реакційну суміш перемішували протягом 4 годин при 50-60°C та охолоджували. Суміш виливали в H<sub>2</sub>O/NH<sub>4</sub>Cl та екстрагували, використовуючи EtOAc. EtOAc-шар сушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтровували та розчинник випарювали (вак.). Залишкове масло (4г) очищали колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: DCM/гексан 70/30, 80/20, 100/0). Отримані чисті фракції збирали та розчинник випарювали під зниженим тиском, одержуючи 1,34г проміжної сполуки 72.

с) Одержання О-[8-(ацетилокси)октил]оксиму 2-аміно-4-хлор-бензальдегіду (проміжна сполука 73)

Суміш проміжної сполуки 72 (0,0036моль) в THF (100мл) гідрогенізували протягом ночі в атмосфері H<sub>2</sub> при кімнатній температурі та з використанням 5% Pt/C (0,5г), як каталізатору, в присутності розчину тіофену, (1мл) та потім реакційну суміш нагрівали протягом ночі при 50°C. Після поглинання H<sub>2</sub>, суміш фільтрували та фільтрат випарювали. Залишок поміщали в THF (100мл) та реакційну суміш гідрогенізували протягом ночі при 50°C, використовуючи 5% Pt/C (0,3г), як каталізатор, в присутності розчину тіофену, (0,1мл). Цю суміш в THF (100мл) гідрогенізували додатково протягом ночі при кімнатній температурі, використовуючи 5% Pt/C (0,5г), як каталізатор. Після поглинання H<sub>2</sub> (Зекв.) каталізатор відфільтровували та фільтрат випарювали, одержуючи проміжну сполуку 73.

д) Одержання О-[8-(ацетилокси)октил]оксиму 2-[[6-(ацетилокси)-7-метокси-4-хіназолініл]аміно]-4-хлор-бензальдегіду (проміжна сполука 74)

Суміш 4-хлор-6-ацетокси-7-метоксихіназоліну (0,0021моль) та проміжної сполуки 73 (0,0022моль) в 2-пропанолі, р.а. (30мл) нагрівали протягом 1 години на масляній бані при 80°C та потім розчинник випарювали. Залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: DCM/CH<sub>3</sub>OH 99,5/0,5 до градієнта з CH<sub>3</sub>OH). Очищені фракції збирали та розчинник випарювали, одержуючи 0,300г проміжної сполуки 74.

е) Одержання О-(8-гідроксіоктил)оксиму 4-хлор-2-[[6-гідрокси-7-метокси-4-хіназолініл]аміно]-бензальдегіду (проміжна сполука 75)

Суміш проміжної сполуки 74 (0,00026моль) в CH<sub>3</sub>OH (10мл) обробляли сумішшю K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,0011моль) в H<sub>2</sub>O (1мл) та потім реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Органічний розчинник (CH<sub>3</sub>OH) випарювали, та водний концентрат розводили H<sub>2</sub>O (30мл). Отриману суміш підкисляли оцтовою кислотою до pH: 4-5, потім суміш перемішували протягом 1 години та фільтрували. Отриману тверду речовину промивали, використовуючи CH<sub>3</sub>OH (5мл), та сушили у вакуумній печі при 60°C, одержуючи 0,199г (78%) проміжної сполуки 75.

#### Приклад A17

а) Одержання ацетату 8-(3-нітрофенокси)-1-октанолу (складний ефір) (проміжна сполука 76)

Суміш 3-нітрофенолу (0,0144моль) та K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,0144моль) в 2-пропанолі (20мл) перемішували протягом 2,5 годин при кімнатній температурі та потім додавали 8-бромоксиацетат (0,0144моль). Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі та потім перемішували та кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 18 годин. Додавали додаткову кількість 8-бромоксиацетату (0,0044моль) та потім отриману суміш перемішували та кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 18 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували та залишок на фільтрі промивали 2-пропанолом. Фільтрати поєднували та концентрували під зниженим тиском. Потім концентрати очищали колоночною хроматографією (елюент: гексан/ EtOAc 85/15). Отримані фракції збирали та розчинник випарювали, одержуючи проміжну сполуку 76.

б) Одержання ацетату 8-(3-амінофенокси)-1-октанолу (складний ефір) (проміжна сполука 77)

Суміш проміжної сполуки 76 (0,0123моль) в THF (50мл) гідрогенізували при 50°C, використовуючи 5% Pt/C (2г), як каталізатор, в присутності розчину тіофену (1мл). Після поглинання H<sub>2</sub> (Зекв.) каталізатор відфільтровували та фільтрат випарювали, одержуючи 3,6г проміжної сполуки 77.

с) Одержання ацетату 4-[[3-[[8-(ацетилокси)октил]окси]феніл]аміно]-7-метокси-6-хіназолінолу (складний ефір) (проміжна сполука 78)

Суміш проміжної сполуки 77 (0,0123моль) та 4-хлор-6-ацетокси-7-метоксихіназоліну (0,0123моль) в 2-пропанолі (50мл) нагрівали при 85°C до повного розчинення, та потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Отриманий

осад відфільтровували, промивали з використанням DIPE та сушили (вакуум), одержуючи 5,33г (88%) проміжної сполуки 78.

д) Одержання 4-[[3-[[8-гідроксіоктил]окси]феніл]аміно]-7-метокси-6-хіназолінолу (проміжна сполука 79)

Суміш проміжної сполуки 78 (0,00404моль) та K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,00807моль) в H<sub>2</sub>O (8мл) та CH<sub>3</sub>OH (80мл) нагрівали при 65°C протягом 18 годин та потім органічний розчинник випарювали під зниженим тиском. Залишок розбавляли H<sub>2</sub>O та отриману суміш підкисляли, використовуючи 1 N HCl, до pH: 4. Осад відфільтровували та сушили (вакуум), одержуючи 1,5г (90%) проміжної сполуки 79.

#### Приклад A18

а) Одержання 3-(4-хлор-2-нітрофеніл)-N-(3-гідроксипропіл)-2-пропенаміду (проміжна сполука 80)

1,1'-карбонілбіс-1H-імідазол (0,009моль) додавали до суміші 4-хлор-2-нітро-коричної кислоти (0,006моль) в THF (100мл) при кімнатній температурі та отриману суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі з одержанням Суміші (I). Суміш (I) додавали частинами до суміші 3-аміно-1-пропанолу (0,06моль) в THF (100мл) та реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Розчинник випарювали та залишок поміщали у воду (100мл). Водний шар екстрагували, використовуючи DCM (3 рази 100мл), потім органічні шари поєднували, сушили та фільтрували. Розчинник випарювали під зниженим тиском (було необхідно декілька випарювань разом з толуолом). Залишок перемішували протягом ночі в толуолі при кімнатній температурі та отриманий осад відфільтровували, потім очищали колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: DCM/CH<sub>3</sub>OH 100/0 до 97/3). Отримані фракції збирали та розчинник випарювали, одержуючи 1г (59%) проміжної сполуки 80.

б) Одержання N-[3-(ацетилокси)пропіл]-3-(4-хлор-2-нітрофеніл)-2-пропенаміду (проміжну сполуку 81)

Піридин (0,035моль) додавали по краплях до суміші проміжної сполуки 80 (0,0035моль) в оцтовому ангідриді (20мл) при кімнатній температурі та потім реакційну суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Наприкінці, розчинник випарювали під зниженим тиском, одержуючи 1,1г (100%) проміжної сполуки 81.

с) Одержання N-[3-(ацетилокси)пропіл]-2-аміно-4-хлор-бензолпропанаміду (проміжну сполуку 82)

Суміш проміжної сполуки 81 (0,0033моль) в THF (50мл) гідрогенізували при кімнатній температурі протягом 10 днів з використанням Pt/C 5% (0,5г), як каталізатору, в присутності розчину тіофену (0,5мл). Після поглинання H<sub>2</sub> (4екв.) каталізатор відфільтровували та фільтрат випарювали під зниженим тиском. Залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: DCM/CH<sub>3</sub>OH 99,5/0,5 до 5/5). Отримані фракції збирали та розчинник випарювали під зниженим тиском, одержуючи 0,8г (81%) проміжної сполуки 82.

d) Одержання 2-[[6-(ацетилокси)-7-метокси-4-хіназолініл]аміно]-N-[3-(ацетилокси)пропіл]-4-хлор-бензолпропанаміду (проміжна сполука 83)

Суміш проміжної сполуки 82 (0,0027моль) та 4-хлор-6-ацетокси-7-метоксихіназоліну (0,0027моль) в 2-пропанолі (50мл) перемішували та кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин та потім розчинник випарювали під зниженим тиском. Залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: DCM/CH<sub>3</sub>OH 99/1 до 90/10). Отримані фракції збирали та розчинник випарювали під зниженим тиском, одержуючи 0,91г (65%) проміжної сполуки 83.

е) Одержання 4-хлор-2-[[6-гідрокси-7-метокси-4-хіназолініл]аміно]-N-(3-гідроксипропіл)-бензолпропанаміду (проміжна сполука 84)

Суміш проміжної сполуки 83 (0,0017моль) та карбонату калію (0,0072моль) в метанолі (20мл) та воді (2мл) перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі та потім розчинник випарювали під зниженим тиском. Залишок поміщали у воду та водний шар підкисляли оцтовою кислотою. Отриманий осад відфільтровували та сушили, одержуючи 0,46г (63%) проміжної сполуки 84.

#### Приклад A19

а) Одержання ацетату 4-хлор-7-метокси-6-хіназолінолу (складний ефір) (проміжна сполука 85)

Суміш 6-(ацетилокси)-7-метокси-4(1H)-хіназолінону (0,23моль) та DMF (1мл) в тіонілхлориді (500мл) перемішували та кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 5 годин та потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Розчинник випарювали під зниженим тиском та потім випарювали разом з толуолом. Залишок розчиняли в DCM та промивали насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub>. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтровували, та розчинник випарювали під зниженим тиском. Залишок перемішували в DIPE та потім отриманий осад відфільтровували, одержуючи 55,4г (95%) проміжної сполуки 85.

б) Одержання 6-ацетату монохлористоводневої кислоти 4-[[4-хлор-2-гідроксифеніл]аміно]-7-метокси-6-хіназолінолу (проміжна сполука 86)

Суміш проміжної сполуки 85 (0,00696моль) та 2-аміно-5-хлор-фенолу (0,00696моль) в 2-пропанолі (100мл) нагрівали при перемішуванні протягом 4 годин при 85°C та реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, потім отриманий осад відфільтровували, одержуючи проміжну сполуку 86, яку виділяли у вигляді монохлористоводневої кислоти.

с) Одержання 6-ацетату 4-[[4-хлор-2-[[6-гідроксигексил]окси]феніл]аміно]-7-метокси-6-хіназолінолу (проміжна сполука 87)

Розчин проміжної сполуки 86 (0,00076моль) в DMA (20мл) перемішували при кімнатній температурі та додавали по частинам гідрид натрію (0,00091моль), потім суміш перемішували протягом 30хв та додавали по краплях розчин 6-бром-1-гексанолу (0,00091моль) в DMA (2мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі та додавали водний розчин NH<sub>4</sub>Cl (1мл). Реакційну суміш виливали в крижану воду

та розчинник випарювали. Залишок очищали за допомогою ВЕРХ та потім отримані фракції збирали та розчинник випарювали, одержуючи 0,030г проміжної сполуки 87.

#### Приклад A20

Одержання (8,9,10,11,12,13-гексагідро-20-метокси-4,6-етанділіден-19H-піримідо[4,5-b][6,13,1]бензодіоксаазациклопентадецин-17-іл)-боронової кислоти (проміжна сполука 88)

Суміш сполуки 6 (0,0006моль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі-1,3,2-діоксаборолану (0,00066моль), дихлор[1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію (0,024г), ацетату калію (0,00092моль) та [1,1'-біфеніл]-2-ілдициклогексил-фосфіну (0,024г) у DMSO (5мл) перемішували при 80°C протягом 2 годин, потім реакційну суміш виливали в крижану воду та перемішували протягом 1 години. Отриманий осад відфільтровували та потім очищали колоночною хроматографією (елюент: DCM/CH<sub>3</sub>OH від 98/2 до 90/10). Очищені фракції збирали та розчинник випарювали, одержуючи 0,080г (33%) проміжної сполуки 88.

#### Приклад A21

а) Одержання 5-[[4-хлор-5-фтор-2-нітрофеніл]метил]аміно]-1-пентанолу (проміжна сполука 89)

Розчин 4-хлор-5-фтор-2-нітро-бензальдегіду (0,0098моль), пентаноламіну (0,0098моль) та тетракіс(2-пропанолато)титану, (0,011моль) в EtOH (10мл) перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі та додавали частинами гідроборат натрію (0,015моль), потім реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі та додавали H<sub>2</sub>O. Суміш перемішували протягом 15хв та осад відфільтровували. Фільтрат випарювали та потім залишок розчиняли в DCM та промивали H<sub>2</sub>O. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтровували та розчинник випарювали. Залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі. Отримані фракції збирали та розчинник випарювали, одержуючи 2,3г (48%) проміжної сполуки 89.

б) Одержання 1,1-диметилетилового ефіру [5-(ацетилокси)пентил][4-хлор-5-фтор-2-нітрофеніл]метил]-карбамінової кислоти (проміжна сполука 90)

Розчин проміжної сполуки 89 (0,0079моль) в DCM (20мл) обробляли протягом 30хв розчином трет-бутоксикарбонілунгідриду (0,082моль) в DCM (20мл) та потім реакційну суміш промивали H<sub>2</sub>O (2×20мл). Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтровували та розчинник випарювали. Залишок розчиняли в оцтовому ангідриді (30мл) та потім розчин обробляли піридином (5мл) та перемішували протягом вихідних. Розчинник випарювали та випарювали разом з толуолом. Залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: DCM). Отримані фракції збирали та розчинник випарювали, одержуючи 1,4г (40,9%) проміжної сполуки 90.

с) Одержання 1,1-диметилетилового ефіру [5-(ацетилокси)пентил][2-аміно-4-хлор-5-фторфеніл]метил]-карбамінової кислоти (проміжна сполука 91)

Суміш проміжної сполуки 90 (0,0016моль), Fe (0,009моль) та  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (0,016моль) в толуолі (40мл),  $\text{CH}_3\text{OH}$  (40мл) та  $\text{H}_2\text{O}$  (20мл) перемішували та кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин, потім реакційну суміш охолоджували та фільтрували через дикаліт. Фільтрат випарювали та потім залишок розбавляли DCM (50мл) та промивали  $\text{H}_2\text{O}$ . Органічний шар відокремлювали, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), відфільтровували та розчинник випарювали, одержуючи 0,513г (80%) проміжної сполуки 91.

d) Одержання 1,1-диметилетилового ефіру [[2-[[6-(ацетилокси)-7-метокси-4-хіназолініл]аміно]-4-хлор-5-фторфеніл]метил][5-(ацетилокси)пентил]-карбамінової кислоти (проміжна сполука 92)

Суміш проміжної сполуки 91 (0,000379моль) та 4-хлор-6-ацетокси-7-метоксихіназоліну (0,000379моль) в 2-пропанолі (10мл) нагрівали на масляній бані протягом 3 годин при  $80^\circ\text{C}$  та потім розчинник випарювали. Залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі (градієнт елюента: DCM/ $\text{CH}_3\text{OH}$  100/0 до 99/1). Отримані фракції збирали та розчинник випарювали, одержуючи 0,148г (63%) проміжної сполуки 92.

e) Одержання 1,1-диметилетилового ефіру [[4-хлор-5-фтор-2-[[6-гідрокси-7-метокси-4-хіназолініл]аміно]феніл]метил][5-гідроксипентил]-карбамінової кислоти (проміжна сполука 93)

Розчин проміжної сполуки 92 (0,000239моль) в  $\text{CH}_3\text{OH}$  (10мл) обробляли розчином  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,00051моль) в  $\text{H}_2\text{O}$  (1мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі, потім суміш нейтралізували оцтовою кислотою та розчинник випарювали. Залишок розбавляли DCM та промивали  $\text{H}_2\text{O}$ . Органічні шари відокремлювали, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), відфільтровували та розчинник випарювали, одержуючи 0,120г (93,7%) проміжної сполуки 93.

Приклад A22

a) Одержання 4-[[2-(4-хлор-2-нітрофеніл)етил]аміно]-1-бутанолу (проміжна сполука 94)

1-аміно-4-бутанол (0,0300моль) додавали до перемішаної суспензії 2-пропанолу (30мл) та молекулярних сит (8г) в атмосфері  $\text{N}_2$  при кімнатній температурі та потім додавали по краплях суміш 4-хлор-2-нітро-бензолацетальдегіду (0,0100моль) в 2-пропанолі (10мл). Суміш перемішували протягом 90хв та додавали по частинам ціанотригідроборат натрію (0,120моль) (утворення газу). Реакційну суміш перемішували протягом ночі та підкисляли 6 N  $\text{HCl}$  до  $\text{pH} < 2$ . Насичений водний розчин  $\text{K}_2\text{CO}_3$  додавали до  $\text{pH}$ : 10 та отриману суміш фільтрували через дикаліт. Фракцію, що залишилася, промивали 2-пропанолом та перемішували в гарячому  $\text{EtOAc}$ , потім цю суміш фільтрували через дикаліт та фільтрат випарювали під зниженим тиском. Залишок поміщали в  $\text{EtOAc}$  та суміш екстрагували, використовуючи 1 N  $\text{HCl}$  (250мл), потім шари відокремлювали з одержанням водного шару (\*) та органічного шару (1). (\*) Водний шар відокремлювали, нейтралізували, використовуючи  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , та екстрагували з використанням  $\text{EtOAc}$ . Органічний шар відокремлювали, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), відфільтровували та розчинник

випарювали під зниженим тиском, одержуючи проміжну сполуку 94 (фракція 1).

Органічний шар (1) сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), відфільтровували та розчинник випарювали під зниженим тиском. Залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі. Отримані фракції збирали та розчинник випарювали, одержуючи проміжну сполуку 94 (фракція 2) Отримані фракції збирали (вихід 100%).

b) Одержання 1,1-диметилетилового ефіру [2-(4-хлор-2-нітрофеніл)етил][4-гідроксибутил]-карбамінової кислоти (проміжна сполука 95)

Суміш проміжної сполуки 94 (0,0015моль) в DCM (10мл) перемішували при кімнатній температурі та додавали по краплях розчин біс(1,1-диметилетил)дикарбонату (0,0015моль) в DCM (5мл), потім реакційну суміш перемішували протягом 1 години та додавали додаткову кількість розчину біс(1,1-диметилетил)дикарбонату (0,0015моль) в DCM (5мл). Отриману суміш перемішували протягом 1 години та промивали 2 рази водою. Органічний шар відокремлювали, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), відфільтровували та розчинник випарювали, одержуючи 0,56г проміжної сполуки 95.

c) Одержання 1,1-диметилетилового ефіру [4-(ацетилокси)бутил] [2-(4-хлор-2-нітрофеніл)етил]-карбамінової кислоти (проміжна сполука 96)

Розчин проміжної сполуки 95 (0,0015моль) та піридину (0,015моль) в оцтовому ангідриді (10мл) перемішували протягом 18 годин при кімнатній температурі, потім розчинник випарювали під зниженим тиском та випарювали разом з толуолом. Залишок очищали на силікагелі (елюент: DCM/ $\text{CH}_3\text{OH}$  100/0 до 98/2). Отримані фракції збирали та розчинник випарювали, одержуючи 0,2г (33%) проміжної сполуки 96.

d) Одержання 1,1-диметилетилового ефіру [4-(ацетилокси)бутил][2-(2-аміно-4-хлорфеніл)етил]-карбамінової кислоти (проміжна сполука 97)

Суміш проміжної сполуки 96 (0,0005моль) в THF (40мл) гідрогенізували з використанням  $\text{Pt/C}$  5% (0,1г), як каталізатору, в присутності розчину тіофену (0,1мл). Після поглинання  $\text{H}_2$  (3екв.) каталізатор відфільтровували та фільтрат випарювали, одержуючи (кількісний вихід) проміжну сполуку 97.

e) Одержання 1,1-диметилетилового ефіру [4-(ацетилокси)бутил][2-[2-[[6-(ацетилокси)-7-метокси-4-хіназолініл]аміно]-4-хлорфеніл]етил]-карбамінової кислоти (проміжна сполука 98)

Розчин проміжної сполуки 97 (0,0005моль) та 4-хлор-6-ацетокси-7-метоксихіназоліну (0,0005моль) в 2-пропанолі (15мл) перемішували протягом 2 годин при  $80^\circ\text{C}$  та потім розчинник випарювали під зниженим тиском. Нечищений залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на колонці з силікагелем (елюент: DCM/ $\text{CH}_3\text{OH}$  99,8/0,2 до 96/4). Отримані фракції збирали та розчинник випарювали, одержуючи 0,150г проміжної сполуки 98.

f) Одержання 1,1-диметилетилового ефіру [2-[4-хлор-2-[[6-гідрокси-7-метокси-4-хіназолініл]аміно]феніл]етил][4-гідроксибутил]-карбамінової кислоти (проміжна сполука 99)



Суміш проміжної сполуки 98 (0,00025моль) та  $K_2CO_3$  (0,0005моль) в метанолі (20мл) та води (2мл) нагрівали та перемішували протягом 18 годин при 50°C та потім розчинник випарювали під зниженим тиском. Водний шар нейтралізували оцтовою кислотою та продукт екстрагували з використанням DCM. Екстракт промивали водою, сушили ( $MgSO_4$ ) та відфільтровували та потім фільтрат випарювали, одержуючи 0,130г проміжної сполуки 99.

#### Приклад A23

а) Одержання 4-хлор-1-(3-хлорпропокси)-2-нітро-бензолу (проміжна сполука 100)

Карбонат калію (0,15моль) додавали частинами до суміші 4-хлору-2-нітрофенолу (0,1моль) в 2-пропанолі (500мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували та кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 30хв. Додавали по краплях 1-бром-3-хлор-пропан (0,11моль) та потім реакційну суміш перемішували та кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 45хв. Додавали додаткову кількість 1-бром-3-хлору-пропану (0,44моль) з наступним додаванням йодиду калію (1г) та потім реакційну суміш перемішували та кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі. Отриману суміш фільтрували та залишок на фільтрі промивали 2-пропанолом. Фільтрат випарювали під зниженим тиском та залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: гексан/ $EtOAc$  80/20). Отримані фракції збирали та розчинник випарювали, одержуючи 17,30г (69%) проміжної сполуки 100.

б) Одержання 2-[[3-(4-хлор-2-нітрофеноксипропіл)][2-(4-морфолініл)етил]аміно]-етанолу (проміжна сполука 101)

Суміш 2-(2-морфоліноетиламіно)-етанолу (0,0083моль), проміжної сполуки 100 (0,0085моль) та карбонату натрію (0,016моль) в ацетонітрилі (150мл) перемішували при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом 92 годин та реакційну суміш відфільтровували. Фільтрат випарювали під зниженим тиском та залишок очищали на силікагелі (елюент:  $DCM/CH_3OH/NH_3$ ) 99/1 до 95/5). Отримані фракції збирали та розчинник випарювали під зниженим тиском, одержуючи 1,4г (44%) проміжної сполуки 101.

с) Одержання ацетату 2-[[3-(4-хлор-2-нітрофеноксипропіл)][2-(4-морфолініл)етил]аміно]-етанолу (складний ефір) (проміжна сполука 102)

Піридин (0,036моль) додавали до суміші проміжної сполуки 101 (0,0036моль) в оцтовому ангідридді (25мл) при кімнатній температурі та потім реакційну суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Наприкінці розчинник випарювали під зниженим тиском, одержуючи 1,6г (100%) проміжної сполуки 102.

д) Одержання ацетату 2-[[3-(2-аміно-4-хлорфеноксипропіл)][2-(4-морфолініл)етил]аміно]-етанолу (складний ефір) (проміжна сполука 103)

Суміш проміжної сполуки 102 (0,0037моль) в THF (50мл) гідрогенізували при 50°C, використовуючи  $Pt/C$  5% (0,5г), як каталізатор, в присутності розчину тіофену (0,5мл). Після поглинання  $H_2$  (Зекв.) каталізатор відфільтровували та фільтрат випарювали під зниженим тиском. Залишок очи-

щали колоночною хроматографією на силікагелі (елюент:  $DCM/CH_3OH$  96/4). Отримані фракції збирали, та розчинник випарювали під зниженим тиском, одержуючи 0,88г (60%) проміжної сполуки 103.

е) Одержання ацетату 4-[[2-[3-[[2-(ацетилоксі)етил][2-(4-морфолініл)етил]аміно]пропокси]-5-хлорфеніл]аміно]-7-метокси-6-хіназолінолу (складний ефір) (проміжна сполука 104)

Суміш проміжної сполуки 103 (0,0021моль) та 4-хлор-6-ацетокси-7-метоксихіназоліну (0,0021моль) в 2-пропанолі (100мл) перемішували при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом 4 годин та додавали DIPEA (0,3мл), потім реакційну суміш перемішували та кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Наприкінці розчинник випарювали під зниженим тиском з одержанням осаду (I). Суміш осаду (I) (макс. 0,0021моль),  $tris[\alpha-[(1,2-\alpha:4,5-\alpha)-(1E,4E)-1,5-дифеніл-1,4-пентадієн-3-он]]дипаладію$  ( $=Pd_2(DBA)_3$ ) (0,00013моль), [1,1'-бінафталін]-2,2'-діілбіс[дифеніл-фосфіну ( $=BINAP$ )] (0,00026моль) та оксиду кальцію (0,021моль) в діоксані (40мл) перемішували в герметичній пробірці при 130°C протягом 16 годин та потім реакційну суміш фільтрували через дикаліт. Фільтрат випарювали під зниженим тиском, та залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі (елюент:  $DCM/CH_3OH$  98/2 до 90/10). Отримані фракції збирали та розчинник випарювали під зниженим тиском, одержуючи 0,480г (37%) проміжної сполуки 104.

ф) Одержання 4-[[5-хлор-2-[3-[(2-гідроксіетил)[2-(4-морфолініл)етил]аміно]пропокси]феніл]аміно]-7-метокси-6-хіназолінолу (проміжна сполука 105)

Суміш проміжної сполуки 104 (0,00073моль) та карбонату калію (0,0057моль) в метанолі (20мл) та воду (2мл) перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі, потім розчинник випарювали під зниженим тиском та залишок поміщали у воду. Водний шар промивали, використовуючи DCM, підкисляли оцтовою кислотою до pH: 7 та екстрагували DCM. Органічний шар сушили ( $MgSO_4$ ), відфільтровували та розчинник випарювали, одержуючи 0,250г (64%) проміжної сполуки 105.

#### Приклад A24

а) Одержання 4-хлор-N-(6-гідроксигексил)-2-нітро-бензаміду (проміжна сполука 106)

1,1'-карбонілбіс-1H-імідазол (0,01моль) додавали частинами до суміші 4-хлор-2-нітробензойної кислоти (0,01моль) в DCM (40мл) при кімнатній температурі та суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі, потім додавали по краплях 6-гідроксигексиламін (0,01моль) при кімнатній температурі та реакційну суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Суміш промивали водою (40мл) та HCl (1 N, 40мл). Органічний шар відокремлювали, сушили, відфільтровували та розчинник випарювали під зниженим тиском, одержуючи 1,7г (57%) проміжної сполуки 106.

б) Одержання N-[6-(ацетилоксі)гексил]-4-хлор-2-нітро-бензаміду (проміжна сполука 107)

Піридин (0,057моль) додавали по краплях до суміші проміжної сполуки 106 (0,0057моль) в оцтовому ангідриді (26,7мл) при кімнатній температурі та потім реакційну суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Розчинник випарювали під зниженим тиском та залишок поміщали у воду, потім суміш екстрагували толуолом. Органічний шар відокремлювали, сушили, відфільтровували та розчинник випарювали під зниженим тиском, одержуючи 1,8г (92%) проміжної сполуки 107.

с) Одержання N-[6-(ацетилокси)гексил]-2-аміно-4-хлор-бензаміду (проміжна сполука 108)

Суміш проміжної сполуки 107 (0,0053моль) в THF (40мл) гідрогенізували при 50°C, використовуючи Pt/C (0,5г), як каталізатор, в присутності розчину тіофену (0,5мл). Потім реакційну суміш відфільтровували та фільтрат випарювали під зниженим тиском. Залишок знову гідрогенізували та після поглинання H<sub>2</sub> (Зекв.) каталізатор відфільтровували, та фільтрат випарювали під зниженим тиском, одержуючи 1,56г (94%) проміжної сполуки 108.

d) Одержання N-[6-(ацетилокси)гексил]-2-[[6-(ацетилокси)-7-метокси-4-хіназолініл]аміно]-4-хлор-бензаміду (проміжна сполука 109)

Суміш проміжної сполуки 108 (0,0042моль) та 4-хлор-6-ацетокси-7-метоксихіназоліну (0,0042моль) в 2-пропанолі (100мл) перемішували при 50°C протягом 16 годин та потім розчинник випарювали під зниженим тиском. Залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: DCM/CH<sub>3</sub>OH від 99/1 до 90/10). Очищені фракції збирали та розчинник випарювали, одержуючи 1,3г (59%) проміжної сполуки 109.

е) Одержання 4-хлор-N-(6-гідроксигексил)-2-[[6-гідрокси-7-метокси-4-хіназолініл]аміно]-бензаміду (проміжна сполука 110)

Проміжну сполуку 109 (0,0023моль) та карбонат калію (0,0046моль) перемішували у воді (2мл) та метанолі (20мл) при 50°C протягом 16 годин, потім реакційну суміш концентрували. Залишок підкисляли оцтовою кислотою та водний шар екстрагували, використовуючи DCM. Органічний шар відокремлювали, сушили, відфільтровували та розчинник випарювали під зниженим тиском, одержуючи 0,99г (97%) проміжної сполуки 110.

#### Приклад A25

а) Одержання фенілметилового ефіру [(4-бром-2-нітрофеніл)метил](5-гідроксипентил)-карбамінової кислоти (проміжна сполука 111)

Фенілметилхлорформат (0,033моль) додавали по краплях до суміші проміжної сполуки 50 (макс. 0,022моль) та триетиламіну (0,04моль) в DCM (100мл) при кімнатній температурі та потім реакційну суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Додавали воду (100мл) та суміш перемішували протягом 30хв. при кімнатній температурі. Органічний шар відокремлювали, сушили, відфільтровували та розчинник випарювали під зниженим тиском. Залишок очищали колоночною хроматографією (елюент: DCM/CH<sub>3</sub>OH 99,5/0,5). Отримані фракції збирали та розчинник випарювали, одержуючи 6,8г (68%) проміжної сполуки 111.

б) Одержання фенілметилового ефіру [(2-аміно-4-бромфеніл)метил](5-гідроксипентил)-карбамінової кислоти (проміжна сполука 112)

Суміш проміжної сполуки 111 (0,015моль) в EtOAc (200мл) гідрогенізували протягом 40 годин з використанням Pt/C 5% (2г), як каталізатору, в присутності розчину тіофену (3мл). Після поглинання H<sub>2</sub> (Зекв.) каталізатор відфільтровували та фільтрат випарювали під зниженим тиском, одержуючи 6,3г проміжної сполуки 112.

с) Одержання фенілметилового ефіру [[2-[[6-(ацетилокси)-7-метокси-4-хіназолініл]аміно]-4-бромфеніл]метил](5-гідроксипентил)-карбамінової кислоти-HCl (1:1) (проміжна сполука 113)

Розчин 6-ацетокси-4-хлор-7-метоксихіназоліну (0,015моль) в 2-пропанолі (дост. кіл.) додавали до розчину проміжної сполуки 112 (0,015моль) в 2-пропанолі (дост. кіл.) при 60°C та потім реакційну суміш перемішували протягом 1 години при 70°C. Розчинник випарювали під зниженим тиском та отриманий залишок перемішували в гексані. Отриманий осад відфільтровували та сушили, одержуючи 9,35г (98%) проміжної сполуки 113, виділеної у вигляді хлористоводневої солі (1:1).

d) Одержання фенілметилового ефіру [[2-[[6-(ацетилокси)-7-метокси-4-хіназолініл]аміно]-4-бромфеніл]метил](5-хлорпентил)-карбамінової кислоти (проміжна сполука 114)

Метансульфонілхлорид (0,12моль) додавали до розчину проміжної сполуки 113 (0,0125моль) в 1-метил-2-піролідіноні (50мл) при кімнатній температурі та реакційну суміш перемішували протягом 1 години при 90°C. Суміш виливали у воду (300мл) та водний шар екстрагували, використовуючи EtOAc (3×100мл). Органічний шар відокремлювали, промивали водою (2×200мл), сушили, відфільтровували та розчинник випарювали під зниженим тиском. Отриманий залишок очищали колоночною хроматографією (елюент: DCM/CH<sub>2</sub>OH 99,5/0,5 до 94/6). Очищені фракції збирали та розчинник випарювали під зниженим тиском, одержуючи 3,9г проміжної сполуки 114.

#### Приклад A26

а) Одержання етилового ефіру N-[(4-хлор-2-нітрофеніл)ацетил]-гліцину (проміжна сполука 115)

Завись 4-хлор-2-нітро-бензоїлової кислоти (0,0051моль) та 1-гідрокси-1Н-бензотриазолу (0,0051моль) в DCM (50мл) обробляли 1,1'-карбонілбіс-1Н-імідазолом (0,0051моль), потім через 10хв додавали DIPEA (0,0051моль) з наступним додаванням гідрохлориду етилового ефіру гліцину (0,0051моль). Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин та промивали водою (50мл), розчином Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (30мл) та 1 N HCl. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтровували та розчинник випарювали. DIPEA (100мл) додавали до отриманого залишку та після перемішування отримані тверді речовини збирали, одержуючи 1,1г проміжної сполуки 115.

б) Одержання етилового ефіру N-[(2-аміно-4-хлорфеніл)ацетил]-гліцину (проміжна сполука 116)

Суміш проміжної сполуки 115 (0,023моль) в THF (250мл) гідрогенізували з використанням Pt/C (2,0г), як каталізатору, в присутності розчину тіофену (1мл). Після поглинання H<sub>2</sub> (Зекв.) каталіза-

тор відфільтровували та фільтрат випарювали. Отриманий залишок суспендували в DIPE, потім суспензію перемішували при температурі кипіння, охолоджували та збирали необхідний продукт з одержанням 6,2г проміжної сполуки 116.

с) Одержання етилового ефіру N-[[2-[[6-(ацетилокси)-7-метокси-4-хіназолініл]аміно]-4-хлорфеніл]ацетил]-гліцину (проміжна сполука 117)

Суміш проміжної сполуки 85 (0,00050моль) та проміжної сполуки 116 (0,00050моль) в 2-пропаноні (5мл) перемішували протягом 16 годин у напорній трубці при 80°C (температура масляної бані), потім реакційну суміш фільтрували та залишок на фільтрі сушили повітрям, одержуючи 0,165г проміжної сполуки 117.

д) Одержання етилового ефіру N-[[4-хлор-2-[[6-гідрокси-7-метокси-4-хіназолініл]аміно]феніл]ацетил]-гліцину (проміжна сполука 118)

Суміш проміжної сполуки 117 (0,0244моль) в  $\text{NH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$  (7 N) (50мл) та  $\text{CH}_3\text{OH}$  (100мл) перемішували протягом ночі при кімнатній температурі та потім розчинник випарювали під зниженим тиском та при кімнатній температурі. Наприкінці отриманий залишок сушили (вак.) протягом ночі при 60°C, одержуючи 8,2г (75%) проміжної сполуки 118.

е) Одержання етилового ефіру N-[[4-хлор-2-[[6-[[3-[[1,1-диметилетокси]карбоніл]аміно]пропокси]-7-метокси-4-хіназолініл]аміно]феніл]ацетил]-гліцину (проміжна сполука 119)

Суміш проміжної сполуки 118 (0,00308моль) та карбонату цезію (0,0154моль) в DMA (20мл) перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі, потім додавали N-(3-бромпропіл)карбамат (0,00308моль) та реакційну суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Додавали додаткову кількість N-(3-бромпропіл)карбамату (0,00308моль) та отриману суміш перемішували протягом ночі. Суміш фільтрували та залишок на фільтрі промивали, використовуючи DMA. Фільтрати поєднували та концентрували під зниженим тиском. Неочищений концентрат очищали колоночною хроматографією (елюент:  $\text{DCM}/\text{CH}_3\text{OH}$  100/0 до 95/5). Отримані очищені фракції збирали та розчинник випарювали під зниженим тиском, одержуючи проміжну сполуку 119.

ф) Одержання етилового ефіру N-[[2-[[6-(3-амінопропокси)-7-метокси-4-хіназолініл]аміно]-4-хлорфеніл]ацетил]-гліцину (проміжна сполука 120)

Суміш проміжної сполуки 119 (0,003моль) в TFA (50мл) та DCM (50мл) перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі, потім реакційну суміш концентрували під зниженим тиском та концентрат використовували, як такий, на наступній стадії реакції без додаткового очищення, одержуючи проміжну сполуку 120.

г) Одержання N-[[2-[[6-(3-амінопропокси)-7-метокси-4-хіназолініл]аміно]-4-хлорфеніл]ацетил]-гліцину (проміжна сполука 121)

Суміш проміжної сполуки 120 (0,003моль) та  $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (0,018моль) в етанолі (15мл) та воду (1мл) перемішували протягом 2 годин та потім цю

реакційну суміш використовували, як таку, на наступній стадії реакції без додаткового очищення, одержуючи проміжну сполуку 121.

Приклад A27

а) Одержання 5-[[4-бром-5-фтор-2-нітрофеніл]метил]аміно]-1-пентанолу (проміжна сполука 122)

Реакція в атмосфері  $\text{N}_2$ : суміш 4-бром-5-фтор-2-нітро-бензальдегіду (0,0379моль) та 5-аміно-1-пентанолу (0,0379моль; 97%) в 1,2-дихлоретані (150мл) перемішували протягом 20хв та додавали  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (0,0417моль) при кімнатній температурі, потім реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі (через 2 години додавали додаткову кількість  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (дост. кіл.)). Суміш промивали насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$ . Органічний шар відокремлювали, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), відфільтровували та розчинник випарювали. Залишок очищали колоночною хроматографією (елюент:  $\text{DCM}/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3$  90/10). Отримані очищені фракції збирали та розчинник випарювали, одержуючи 10,5г проміжної сполуки 122.

б) Одержання 1,1-диметилетилового ефіру [[4-бром-5-фтор-2-нітрофеніл]метил](5-гідроксипентил)-карбамінової кислоти (проміжна сполука 123)

Розчин біс(1,1-диметилетил) ефіру дикарбонової кислоти (0,034моль) в DCM (20мл) додавали по краплях до суміші проміжної сполуки 122 (0,031моль) в DCM (200мл) та потім отриману суміш піддавали взаємодії протягом 4 годин. Реакційну суміш промивали водою та органічний шар відокремлювали. Органічний шар потім сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), відфільтровували та розчинник випарювали. Залишок очищали колоночною хроматографією (елюент:  $\text{DCM}/\text{CH}_3\text{OH}$  95/5). Отримані фракції збирали та потім розчинник випарювали та випарювали разом з толуолом, одержуючи 9,8г проміжної сполуки 123.

с) Одержання 1,1-диметилетилового ефіру [[2-аміно-4-бром-5-фторфеніл]метил](5-гідроксипентил)-карбамінової кислоти (проміжна сполука 124)

Суміш проміжної сполуки 123 (0,0022моль) в  $\text{EtOAc}$  (100мл) гідрогенізували з використанням  $\text{Pt}/\text{OAc}$  5% (0,5г), як каталізатору, в присутності розчину тіофену (дост. кіл.). Після поглинання  $\text{H}_2$  (Зекв.) реакційну суміш фільтрували через дикаліт та фільтрат випарювали. Залишок очищали колоночною хроматографією (градієнт елюента: DCM до  $\text{DCM}/\text{CH}_3\text{OH}$ ). Отримані очищені фракції збирали та розчинник випарювали, одержуючи 0,623г проміжної сполуки 124.

д) Одержання 1,1-диметилетилового ефіру [[2-[[6-(ацетилокси)-7-метокси-4-хіназолініл]аміно]-4-бром-5-фторфеніл]метил](5-гідроксипентил)-карбамінової кислоти (проміжна сполука 125)

Суміш проміжної сполуки 85 (0,00154моль) в ацетонітрилі (3мл) нагрівали до 60°C та потім додавали по краплях розчин проміжної сполуки 124 (0,00154моль) в ацетонітрилі (3мл) при 60°C. Реакційну суміш перемішували протягом 30хв. при 60°C та потім охолоджували до кімнатної температури. Розчинник випарювали та залишок очищали колоночною хроматографією на Biotage (градієнт

елюента: DCM/CH<sub>3</sub>OH). Отримані очищені фракції збирали та розчинник випарювали, одержуючи 0,800г проміжної сполуки 125.

е) Одержання 1,1-диметилетилового ефіру [[4-бром-5-фтор-2-[(6-гідрокси-7-метокси-4-хіназолініл)аміно]феніл]метил](5-гідроксипентил)-карбамінової кислоти (проміжна сполука 126)

Розчин карбонату калію (0,00105моль) у воді (5мл) додавали по краплях до суміші проміжної сполуки 125 (0,00105моль) в метанолі (50мл) та потім реакційну суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Розчинник випарювали та залишок екстрагували, використовуючи DCM. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтровували та розчинник випарювали. Залишок очищали колоночною хроматографією на Biotage (градієнт елюента: DCM/CH<sub>3</sub>OH). Отримані очищені фракції збирали та розчинник випарювали, одержуючи 0,590г проміжної сполуки 126.

ф) Одержання 17-бром-16-фтор-9,10,11,12,14,19-гексайдіро-20-метокси-1,1-диметилетилового ефіру 4,6-етеніпіримідо[4,5-b][6,1,12]бензоксадіазациклопентадецин-13(8H)-карбонової кислоти (проміжна сполука 127)

Суміш ADDP (0,00166моль) в сухому THF (70мл) в атмосфері N<sub>2</sub> охолоджували на крижаній бані до 5°C, потім додавали трибутилфосфін (0,00166моль) та суміш перемішували протягом 5хв. при 5°C. Повільно додавали по краплях розчин проміжної сполуки 126 (0,00055моль) в сухому THF (10мл) та реакційну суміш перемішували протягом 20хв. при 5°C та потім залишали до досягнення кімнатної температури. Суміш перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі та розчинник випарювали. Залишок очищали колоночною хроматографією (градієнт елюента: DCM/CH<sub>3</sub>OH). Отримані очищені фракції збирали та розчинник випарювали, одержуючи проміжну сполуку 127.

Приклад A28

а) Одержання етилового ефіру N-[[2-[[6-(2-брометокси)-7-метокси-4-хіназолініл]аміно]-4-хлорфеніл]ацетил]-гліцину (проміжна сполука 128)

Суміш проміжної сполуки 118 (0,0138моль) та карбонату цезію (0,0690моль) в DMF (120мл) перемішували протягом 30хв. при кімнатній температурі, потім додавали 1,2-диброметан (0,117моль) та реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник випарювали під зниженим тиском, та залишок випарювали разом з толуолом. Отриманий залишок перемішували в DIPE та бажаний продукт відфільтровували, одержуючи 6,93г (91%) проміжної сполуки 128.

б) Одержання етилового ефіру N-[[4-хлор-2-[[7-метокси-6-[2-[[2-(4-морфолініл)етил]аміно]етокси]-4-хіназолініл]аміно]феніл]ацетил]-гліцину (проміжна сполука 129)

Суміш проміжної сполуки 128 (0,00181моль) та 4-морфолінетанаміну (0,00907моль) в етанолі (20мл) нагрівали в мікрохвильовій печі протягом 90хв. при 100°C та потім реакційну суміш очищали за допомогою високоефективної рідинної хроматографії з оберненою фазою. Отримані фракції зби-

рали та розчинник випарювали, одержуючи 0,39г (36%) проміжної сполуки 129.

с) Одержання N-[[4-хлор-2-[[7-метокси-6-[2-[[2-(4-морфолініл)етил]аміно]етокси]-4-хіназолініл]аміно]феніл]ацетил]-гліцину (проміжна сполука 130)

Суміш проміжної сполуки 129 (0,00065моль) та LiOH·H<sub>2</sub>O (0,0032моль) в етанолі (20мл) та воду (2мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі та потім розчинник випарювали під зниженим тиском, одержуючи проміжну сполуку 130 (використовували, як таку, на наступній стадії реакції без додаткового очищення).

Приклад A29

а) Одержання 4-фтор-5-[[4-фторбензоил]аміно]-2-нітрофенільного ефіру бензойної кислоти (проміжна сполука 131)

Розчин 5-аміно-2-нітро-фенолу (0,032моль) та триетиламіну (0,065моль) в DCM (100мл) перемішували при кімнатній температурі, потім додавали по краплях розчин 4-фтор-бензоїлхлориду (0,065моль) в DCM (10мл) та реакційну суміш перемішували протягом доби при кімнатній температурі. Суміш промивали 2 рази 1 N HCl та один раз водою. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтровували та розчинник випарювали. Отриманий залишок перемішували в етанол/гексані (50/50), відфільтровували та сушили, одержуючи 5,25г проміжної сполуки 131.

б) Одержання 4-фтор-N-(3-гідрокси-4-нітрофеніл)-бензаміду (проміжна сполука 132)

Суміш проміжної сполуки 131 (0,0132моль) в метанолі (80мл) перемішували при кімнатній температурі та потім додавали розчин NaOCH<sub>3</sub> 30% в метанолі (0,0132моль) в метанолі (10мл). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин та органічний розчинник випарювали під зниженим тиском. Отриманий концентрат перемішували в 1 N HCl, потім отриманий осад відфільтровували, промивали водою та сушили (вакуум) при 60°C, одержуючи 3,3г проміжної сполуки 132.

с) Одержання N-[3-[[6-(ацетилокси)гексил]окси]-4-нітрофеніл]-4-фтор-бензаміду (проміжна сполука 133)

Суміш проміжної сполуки 132 (0,011моль) та карбонату калію (0,012моль) в DMA (100мл) перемішували протягом 1 години при 60°C, потім додавали 6-бромгексилацетат (0,012моль) та реакційну суміш перемішували протягом 18 годин при 60°C. Додавали додаткову кількість 6-бромгексилацетату (0,300г) та суміш перемішували протягом ще 5 годин. Отриману суміш виливали в крижану воду та екстрагували, використовуючи EtOAc. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтровували та розчинник випарювали, одержуючи 4,6г проміжної сполуки 133.

д) Одержання N-[3-[[6-(ацетилокси)гексил]окси]-4-амінофеніл]-4-фтор-бензаміду (проміжна сполука 134)

Суміш проміжної сполуки 133 (0,0024моль) в метанолі (75мл) гідрогенізували в закритій посудині протягом ночі при 50°C, використовуючи Pd/C 10% (1г), як каталізатор, в присутності розчину тіофену (1мл). Після поглинання H<sub>2</sub> (Зекв.) каталі-

затор відфільтровували з одержанням Фільтрату (I).

Суміш проміжної сполуки 133 (0,0024моль) в THF (75мл) гідрогенізували в закритій посудині протягом ночі при 50 °С, використовуючи Pd/C 10% (1 г), як каталізатор, в присутності розчину тіофену (1мл). Після поглинання H<sub>2</sub> (Зекв.) каталізатор відфільтровували з одержанням Фільтрату (II). Фільтрат (I) та Фільтрат (II) поєднували та випарювали під зниженим тиском, одержуючи 185г проміжної сполуки 134.

е) Одержання N-[3-[[6-(ацетилокси)гексил]окси]-4-[[6-(ацетилокси)-7-метокси-4-хіназолініл]аміно]феніл]-4-фтор-бензаміду (проміжна сполука 135)

Суміш проміжної сполуки 85 (0,0048моль) та проміжної сполуки 134 (0,0048моль) в 2-пропанолі (80мл) перемішували протягом 1 години при 80°C, потім отриманий осад відфільтровували, промивали та сушили, одержуючи 1,15г проміжної сполуки 135.

ф) Одержання 4-фтор-N-[3-[[6-гідроксигексил]окси]-4-[[6-гідрокси-7-метокси-4-хіназолініл]аміно]феніл]-бензаміду (проміжна сполука 136)

Розчин проміжної сполуки 135 (0,0019моль) та карбонату калію (0,0038моль) у воді (4мл) та метанолі (40мл) перемішували протягом 1 години при 50°C, потім додавали суміш карбонату калію (0,26г) у воді (2мл) та реакційну суміш перемішували протягом 4 годин. Розчинник випарювали під зниженим тиском та отриманий залишок розчиняли в оцтовій кислоті (100%). Після перемішування протягом 30хв, розчинник випарювали, та неочищений залишок перемішували в DCM. Осад, що утворився, відфільтровували, промивали та потім перемішували у воді. Отриманий осад відфільтровували, промивали та сушили (вакуум) при 60°C, одержуючи 0,650г (66%) проміжної сполуки 136.

Приклад А30

а) Одержання етилового ефіру N-[[4-хлор-2-нітрофеніл]ацетил]-2-метил-аланіну (проміжна сполука 137)

Суміш 4-хлор-2-нітро-бензоїлової кислоти (0,00456моль), 1-гідрокси-1Н-бензотриазолу (0,00456моль), 1,1'-карбонілбіс-1Н-імідазолу (0,00456моль) та DIPEA (0,00456моль) в DCM (20мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 15хв, потім додавали 2-метилаланіну етиловий ефір (0,00456моль) та реакційну суміш перемішували протягом вихідних при кімнатній температурі. Суміш промивали 2 рази насиченим розчином карбонату калію, 2 рази 1 N HCl та один раз водою. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтровували, та розчинник випарювали, одержуючи проміжну сполуку 137.

б) Одержання етилового ефіру N-[[2-аміно-4-хлорфеніл]ацетил]-2-метил-аланіну (проміжна сполука 138)

Суміш проміжної сполуки 137 (0,00456моль) в етанолі (25моль) та THF (25мл) гідрогенізували при 50°C, використовуючи Pt/C 5% (0,5г), як каталізатор, в присутності розчину тіофену (0,3мл). Після поглинання H<sub>2</sub> (Зекв.) каталізатор відфільт-

ровували, та фільтрат випарювали, одержуючи 0,65г проміжної сполуки 138.

с) Одержання етилового ефіру N-[[2-[[6-(ацетилокси)-7-метокси-4-хіназолініл]аміно]-4-хлорфеніл]ацетил]-2-метил-аланіну (проміжна сполука 139)

Суміш проміжної сполуки 138 (0,0022моль) та проміжної сполуки 85 (0,0022моль) в ацетонітрилі (25мл) нагрівали до 80°C та перемішували протягом 2 годин. Розчинник випарювали та залишок очищали за допомогою колоночної флеш-хроматографії (елюент: DCM/CH<sub>3</sub>OH 100/0, 95/5), потім отримані фракції збирали та розчинник випарювали, одержуючи 0,68г проміжної сполуки 139.

д) Одержання етилового ефіру N-[[4-хлор-2-[[6-гідрокси-7-метокси-4-хіназолініл]аміно]феніл]ацетил]-2-метил-аланіну (проміжна сполука 140)

Суміш проміжної сполуки 139 (0,0013моль) в CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>3</sub> (7 N) (10мл) та метанол (10мл) перемішували протягом 18 годин при кімнатній температурі та потім розчинник випарювали під зниженим тиском, одержуючи 0,600г проміжної сполуки 140.

е) Одержання етилового ефіру N-[[4-хлор-2-[[6-2-[[1,1-диметилетокси]карбоніл]аміно]етокси]-7-метокси-4-хіназолініл]аміно]феніл]ацетил]-2-метил-аланіну (проміжна сполука 141)

Суміш проміжної сполуки 140 (0,0013моль) та карбонату цезію (0,0063моль) в DMA (20мл) перемішували протягом 45 хв при кімнатній температурі, потім додавали 1,1-диметилетиловий ефір (2-брометил)-карбамінової кислоти (0,0014моль) та суміш перемішували протягом 4 годин. Додавали додаткову кількість 1,1-диметилетилового ефіру (2-брометил)-карбамінової кислоти (0,0014моль) та реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Отриманий осад відфільтровували та фільтрат випарювали, одержуючи проміжну сполуку 141 (кількісний вихід, використовували, як таку, на наступній стадії реакції).

ф) Одержання етилового ефіру N-[[2-[[6-(2-аміноетокси)-7-метокси-4-хіназолініл]аміно]-4-хлорфеніл]ацетил]-2-метил-аланіну (проміжна сполука 142)

Розчин проміжної сполуки 141 (0,0013моль) в TFA (15мл) та DCM (15мл) перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі та потім розчинник випарювали, одержуючи 0,670г проміжної сполуки 142.

г) Одержання N-[[2-[[6-(2-аміноетокси)-7-метокси-4-хіназолініл]аміно]-4-хлорфеніл]ацетил]-2-метил-аланіну (проміжна сполука 143)

Суміш проміжної сполуки 142 (0,0013моль) та LiOH·H<sub>2</sub>O (0,0039моль) в етанолі (20мл) та воді (1мл) нагрівали та перемішували протягом 1 години при 40°C, потім додавали додаткову кількість LiOH·H<sub>2</sub>O (0,01192моль) та реакційну суміш перемішували протягом 3 годин. Снову додавали LiOH·H<sub>2</sub>O (0,00477моль) та отриману суміш перемішували протягом 1 години при 40°C. Наприкінці розчинник випарювали під зниженим тиском, одержуючи проміжну сполуку 143 (кількісний вихід).

Приклад А31

а) Одержання метилового ефіру N-[(2-аміно-4-хлорфеніл)метил]-бета-аланіну (проміжна сполука 144)

Суміш гідрохлориду метилового ефіру β-аланіну (0,020моль), 4-хлор-2-нітро-бензальдегіду (0,010моль) та фториду калію (0,019моль) в метанолі (100мл) гідрогенізували при 50°C протягом 24 годин, використовуючи Pt/C (1г, завись в THF), як каталізатор, в присутності розчину тіофену (1мл, 4% в 2-пропанолі). Після поглинання H<sub>2</sub> (4екв.) реакційну суміш фільтрували через дикаліт, потім залишок на фільтрі промивали, використовуючи DCM, та розчинник випарювали. Отриманий залишок розчиняли в метанолі та використовували, як такий, на наступній стадії реакції, одержуючи проміжну сполуку 144.

б) Одержання метилового ефіру N-[(2-аміно-4-хлорфеніл)метил]-N-[(1,1-диметилетокси)карбоніл]-бета-аланіну (проміжна сполука 145)

Трет-бутилдикарбонат (0,060моль) додавали до проміжної сполуки 144 (0,020моль) та реакційну суміш перемішували протягом 1 години, потім NH<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH додавали та суміш перемішували протягом 1 години. Розчинник випарювали та сухий залишок фільтрували на силікагелі, використовуючи DCM, як елюент. Залишок на фільтрі очищали за допомогою вискоєфективної рідинної хроматографії з оберненою фазою, потім отримані фракції збирали та розчинник випарювали, одержуючи 1,206г (36%) проміжної сполуки 145.

с) Одержання метилового ефіру N-[[2-[[6-(ацетилокси)-7-метокси-4-хіназолініл]аміно]-4-хлорфеніл]метил]-N-[(1,1-диметилетокси)карбоніл]-бета-аланіну (проміжна сполука 146)

Розчин проміжної сполуки 145 (0,0035моль) в ацетонітрилі (40мл) нагрівали до 80°C, потім додавали проміжну сполуку 85 (0,0035моль) та реакційну суміш перемішували протягом 4 годин при 80°C. Наприкінці розчинник випарювали насухо, одержуючи проміжну сполуку 146 (використовували, як таку, на наступній стадії реакції).

д) Одержання метилового ефіру N-[[4-хлор-2-[[6-гідрокси-7-метокси-4-хіназолініл]аміно]феніл]метил]-N-[(1,1-диметилетокси)карбоніл]-бета-аланіну (проміжна сполука 147)

NH<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH (7 N) (0,035моль) додавали до розчину проміжної сполуки 146 (0,0035моль) в метанолі (5мл) та реакційну суміш перемішували протягом 30хв при кімнатній температурі. Розчинник випарювали та отриманий залишок розчиняли в метанолі. Додавали DIPE та отриманий осад відфільтровували та сушили, одержуючи 0,9125г. Друга порція могла бути отримана додаванням гептану до фільтрату, одержуючи 0,8794г (всього: 93%) проміжної сполуки 147.

е) Одержання метилового ефіру N-[[4-хлор-2-[[6-[[3-[[1,1-диметилетокси)карбоніл]аміно]пропокси]-7-метокси-4-хіназолініл]аміно]феніл]метил]-N-[(1,1-диметилетокси)карбоніл]-бета-аланіну (проміжна сполука 148)

Карбонат цезію (0,00775моль) додавали до розчину проміжної сполуки 147 (0,00155моль) в сухому DMF (15мл) та суміш перемішували протягом 15 хв при кімнатній температурі, потім додавали 1,1-диметилетилловий ефір (3-бромпропіл)-карбамінової кислоти (0,00155моль) та реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник випарювали та залишок розчиняли в DCM. Цей розчин повільно фільтрували та залишок на фільтрі промивали, використовуючи DCM, одержуючи проміжну сполуку 148 (використовували, як таку, на наступній стадії реакції).

ф) Одержання солі хлористоводневої кислоти N-[[2-[[6-(3-амінопропокси)-7-метокси-4-хіназолініл]аміно]-4-хлорфеніл]метил]-бета-аланіну (1:1) (проміжна сполука 149)

До розчину проміжної сполуки 148 (0,00155моль) в діоксані (10мл) додавали воду (4мл), потім додавали соляну кислоту (4мл, 36-38%) та суміш перемішували до припинення утворення газу. Додавали додаткову кількість соляної кислоти (2мл, 36-38%) та реакційну суміш перемішували в закритій посудині протягом 8 годин. Наприкінці розчинник випарювали, одержуючи проміжну сполуку 149 (використовували, як таку, на наступній стадії реакції).

Приклад А32

а) Одержання 1,1-диметилетилового ефіру 1-[[4-хлор-2-нітрофеніл]метил]-(R)проліну (проміжна сполука 150)

Тетракіс(2-пропанолато) титан (0,010моль) додавали до розчину гідрохлориду 1,1-диметилетилового ефіру D-проліну (0,010моль) та 4-хлор-2-нітро-бензальдегіду (0,010моль) в DCM (30мл), потім суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі та додавали NaBH(OAc)<sub>3</sub> (0,011моль). Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі та потім додавали воду. Суміш фільтрували через скляний фільтр P2 та промивали, використовуючи DCM, потім органічний шар відокремлювали та водний шар екстрагували 2 рази, використовуючи DCM. Органічні шари поєднували, сушили, відфільтровували та розчинник випарювали, одержуючи проміжну сполуку 150 (використовували, як таку, на наступній стадії реакції).

б) Одержання диметилетилового ефіру 1-[(2-аміно-4-хлорфеніл)метил]-1,1-(R)проліну (проміжна сполука 151)

Суміш проміжної сполуки 150 (0,01моль) в етанолі (100мл) та THF (50мл) гідрогенізували з використанням Pt/C 5% (1г), як каталізатору, в присутності розчину тіофену (1мл: 4% у DIPE). Після поглинання H<sub>2</sub> (3екв.) каталізатор відфільтровували та фільтрат випарювали. Залишок очищали за допомогою вискоєфективної рідинної хроматографії з оберненою фазою, потім отримані фракції збирали та органічний розчинник випарювали. Отриманий концентрат фільтрували та потім залишок на фільтрі промивали водою та сушили в сушильній шафі з одержанням 1,0453г (34%) проміжної сполуки 151. Фільтр промивали DCM та водний шар екстрагували, використовуючи DCM. Органічний шар потім сушили та фільтрували че-

рез карбонат калію з одержанням 0,0480г проміжної сполуки 151.

с) Одержання диметилетилового ефіру 1-[[2-[[6-(ацетилокси)-7-метокси-4-хіназолініл]аміно]-4-хлорфеніл]метил]-1,1-(R)проліну (проміжна сполука 152)

До розчину проміжної сполуки 151 (0,001моль) в 2-пропанолі (дост. кіл.) додавали проміжну сполуку 85 (0,001моль) та потім реакційну суміш перемішували протягом 2 годин та розчинник випарювали. До попередньо приготовленої реакційної суміші додавали додаткову кількість проміжної сполуки 85 (0,0185г), потім суміш перемішували протягом ще однієї години та розчинник випарювали, одержуючи проміжну сполуку 152.

д) Одержання диметилетилового ефіру 1-[[4-хлор-2-[[6-гідрокси-7-метокси-4-хіназолініл]аміно]феніл]метил]-1,1-(R)проліну (проміжна сполука 153)

До проміжної сполуки 152 (0,001моль) додавали  $\text{NH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$  (10мл) та реакційну суміш струшували протягом 1 години та потім розчинник випарювали, одержуючи проміжну сполуку 153 (використовували, як таку, на наступній стадії реакції).

е) Одержання диметилетилового ефіру 1-[[4-хлор-2-[[6-(3-ціанопропокс)-7-метокси-4-хіназолініл]аміно]феніл]метил]-1,1-(R)проліну (проміжна сполука 154)

Суміш проміжної сполуки 153 (0,0005моль), 4-бром-бутаннітрилу (0,04мл) та карбонату цезію (0,815г) перемішували протягом ночі при кімнатній температурі та потім реакційну суміш перемішували протягом 30хв при 50°C. Додавали додаткову кількість 4-бром-бутаннітрилу (0,009мл) та суміш перемішували протягом 4 годин при кімнатній температурі та протягом ще 15хв при 50°C. Розчинник випарювали та залишок розчиняли в DCM. Цей розчин фільтрували через дикаліт та фільтрат випарювали, одержуючи проміжну сполуку 154.

ф) Одержання диметилетилового ефіру 1-[[2-[[6-(4-амінобутокси)-7-метокси-4-хіназолініл]аміно]-4-хлорфеніл]метил]-1,1-(R)проліну (проміжна сполука 155)

Суміш проміжної сполуки 154 (0,0005моль) в  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3$  (40мл) гідрогенізували при 14°C, використовуючи, як каталізатор, нікель Ренея (кат. кіл.) в присутності розчину тіофену (0,1мл). Після поглинання  $\text{H}_2$  (2екв.) каталізатор відфільтровували та фільтрат випарювали, одержуючи проміжну сполуку 155.

г) Одержання 1-[[2-[[6-(4-амінобутокси)-7-метокси-4-хіназолініл]аміно]-4-хлорфеніл]метил]-(R)проліну. TFA (1:1) (проміжна сполука 156)

Розчин проміжної сполуки 155 (залишок) в TFA/DCM/TIS (90/8/2) (5мл) перемішували протягом 7-8 годин, потім розчинник випарювали, та отриманий залишок сушили протягом ночі в сушильній шафі, одержуючи проміжну сполуку 156, виділену у вигляді солі трифтороцтової кислоти.

#### Приклад А33

а) Одержання 1,1-диметилетилового ефіру 1-[[4-хлор-5-фтор-2-нітрофеніл]метил]-(S)проліну (проміжна сполука 157)

Розчин 1,1-диметилетилового ефіру L-проліну (0,010моль) та 4-хлор-5-фтор-2-нітробензальдегіду (0,010моль) в DCM (30мл) охолоджували до 0°C та додавали тетракіс(2-пропанолато) титан (0,010моль), потім суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі та додавали  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (0,011моль). Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі та додавали додаткову кількість тетракіс(2-пропанолато) титану (0,001моль) та  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (0,001моль). Отриману суміш перемішували протягом 6 годин при кімнатній температурі. Додавали воду та суміш фільтрували. Органічний шар відокремлювали, сушили, відфільтровували та розчинник випарювали, одержуючи проміжну сполуку 157 (використовували, як таку, на наступній стадії реакції).

б) Одержання 1,1-диметилетилового ефіру 1-[[2-аміно-4-хлор-5-фторфеніл]метил]-(S)проліну (проміжна сполука 158)

Суміш проміжної сполуки 157 (0,009моль) в EtOAc (150мл) гідрогенізували з використанням Pt/C 5% (1г), як каталізатору, в присутності розчину тіофену (1мл: 4% в DIPE). Після поглинання  $\text{H}_2$  (3екв.) каталізатор відфільтровували та фільтрат випарювали. Залишок очищали за допомогою високоефективної рідинної хроматографії з оберненою фазою, потім отримані фракції збирали та органічний розчинник випарювали. Отриманий осад відфільтровували, промивали водою та сушили з одержанням 1,1286г (34%) проміжної сполуки 158.

с) Одержання 1,1-диметилетилового ефіру 1-[[2-[[6-(ацетилокси)-7-метокси-4-хіназолініл]аміно]-4-хлор-5-фторфеніл]метил]-(S)проліну (проміжна сполука 159)

Проміжну сполуку 85 (0,001моль) додавали до розчину проміжної сполуки 158 (0,001моль) в 2-пропанолі (дост. кіл.) та потім реакційну суміш перемішували протягом 2 годин та розчинник випарювали, одержуючи проміжну сполуку 159 (використовували, як таку, на наступній стадії реакції).

д) Одержання 1,1-диметилетилового ефіру 1-[[4-хлор-5-фтор-2-[[6-гідрокси-7-метокси-4-хіназолініл]аміно]феніл]метил]-(S)проліну (проміжна сполука 160)

$\text{NH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$  (10мл) додавали до проміжної сполуки 159 (0,001моль) та реакційну суміш струшували протягом 1 години та потім розчинник випарювали, одержуючи проміжну сполуку 160 (використовували, як таку, на наступній стадії реакції).

е) Одержання 1,1-диметилетилового ефіру 1-[[4-хлор-2-[[6-[3-[[1,1-диметилетокси]карбоніл]аміно]пропокс]-7-метокси-4-хіназолініл]аміно]-5-фторфеніл]метил]-(S)проліну (проміжна сполука 161)

Суміш проміжної сполуки 160 (0,0005моль), 1,1-диметилетилового ефіру (3-бромпропіл)-карбамінової кислоти (0,12326мл) та карбонату цезію (0,815г) перемішували протягом ночі при кімнатній температурі та потім реакційну суміш перемішували протягом 30хв при 50°C. Додавали додаткову кількість 1,1-диметилетилового ефіру (3-бромпропіл)-карбамінової кислоти (0,013г) та

суміш перемішували протягом 4 годин при кімнатній температурі та протягом ще 15хв при 50°C. Розчинник випарювали та залишок розчиняли в DCM. Цей розчин фільтрували через дикаліт та фільтрат випарювали, одержуючи проміжну сполуку 161.

ф) Одержання солі TFA 1-[[2-[[6-(3-амінопропокси)-7-метокси-4-хіназолініл]аміно]-4-хлор-5-фторфеніл]метил]-(S)проліну (проміжну сполуку 162)

Розчин проміжної сполуки 161 (залишок) в TFADCM/TIS (90/8/2) (25мл) перемішували протягом ночі, потім розчинник випарювали та отриманий залишок сушили протягом ночі в сушильній шафі при 80°C, одержуючи проміжну сполуку 162, виділену у вигляді солі трифтороцтової кислоти.

Приклад А34

а) Одержання N-[[2-аміно-4-хлорфеніл]метил]-5-гексенаміду (проміжну сполуку 163)

Суміш 5-гексенової кислоти (0,0075моль) та PL-DCC смоли (0,015моль; Polymer Laboratories: 3417) в DCM (100мл) перемішували протягом 15хв при кімнатній температурі, потім додавали 2-аміно-4-хлор-бензолметанамін (0,01125моль) та отриману суміш перемішували протягом 3 годин. Після додавання метилізоціанатполістиролу (0,01125моль; Novabiochem: 01-64-0169), реакційну суміш перемішували протягом 4 годин, фільтрували та потім розчинник випарювали, одержуючи 1,43г (76%) проміжної сполуки 163.

б) Одержання N-[[4-хлор-2-[[6-гидрокси-7-метокси-4-хіназолініл]аміно]феніл]метил]-5-гексенаміду (проміжну сполуку 164)

Розчин проміжної сполуки 163 (0,0057моль) та проміжної сполуки 85 (0,0052моль) в 2-пропанолі (20мл) перемішували протягом 5 годин при 60°C та потім суміш охолоджували. Додавали 7 N NH<sub>3</sub> в метанолі (20мл) та реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Наприкінці розчинник випарювали, одержуючи 1,5г проміжної сполуки 164.

с) Одержання N-[[4-хлор-2-[[7-метокси-6-(4-пентенілокси)-4-хіназолініл]аміно]феніл]метил]-5-гексенаміду (проміжну сполуку 165)

Суміш проміжної сполуки 164 (0,0018моль) та карбонату цезію (0,0090моль) в DMF (20мл) перемішували протягом 15хв, потім додавали 5-бром-1-пентен (0,0021моль) та реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Додавали воду та DCM та шари відокремлювали. Органічний шар промивали 10% розчином лимонної кислоти та насиченим сольовим розчином, потім сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували та розчинник випарювали. Залишок (0,694 г) потім очищали за допомогою високоефективної рідинної хроматографії з оберненою фазою. Отримані фракції збирали та розчинник випарювали, одержуючи 0,270г проміжної сполуки 165.

Приклад А35

а) Одержання 1,1-диметил етилового ефіру [1-[[[4-хлор-2-нітрофеніл]метил]аміно]карбоніл]-3-бутеніл]-(S)карбамінової кислоти (проміжна сполука 166)

1-[бис(диметиламіно)метилен]-1Н-бензотриазолій, гесафторфосфат(1-),3-оксид

(0,0056моль) повільно додавали до розчину 2-[[[1,1-диметилетокси]карбоніл]аміно]-4-пентенової кислоти (0,0046моль), 4-хлор-2-нітро-бензолметанаміну (0,0056моль), 1-гідрокси-1Н-бензотриазолу (0,0056моль) та DIPEA (0,93мл) в DMF (25мл) та потім реакційну суміш перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Суміш розбавляли EtOAc (200мл) та потім промивали 10% водним розчином лимонної кислоти (50мл), водою (50мл), водним розчином NaHCO<sub>3</sub> (50мл) та насиченим сольовим розчином (50мл). Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтровували та розчинник випарювали, одержуючи 2,00г (100%) проміжної сполуки 166.

б) Одержання 1,1-диметилетилового ефіру [1-[[[2-аміно-4-хлорфеніл]метил]аміно]карбоніл]-3-бутеніл]-(S)карбамінової кислоти (проміжна сполука 167)

Суміш проміжної сполуки 166 (0,003моль) та дигідрату хлориду олова (II) (0,015моль) в етанолі (50мл) перемішували протягом 90хв при 60°C, потім реакційну суміш виливали у воду та екстрагували 3 рази толуолом. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтровували та розчинник випарювали (вакуум), одержуючи проміжну сполуку 167.

с) Одержання 1,1-диметилетилового ефіру [1-[[[4-хлор-2-[[6-гідрокси-7-метокси-4-хіназолініл]аміно]феніл]метил]аміно]карбоніл]-3-бутеніл]-(S)карбамінової кислоти (проміжна сполука 168)

Розчин проміжної сполуки 167 (0,003моль) та проміжної сполуки 85 (0,0025моль) в 2-пропанолі (150мл) перемішували протягом ночі при 55°C та потім суміш охолоджували. Додавали 7 N NH<sub>3</sub> в метанолі (50мл) та реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Наприкінці розчинник випарювали, одержуючи 2,17г проміжної сполуки 168.

д) Одержання 1,1-диметилетилового ефіру [1-[[[4-хлор-2-[[7-метокси-6-(4-пентенілокси)-4-хіназолініл]аміно]феніл]метил]аміно]карбоніл]-3-бутеніл]-(S)карбамінової кислоти (проміжна сполука 169)

Розчин проміжної сполуки 168 (0,0015моль) та карбонату цезію (0,0075моль) в DMF (30мл) перемішували протягом 15хв при кімнатній температурі, потім додавали 5-бром-1-пентен (0,0018моль) та реакційну суміш перемішували протягом 24 годин при кімнатній температурі. Додавали воду та DCM та шари відокремлювали. Органічний шар промивали 10% розчином лимонної кислоти та насиченим сольовим розчином, потім сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували та розчинник випарювали, одержуючи проміжну сполуку 169.

Приклад А36

а) Одержання ацетату 5-[2-(2-аміно-4-хлорфеніл)етокси]-1-пентанолу (складний ефір) (проміжна сполука 170)

Реакція (I): Суміш 2,6-бис(1,1-диметилетил)-піридину (0,012моль) та 4-хлор-2-нітро-бензолетанолу (0,01моль) в 1,2-дихлоретані (30мл) перемішували в атмосфері N<sub>2</sub> та при 0°C, потім додавали по краплях суміш ангідриду трифторметансульфонової кислоти (0,011моль) в 1,2-



дихлоретані (10мл) при 0°C та реакційну суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі з одержанням Суміші (I). Реакція (II): Розчин моноацетату 1,5-пентандіолу (0,011моль) в 1,2-дихлоретані (10мл) додавали по краплях до Суміші (I) та отриману суміш перемішували протягом 1 години при 65°C. Після охолодження додавали воду та суміш розподіляли між етанол/DCM. Органічний шар відокремлювали, сушили, відфільтровували та розчинник випарювали. Отриманий залишок очищали за допомогою колоночної флеш-хроматографії (елюент: DCM/CH<sub>3</sub>OH 100/0, 98/2). Отримані фракції збирали та розчинник випарювали з одержанням Суміші (II). Суміш Суміші (II) (0,0133моль) в THF (50мл) гідрогенізували 2 рази при 50°C з використанням Pt/C (1г), як каталізатору, в присутності розчину тіофену (1мл). Після поглинання H<sub>2</sub> (Зекв.) каталізатор відфільтровували та фільтрат випарювали. Отриманий залишок очищали на силікагелі на скляному фільтрі (елюент: гексан/EtOAc 80/20, 70/30). Отримані фракції збирали та розчинник випарювали, одержуючи 1,5г проміжної сполуки 170.

b) Одержання ацетату 4-[[2-[2-[[5-(ацетилокси)пентил]окси]етил]-5-хлорфеніл]аміно]-7-метокси-6-хіназолінолу (складний ефір) (проміжна сполука 171)

Суміш проміжної сполуки 170 (0,005моль) та проміжної сполуки 85 (0,005моль) в діоксані (20мл) піддавали взаємодії протягом 16 годин при 80°C та потім розчинник випарювали, одержуючи проміжну сполуку 171.

c) Одержання 4-[[5-хлор-2-[2-[[5-гідроксипентил]окси]етил]феніл]аміно]-7-метокси-6-хіназолінолу (проміжна сполука 172)

Суміш проміжної сполуки 171 (залишок) та карбонату калію (5г) в воді (50мл) та метанолі (50мл) перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, потім додавали воду та суміш екстрагували використовуючи DCM. Органічний шар промивали 2 рази водою, потім сушили, фільтрували та розчинник випарювали. Додавали толуол та розчинник знову випарювали, одержуючи 2г проміжної сполуки 172.

#### Приклад А37

a) Одержання 1,1-диметил етилового ефіру [3-(4-хлор-2-нітрофеніл)-2-пропініл]-карбамінової кислоти (проміжна сполука 173)

Суміш 1-бром-4-хлор-2-нітро-бензолу (0,15моль), дихлорбіс(трифенілфосфін)-паладію (0,0075моль) та йодиду міді (I) (0,0075моль) в триетиламіні (300мл) перемішували при 50 °C та додавали частинами 1,1-диметилетиловий ефір 2-пропініл-карбамінової кислоти (0,375моль), потім реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при 50°C та розчинник випарювали. Залишок поміщали у воду та суміш екстрагували, використовуючи EtOAc. Органічний шар відокремлювали, сушили, відфільтровували та розчинник випарювали. Залишок двічі очищали колоночною хроматографією (елюент: гексан/EtOAc 80/20). Отримані фракції збирали та розчинник випарювали. Отриманий залишок (31,8г) перемішували в гексані та потім отриманий осад відфільтровували та сушили,

одержуючи 31,5г (67,6%) проміжної сполуки 173.

b) Одержання 1,1-диметилетилового ефіру [3-(2-аміно-4-хлорфеніл)пропіл]-карбамінової кислоти (проміжна сполука 174)

Суміш проміжної сполуки 173 (0,04моль) в THF (200мл) гідрогенізували при 50°C з використанням Pt/C (3г), як каталізатору, в присутності розчину тіофену (1мл) (тим часом каталізатор змінювали 2 рази). Після поглинання H<sub>2</sub> (бекв.) каталізатор відфільтровували та фільтрат випарювали, одержуючи (66%) проміжної сполуки 174.

c) Одержання 1,1-диметилетилового ефіру [3-[2-[[6-(ацетилокси)-7-метокси-4-хіназолініл]аміно]-4-хлорфеніл]пропіл]-карбамінової кислоти (проміжна сполука 175)

Суміш проміжної сполуки 174 (0,04моль) та проміжної сполуки 85 (0,035моль) в ацетонітрилі (100мл) піддавали взаємодії протягом 3 годин при 75°C, а потім реакційну суміш охолоджували. Отриманий осад відфільтровували та сушили, одержуючи 12,2г (69,6%) проміжної сполуки 175.

d) Одержання етилового ефіру 4-[[4-[[5-хлор-2-[3-[[[1,1-диметилетокси]карбоніл]аміно]пропіл]феніл]аміно]-7-метокси-6-хіназолініл]окси]-бутанової кислоти (проміжна сполука 176)

Суміш проміжної сполуки 175 (0,00020моль) та карбонату калію (0,00072моль) у воді (1мл) та метанолі (1мл) перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі, а потім випарювали розчинник. Залишок поміщали у воду, потім суміш нейтралізували, використовуючи NaOAc та екстрагували, використовуючи DCM. Відокремлювали органічний шар, сушили, відфільтровували та випарювали розчинник, одержуючи 0,850г проміжної сполуки 176.

e) Одержання 4-[[4-[[2-(3-амінопропіл)-5-хлорфеніл]аміно]-7-метокси-6-хіназолініл]окси]-бутанової кислоти (проміжна сполука 177)

Суміш проміжної сполуки 176 (0,00035моль) в THF (10мл)/HCl 36% (2мл)/вода (3мл) піддавали взаємодії протягом 16 годин при кімнатній температурі, а потім розчинник випарювали. Отриманий залишок перемішували в ацетонітрилі, потім отриманий осад відфільтровували та сушили, одержуючи 0,200г проміжної сполуки 177.

#### Приклад А38

a) Одержання 1,1-диметилетилового ефіру [3-[4-хлор-2-[[6-гідрокси-7-метокси-4-хіназолініл]аміно]феніл]пропіл]-карбамінової кислоти (проміжна сполука 178)

Суміш солі хлористоводневої кислоти проміжної сполуки 175 (0,056моль) та карбонату калію (25г) у воді (250мл) та метанолі (200мл) перемішували протягом 6 годин при кімнатній температурі, а потім випарювали розчинник. Залишок поміщали в невелику кількість води, потім додавали NaOAc (25г) та суміш екстрагували DCM/CH<sub>3</sub>OH. Відокремлювали органічний шар, сушили, відфільтровували та випарювали розчинник. Отриманий залишок перемішували в DIPE та після фільтрації залишок на фільтрі сушили, одержуючи 23,5г (91,5%) проміжної сполуки 178.

б) Одержання 4-[[2-(3-амінопропіл)-5-хлорфеніл]аміно]-7-метокси-6-хіназолінолу. HCl (1:1) (проміжна сполука 179)

Суміш проміжної сполуки 178 (0,015моль) в метанолі (50мл) та HCl/2-пропанолі (10мл) перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі, а потім випарювали розчинник. Отриманий залишок перемішували в DIPE та після фільтрації залишок на фільтрі сушили, одержуючи 6,1г (94,6%) проміжної сполуки 179, виділеної у вигляді солі хлористоводневої кислоти.

с) Одержання N-[3-[4-хлор-2-[(6-гідрокси-7-метокси-4-хіназолініл)аміно]феніл]пропіл]-2-[(2-гідроксіетил)аміно]ацетаміду (проміжну сполуку 180)

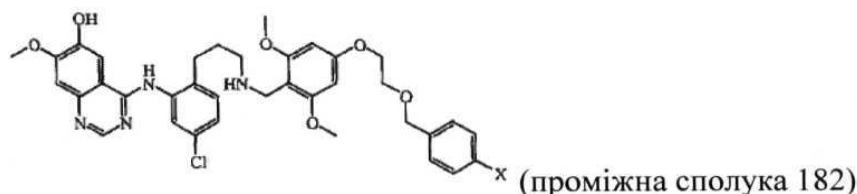
Проміжну сполуку 179 (0,02моль), DMF (100мл) та DIPEA (0,1моль) перемішували при 0-10°C, потім додавали по краплях суміш бром-ацетилхлориду (0,05моль) в DCM (10мл) та реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі з одержанням суміші (I). Суміш 2-аміно-етанолу (0,2моль) в DMF (20мл) додавали по краплях до суміші (I) та отриману суміш перемішували протягом 5 годин при 60°C. Розчинник випарювали та отриманий залишок очищали за допомогою вискоєфективної рідинної

хроматографії з оберненою фазою. Отримані фракції збирали та розчинник випарювали, одержуючи 10,7г проміжної сполуки 180.

d) Одержання 1,1-диметилетилового ефіру [2-[[3-[4-хлор-2-[(6-гідрокси-7-метокси-4-хіназолініл)аміно]феніл]пропіл]аміно]-2-оксоетил](2-гідроксіетил)-карбамінової кислоти (проміжна сполука 181)

Суміш проміжної сполуки 180 (0,0043моль) в DCM (50мл) та THF (50мл) перемішували та додавали біс(1,1-диметилетил) ефір дикарбонової кислоти (0,0046моль), потім реакційну суміш перемішували протягом 2 годин та розчинник випарювали. Залишок поміщали в невелику кількість води та суміш екстрагували, використовуючи DCM. Органічний шар відокремлювали та розчинник випарювали. Отриманий залишок поміщали в метанол та потім додавали CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>3</sub>. Суміш перемішували протягом 2 годин та розчинник випарювали. Залишок очищали на скляному фільтрі (елюент: DCM/CH<sub>3</sub>OH 90/10). Отримані фракції збирали та розчинник випарювали, одержуючи 0,500г проміжної сполуки 181.

Приклад A39  
Одержання



Суміш проміжної сполуки 179 (0,016моль) в DMF (80мл) перемішували та додавали DIPEA (0,040моль) з одержанням Розчину (\*). 2-(3,5-диметокси-4-формілфенокси)етоксиметилполістирол (0,00528моль, Novabiochem: 01-64-0261) поперечно промивали, використовуючи DCM, перемішували в DCM (120мл), потім додавали тетракіс(2-пропанолато) титан (0,016моль) та суміш перемішували. Додавали Розчин (\*) та отриману суміш перемішували протягом 2 годин. Після додавання NaBH(OAc)<sub>3</sub> (0,016моль) реакційну суміш перемішували протягом 16 годин та відфільтровували. Залишок на фільтрі промивали 2 рази, використовуючи DCM (100мл)/THF (100мл), 3 рази послідовно DCM (200мл) та метанолом (200мл) та наприкінці 3 рази DCM (200мл). Промитий залишок сушили протягом 16 годин при 50°C та збирали бажаний продукт, одержуючи 9,46г (77%) проміжної сполуки 182.

Приклад A40

а) Одержання N-[(2-аміно-4-хлорфеніл)метил]-N-метил-1,3-діоксолан-2-метанаміну (проміжну сполуку 183)

Розчин N-метил-1,3-діоксолан-2-метанаміну (0,020моль) та 4-хлор-2-нітро-бензальдегіду (0,010моль) в метанолі (200мл) гідрогенізували при 50°C протягом вихідних з використанням Pt/C (кат. кіл., завись в EtOAc), як каталізатору, в присутності розчину тіофену (кат. кіл., 4% в THF). Після

поглинання H<sub>2</sub> (4екв.) реакційну суміш фільтрували через дикаліт та розчинник випарювали. Залишок очищали за допомогою вискоєфективної рідинної хроматографії з оберненою фазою. Отримані фракції збирали та органічний компонент елюента випарювали. Осад відфільтровували з одержанням 0,7879г (31%) проміжної сполуки 183.

б) Одержання ацетату 4-[[5-хлор-2-[(1,3-діоксолан-2-ілметил)метиламіно]метил]феніл]аміно]-7-метокси-6-хіназолінолу (складний ефір) (проміжна сполука 184)

Розчин проміжної сполуки 85 (0,00156моль) та проміжної сполуки 183 (0,00156моль) в ацетонітрилі (15мл) перемішували протягом 3 годин при 80°C та потім реакційну суміш залишали на ніч для охолодження. Суміш перемішували протягом ще однієї години при 80°C та потім додавали 3 краплі крижаної оцтової кислоти. Отриману суміш перемішували при 80°C та знову додавали крижану оцтову кислоту (1мл). Після перемішування протягом ночі при 80°C суміш охолоджували до кімнатної температури та отриманий осад відфільтровували. Фільтрат випарювали та залишок сушили в вакуумній шафі, одержуючи проміжну сполуку 184 (використовували, як таку, на наступній стадії реакції).

с) Одержання 4-[[5-хлор-2-[[1,3-діоксолан-2-ілметил]метиламіно]метил]феніл]аміно]-7-метокси-6-хіназолінолу (проміжна сполука 185)

Розчин проміжної сполуки 184 (0,00156моль) в  $\text{NH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$  (дост. кіл.) перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі та потім реакційну суміш фільтрували з одержанням залишку на фільтрі та фільтрату. Фільтрат розтирали з ацетонітрилом та потім збирали бажаний продукт, одержуючи 0,1350г проміжної сполуки 185.

д) Одержання 1,1-диметил етилового ефіру [3-[[4-[[5-хлор-2-[[1,3-діоксолан-2-ілметил]метиламіно]метил]феніл]аміно]-7-метокси-6-хіназолініл]оксипропіл]-карбаїнової кислоти (проміжна сполука 186)

Карбонат цезію (0,00464моль) додавали до розчину проміжної сполуки 185 (0,00093моль) в DMF (9мл) та суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Додавали 1,1-диметилетилловий ефір (3-бромпропіл)-карбаїнової кислоти (0,00093моль) та реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, потім розчинник випарювали та залишок розчиняли в DCM. Цей розчин фільтрували через дикаліт та фільтрат випарювали насухо, одержуючи проміжну сполуку 186 (використовували, як таку, на наступній стадії реакції).

#### Приклад A41

а) Одержання 4-хлор-N-метил-2-нітро-N-2-пропеніл-бензолметанаміну (проміжна сполука 187)

Розчин 4-хлор-2-нітро-бензальдегіду (0,010моль) та N-метил-2-пропен-1-аміну (0,010моль) в DCM (дост. кіл.) перемішували протягом 15 годин при кімнатній температурі, потім додавали  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (0,011моль) та реакційну суміш перемішували протягом 3,5 годин при кімнатній температурі. Додавали додаткову кількість  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (0,002моль) та суміш фільтрували на силікагелі (елюент: DCM). Другу фракцію повторно очищали колоночною хроматографією на силікагелі та поєднували з попередньо отриманою 1-ю фракцією, та потім розчинник випарювали, одержуючи 2,0689г (86%) проміжної сполуки 187.

б) Одержання 2-аміно-4-хлор-N-метил-N-2-пропеніл-бензолметанаміну (проміжна сполука 188)

Дигідрат хлориду олова (II) (0,043моль) додавали до розчину проміжної сполуки 187 (0,0086моль) в етанолі (40мл) та після перемішування реакційну суміш нагрівали протягом 90хв при 50°C. Додавали насичений водний розчин  $\text{NaHCO}_3$  з наступним додаванням DCM, потім шари відокремлювали та відділений органічний шар фільтрували. Водний шар екстрагували 3 рази, використовуючи DCM, та відділений органічний шар знову фільтрували. Залишок на фільтрі промивали 3 рази, використовуючи DCM, та органічний шар фільтрату відокремлювали, потім сушили, фільтрували та розчинник випарювали, одержуючи 1,3772г (76%) проміжної сполуки 188.

с) Одержання ацетату 4-[[5-хлор-2-[[метил-2-пропеніламіно]метил]феніл]аміно]-7-метокси-6-хіназолінолу (складний ефір) (проміжна сполука 189)

Проміжну сполуку 85 (0,0016моль) додавали до розчину проміжної сполуки 188 (0,0016моль) в 2-пропанолі (20мл), потім реакційну суміш перемішували протягом 3 годин при 80°C та збирали бажаний продукт, одержуючи проміжну сполуку 189.

д) Одержання 4-[[5-хлор-2-[[метил-2-пропеніламіно]метил]феніл]аміно]-7-метокси-6-хіназолінолу (проміжна сполука 190)

Розчин проміжної сполуки 189 (0,0016моль) в  $\text{NH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$  (10мл) струшували протягом 1 години та потім розчинник випарювали насухо, одержуючи проміжну сполуку 190.

е) Одержання 6-(3-бутенілокси)-N-[5-хлор-2-[[метил-2-пропеніламіно]метил]феніл]-7-метокси-4-хіназолінаміну (проміжна сполука 191)

Суміш проміжної сполуки 190 (0,00042моль), 4-бром-1-бутену (0,0005моль) та карбонату цезію (дост. кіл.) в DMF (дост. кіл.) перемішували протягом ночі при кімнатній температурі та потім розчинник випарювали. Сухий залишок розчиняли в DCM та отриманий розчин фільтрували через дикаліт, потім збирали бажаний продукт, одержуючи проміжну сполуку 191.

#### Приклад A42

а) Одержання 2-[2-(4-хлор-2-нітрофеніл)етил]-1H-ізоіндол-1,3(2H)-діону (проміжна сполука 192)

Суміш 4-хлор-1-(2-хлоретил)-2-нітро-бензолу (0,37моль) та 1H-ізоіндол-1,3(2H)-діону, солі калію (0,55моль) в DMF (1000мл) піддавали взаємодії протягом 2 годин при 90°C, потім реакційну суміш охолоджували та виливали в крижану воду. Отриману суміш перемішували протягом 30хв при кімнатній температурі та осад відфільтровували. Залишок на фільтрі розчиняли в DCM з  $\text{MgSO}_4$  та після фільтрування фільтрат випарювали. Вихід: 118г (96%) проміжної сполуки 192.

б) Одержання 4-хлор-2-нітро-бензолетанаміну (проміжна сполука 193)

Моногідрат підразину (2,0моль) повільно додавали по краплях до суміші проміжної сполуки 192 (0,37моль) в метанолі (1000мл) та потім реакційну суміш піддавали взаємодії протягом 6 годин при 55°C. Після фільтрації фільтрат випарювали та до отриманого залишку додавали воду. Суміш екстрагували 3 рази толуолом, потім органічний шар відокремлювали, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували та розчинник випарювали, одержуючи 61,5г проміжної сполуки 193.

с) Одержання 2-аміно-4-хлор-бензолетанаміну (проміжна сполука 194) Суміш проміжної сполуки 193 (0,225моль) в THF (500мл) гідрогенізували з використанням Pt/C 5% (5г), як каталізатору, в присутності розчину тіофену (5мл). Після поглинання  $\text{H}_2$  (Зекв.) каталізатор відфільтровували та фільтрат випарювали. Отриманий залишок розчиняли в толуолі та 1 N розчині HCl (600мл), потім розчин перемішували протягом 1 години при 60°C та після охолодження додавали гідроксид натрію до pH: 9. Органічний шар відокремлювали та водний шар екстрагували 2 рази толуолом. Органічні шари поєднували, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), відфільтровували та розчинник випарювали, одержуючи 30г проміжної сполуки 194.

d) Одержання 1,1-диметилетилового ефіру [2-[[2-(2-аміно-4-хлорфеніл)етил]аміно]-1-метил-2-оксоетил]-(S)карбамінової кислоти (проміжна сполука 195)

Суміш N-[[1,1-диметилетокси]карбоніл]-L-аланіну (0,0015моль) та PL-DCC смоли (0,0030моль; Polymer Laboratories, Part No 3417) у DCM (20мл) перемішували протягом 30хв при кімнатній температурі. Додавали суміш 1-[біс(диметиламіно)метилен]-1Н-бензотриазолій, гексафторфосфат(1-),3-оксиду (0,0015моль) в невеликій кількості DMF (5мл). Додавали суміш проміжної сполуки 194 (0,00225моль) в DCM (2мл) та реакційну суміш перемішували протягом 5 годин, потім додавали метилізоціанатполістирол (0,00225моль; NovaBiochem, No 01-64-0169) та додатково додавали бікарбонат (полістирилметил)триметиламонію (0,00450моль; NovaBiochem, No 01-64-0419). Через 15 годин реакційну суміш фільтрували та розчинник випарювали, одержуючи проміжну сполуку 195.

е) Одержання 1,1-диметилетилового ефіру [2-[[2-[4-хлор-2-[[6-гідрокси-7-метокси-4-хіназолініл]аміно]феніл]етил]аміно]-1-метил-2-оксоетил]-(S)карбамінової кислоти (проміжна сполука 196)

Розчин проміжної сполуки 195 (0,00110моль) та проміжної сполуки 85 (0,00100моль) в 2-пропанолі (20мл) перемішували протягом 5 годин при 50°C, потім суміш охолоджували та додавали NH<sub>3</sub>, 7 N в метанолі (10мл). Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі та розчинник випарювали, одержуючи проміжну сполуку 196.

ф) Одержання [[4-[[2-[2-[[2-аміно-1-оксопропіл]аміно]етил]-5-хлорфеніл]аміно]-7-метокси-6-хіназолініл]окси]-(S)оцтової кислоти. HCl (1:1) (проміжна сполука 197)

Стадія I «алкілювання хлорацетатом»: Розчин проміжної сполуки 196 (0,001моль), метилового ефіру хлороцтової кислоти (0,002моль) та карбонату калію (0,003моль) в сухому ацетонітрилі (20мл) перемішували протягом 3 годин при 75°C, потім додавали воду (2мл) та DCM (10мл) та реакційну суміш перемішували протягом 5хв при кімнатній температурі. Суміш фільтрували через картриджі Isolute HM-N з наступним елюванням з використанням DCM та потім розчинник випарювали з одержанням залишку (I). Стадія II «зняття захисту»: Розчин залишку (I) в концентрованій HCl (2,5мл), воді (2,5мл) та діоксані (5,0мл) перемішували протягом 24 годин при 60°C та потім розчинник випарювали одержуючи проміжну сполуку 197, виділену у вигляді солі хлористоводневої кислоти (1:1).

#### Приклад A43

а) Одержання 1,1-диметилетилового ефіру [4-[[[4-хлор-2-нітрофеніл]метил]аміно]-4-оксобутил]-карбамінової кислоти (проміжна сполука 198)

N'-(етилкарбонімідоіл)-N,N-диметил-1,3-пропандіамін (0,0049моль) додавали частинами до суміші 4-[[[1,1-диметилетокси]карбоніл]аміно]-бутанової кислоти (0,0049моль), 4-хлор-2-нітробензолметанаміну (0,0041моль) та DIPEA (0,0049моль) в DMF (30мл) при кімнатній темпера-

турі та потім реакційну суміш перемішували 3 години при кімнатній температурі. Суміш розбавляли EtOAc (15мл), промивали 10% водним розчином лимонної кислоти, водою, водним розчином NaHCO<sub>3</sub> та потім сольовим розчином. Органічний шар відокремлювали сушили, відфільтровували та розчинник випарювали, одержуючи 1,225г проміжної сполуки 198.

б) Одержання 1,1-диметилетилового ефіру [4-[[[2-аміно-4-хлорфеніл]метил]аміно]-4-оксобутил]-карбамінової кислоти (проміжна сполука 199)

Суміш проміжної сполуки 198 (0,003моль) в THF (25мл) та метанолу (25мл) гідрогенізували при 50°C, використовуючи Pt/C 5% (0,5г), як катализатор, і присутності розчину тіофену (0,5мл). Після поглинання H<sub>2</sub> (3екв.) катализатор відфільтровували та фільтрат випарювали, одержуючи проміжну сполуку 199.

с) Одержання 1,1-диметилетилового ефіру [4-[[[4-хлор-2-[[6-гідрокси-7-метокси-4-хіназолініл]аміно]феніл]метил]аміно]-4-оксобутил]-карбамінової кислоти (проміжна сполука 120)

Розчин проміжної сполуки 199 (0,0033моль) та проміжної сполуки 85 (0,00275моль) в 2-пропанолі (100мл) перемішували протягом 3 годин при 50°C та після охолодження додавали NH<sub>3</sub>, 7 N в метанолі (50мл). Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин та потім розчинник випарювали, одержуючи проміжну сполуку 120.

д) Одержання метилового ефіру [[4-[[[5-хлор-2-[[[4-[[[1,1-диметилетокси]карбоніл]аміно]-1-оксобутил]аміно]метил]феніл]аміно]-7-метокси-6-хіназолініл]окси]-оцтової кислоти (проміжна сполука 121)

Суміш проміжної сполуки 120 (0,001моль), карбонату калію (0,003моль) та метилового ефіру хлороцтової кислоти (0,003моль) в ацетонітрилі (10мл) перемішували протягом 3 годин при 75°C, потім реакційну суміш фільтрували на силікагелі та залишок на фільтрі промивали 2-пропаном. Наприкінці фільтрат випарювали протягом ночі під вакуумом, одержуючи проміжну сполуку 121.

е) Одержання [[4-[[[2-[[[4-аміно-1-оксобутил]аміно]метил]-5-хлорфеніл]аміно]-7-метокси-6-хіназолініл]окси]-оцтової кислоти (проміжна сполука 122)

Розчин проміжної сполуки 121 (0,001моль) в концентрованій HCl (3мл), THF (6мл) та воді (3мл) перемішували протягом 24 годин при 60°C та потім розчинник випарювали, одержуючи проміжну сполуку 122.

#### В. Одержання сполук

##### Приклад В1

Одержання 10,11,12,13-тетрагідро-20-метокси-15-метил-4,6-етанділіден-19Н-піримідо[4,5-b][6,13,1]бензодіоксаазацикло-пентадецин-8(9H)-ону (сполука 1)

Розчин проміжної сполуки 5 (0,00008моль), N'-(етилкарбонімідоіл)-N,N-диметил-1,3-пропандіаміну (0,00024моль) та DMC (5мл) перемішували при кімнатній температурі та потім додавали моногідроксид N'-(етилкарбонімідоіл)-N,N-диметил-1,3-пропандіаміну (0,00008моль). Реакційну суміш перемішували протягом вихідних при кімнатній температурі. Реакцію завершували

та суміш промивали 2 рази  $\text{H}_2\text{O}$ . Органічний шар відокремлювали, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), відфільтровували та розчинник випарювали. Залишок очищали за допомогою високоефективної рідинної хроматографії на ОФ-18 (Нормальна фаза). Отримані фракції збирали, розчинник випарювали та залишок сушили (вак.) при  $65^\circ\text{C}$ , одержуючи 0,009 сполуки 1.

#### Приклад В2

Одержання 15-хлор-8,9,10,11,12,13-гексагідро-20-метокси-4,6-етанділіден-19Н-піримідо[4,5-b][6,13,1]бензодіоксаазацикло-пентадецину (сполука 2)

Розчин проміжної сполуки 9 (0,0024моль) та трифенілфосфіну (0,036моль) в сухому THF (100мл) перемішували при кімнатній температурі та потім додавали по краплях розчин біс(1-метилетил)діазендикарбоксилату (0,0036моль) в THF (10мл). Реакційну суміш перемішували протягом 6 годин та додавали додаткову кількість біс(1-метилетил)діазендикарбоксилату (0,35мл) в THF (10мл). Суміш перемішували протягом ночі та концентрували. Залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі (елюент:  $\text{DCM}/\text{CH}_3\text{OH}/\text{THF}$  90/5/5). Отримані фракції збирали та додатково очищали за допомогою високоефективної рідинної хроматографії з оберненою фазою. Отримані фракції збирали та концентрували. Водний концентрат фільтрували, та твердий залишок промивали та сушили (вак.) при  $65^\circ\text{C}$ , одержуючи 0,065г сполуки 2, точка плавлення  $255,5-260,2^\circ\text{C}$ .

#### Приклад В3

Одержання 17-хлор-8,9,10,11,12,13-гексагідро-20-метокси-4,6-етанділіден-19Н-піримідо[4,5-b][6,13,1]бензодіоксаазацикло-пентадецину (сполука 3)

Розчин проміжної сполуки 13 (0,0012моль) та трибутилфосфіну (0,0018моль) в THF (сухому) (50мл) перемішували в атмосфері  $\text{N}_2$  при кімнатній температурі та потім додавали по краплях суміш 1,1'-(азодикарбоніл)біс-піперидину (0,0018моль) в THF (сухий) (10мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі та додавали додаткову кількість трибутилфосфіну (0,30мл). Суміш перемішували протягом ще 4 годин та розчинник випарювали. Залишок очищали за допомогою високоефективної рідинної хроматографії з оберненою фазою та отримані фракції збирали та концентрували, водний концентрат фільтрували, та твердий залишок промивали та сушили (вак.) при  $65^\circ\text{C}$ , одержуючи 0,040г сполуки 3, точка плавлення  $241,5-242,7^\circ\text{C}$ .

#### Приклад В4

Одержання 16-хлор-9,10,11,12-тетрагідро-19-метокси-4,6-етанділіден-8Н, 18Н-піримідо[4,5-b][6,12,1]бензо-діоксаазациклотетрадецину (сполука 4)

Розчин проміжної сполуки 17 (0,001моль) та трибутилфосфіну (0,0012моль) в THF (40мл) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері  $\text{N}_2$  та потім додавали по краплях розчин 1,1'-(азодикарбоніл)біс-піперидину (0,0012моль) в THF (10мл). Реакційну суміш перемішували протягом 4 годин та потім додавали додаткову кількість трибутилфосфіну (1мл) та 1,1'-(азодикарбоніл)біс-

піперидину (1г). Отриману суміш перемішували протягом ночі та розчинник концентрували під зниженим тиском. Залишок очищали за допомогою високоефективної рідинної хроматографії з оберненою фазою. Отримані фракції збирали та органічний розчинник випарювали. Отриманий осад фільтрували, промивали та сушили (вакуум) при  $65^\circ\text{C}$ , одержуючи 0,065г сполуки 4, точка плавлення  $213,5-221,2^\circ\text{C}$ .

#### Приклад В5

Одержання 8,9,10,11,12,13-гексагідро-20-метокси-4,6-етанділіден-19Н-піримідо[4,5-b][6,13,1]бензодіоксаазацикло-пентадецину (сполука 5)

Розчин проміжної сполуки 21 (0,0013моль) та трибутилфосфіну (0,002моль) в THF (50мл) перемішували при кімнатній температурі та потім додавали розчин 1,1'-(азодикарбоніл)біс-піперидину (0,002моль) в THF (5мл). Після додавання реакційну суміш перемішували протягом 6 годин та реакцію завершували. Розчинник випарювали та залишок очищали високоефективною рідинною хроматографією з оберненою фазою. Отримані фракції збирали та органічний розчинник випарювали. Водний концентрат фільтрували та твердий залишок промивали та сушили (вак.) при  $65^\circ\text{C}$ , одержуючи 0,100г сполуки 5, точка плавлення  $243,3-251,2^\circ\text{C}$ .

#### Приклад В6

Одержання 17-бром-8,9,10,11,12,13-гексагідро-20-метокси-4,6-етанділіден-19Н-піримідо[4,5-b][6,13,1]бензодіоксаазацикло-пентадецину (сполука 6)

Розчин проміжної сполуки 25 (0,00079моль) та трибутилфосфіну (0,00316моль) в сухому THF (50мл) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері  $\text{N}_2$ , потім додавали розчин 1,1'-(азодикарбоніл)біс-піперидину (0,00316моль) в сухому THF (10мл) та реакційну суміш перемішували протягом 12 годин при кімнатній температурі в атмосфері  $\text{N}_2$ . Розчинник випарювали, залишок перемішували в DIPE та суміш фільтрували. Фільтрат та залишок поєднували та очищали високоефективною рідинною хроматографією з оберненою фазою. Отримані фракції збирали та концентрували, одержуючи 0,180г (51%) сполуки 6, точка плавлення  $228,6-234,8^\circ\text{C}$ .

#### Приклад В7

Одержання 18-хлор-9,10,11,12,13,14-гексагідро-21-метокси-4,6-етанділіден-8Н,20Н-піримідо[4,5-b][6,14,1]бензодіоксаазациклогексадецину (сполука 7)

Трибутилфосфін (0,0017моль) та 1,1'-(азодикарбоніл)біс-піперидин (0,0017моль) додавали при кімнатній температурі до розчину проміжної сполуки 29 (0,0012моль) в THF (80мл) та реакційну суміш перемішували протягом 2 годин. Розчинник випарювали під зниженим тиском та залишок перемішували в киплячому DIPE/ $\text{CH}_3\text{CN}$  (20мл/5мл). Цю суміш фільтрували, твердий залишок промивали, використовуючи  $\text{CH}_3\text{CN}$  та очищали високоефективною рідинною хроматографією з оберненою фазою. Отримані фракції збирали та органічний розчинник випарювали. Водний концентрат фільтрували та твердий зали-

шок промивали та сушили (вак.) при 65°C, одержуючи 0,145г (30%) сполуки 7, точка плавлення 240,6-243,7°C.

#### Приклад B8

Одержання 19-хлор-8,9,10,11,12,13,14,15-октагідро-22-метокси-4,6-етанділіден-21Н-піримідо[4,5-*b*][6,15,1]бензодіоксаазацикло-гептадецину (сполука 8)

Розчин проміжної сполуки 33 (0,0045моль) в THF (200мл) перемішували при кімнатній температурі та додавали трибутилфосфін (0,0047моль), потім 1,1'-(азодикарбоніл)біс-піперидин (0,0047моль). Реакційну суміш перемішували протягом 4 годин та розчинник випарювали до 2/3 вихідного об'єму. Суміш фільтрували та залишок промивали невеликою кількістю THF. Фільтрат концентрували та цей залишок суспендували в H<sub>2</sub>O та перемішували. Отриманий осад збирали фільтруванням, промивали водою та обробляли киплячим 2-пропанолом. Суміш охолоджували та фільтрували, твердий залишок промивали 2-пропанолом та DIPE та сушили (вак.) при 60°C, одержуючи 1,4г (74%) сполуки 8, точка плавлення 147,7-151,1°C.

#### Приклад B9

Одержання 20-хлор-9,10,11,12,13,14,15,16-октагідро-23-метокси-4,6-етанділіден-8Н,22Н-піримідо[4,5-*b*][6,16,1]бензодіоксаазациклооктадецину (сполука 9)

Розчин проміжної сполуки 37 (0,0022моль) в THF (100мл) перемішували при кімнатній температурі та додавали трибутилфосфін (0,0023моль), потім 1,1'-(азодикарбоніл)біс-піперидин (0,0023моль). Реакційну суміш перемішували протягом 4 годин та розчинник випарювали до 2/3 вихідного об'єму. Осад фільтрували та промивали невеликою кількістю THF. Фільтрат концентрували та залишок перемішували в H<sub>2</sub>O. Отриманий осад збирали фільтруванням, промивали водою та обробляли киплячим 2-пропанолом. Суміш охолоджували та фільтрували, потім твердий залишок промивали 2-пропанолом та DIPE та сушили (вак.) при 60°C, одержуючи 0,6г (63%) сполуки 9, точка плавлення 177,4-183,8°C.

#### Приклад B10

а) Одержання метилового ефіру 8,9,10,11,12,13-гексагідро-20-метокси-4,6-етанділіден-19Н-піримідо[4,5-*b*][6,13,1]бензодіоксаазацикло-пентадецин-17-карбонової кислоти (сполука 10)

Суміш сполуки 6 (0,0005моль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,022г), 1,3-пропандіілбіс[дифеніл-фосфін] (0,088г) та ацетату калію (0,100г) в метанолі (дост. кіл.; сухий) піддавали взаємодії в атмосфері СО-газ (30атм) протягом 16 годин при 125°C. Розчинник випарювали. Залишок поміщали у воду та цю суміш екстрагували, використовуючи DCM. Відділений органічний шар сушили, фільтрували та розчинник випарювали. Залишок очищали за допомогою ВЕРХ на Х-Терра (градієнт елювання з елюентом: CH<sub>3</sub>CN/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OAc). Отримані фракції збирали та розчинник випарювали. Залишок поміщали у воду, підлужували, використовуючи K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, потім екстрагували використовуючи DCM. Відділений органічний шар сушили, фільтру-

вали та розчинник випарювали, одержуючи 0,057г сполуки 10.

б) Одержання 8,9,10,11,12,13-гексагідро-20-метокси-4,6-етанділіден-19Н-піримідо[4,5-*b*][6,13,1]бензодіоксаазацикло-пентадецин-17-карбонової кислоти (сполука 11)

Суміш сполуки 10 (0,0002моль) в THF (3мл), метанолі (3мл), NaOH 1 N (1мл) та H<sub>2</sub>O (2мл) перемішували при 50°C протягом 3 годин. Розчинник випарювали. Додавали воду (2мл). Додавали HCl (1 N, 1мл) та суміш перемішували протягом деякого часу. Осад відфільтровували, промивали водою, потім знову відфільтровували та перемішували в THF, потім відфільтровували та сушили, одержуючи 0,036г сполуки 11.

#### Приклад B11

Одержання 1-[(8,9,10,11,12,13-гексагідро-20-метокси-4,6-етанділіден-19Н-піримідо[4,5-*b*][6,13,1]бензодіоксаазациклопентадецин-17-іл)карбоніл]-піролідину (сполука 12)

Суміш сполуки 6 (0,0004моль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,011г), 1,3-пропандіілбіс[дифеніл-фосфін] (0,044г) та піролідину (0,100г) в THF (дост. кіл., сухий) піддавали взаємодії в атмосфері газоподібного СО (30атм) протягом 16 годин при 125°C. Розчинник випарювали. Залишок поміщали у воду та цю суміш екстрагували, використовуючи DCM. Відділений органічний шар сушили, фільтрували та розчинник випарювали. Залишок очищали за допомогою ВЕРХ на Х-Терра (градієнт елювання з елюентом: CH<sub>3</sub>CN/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OAc). Отримані фракції збирали та розчинник випарювали. Залишок поміщали у воду, підлужували K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, потім екстрагували, використовуючи DCM. Відділений органічний шар сушили, фільтрували та розчинник випарювали, одержуючи 0,051г сполуки 12.

#### Приклад B12

Одержання 8,9,10,11,12,13-гексагідро-20-метокси-4,6-етанділіден-19Н-піримідо[4,5-*b*][6,13,1]бензодіоксаазацикло-пентадецин-17-карбонітрилу (сполука 13)

Суміш сполуки 6 (0,0002моль), трис[μ-[(1,2-η:4,5-η)-(1E,4E)-1,5-дифеніл-1,4-пентадієн-3-он]]дипаладію, (0,011г), 1,1'-біс(дифенілфосфіно)-фероцену (0,013 г), Zn (0,005г) та Zn(CN)<sub>2</sub> (0,045г) в (2-оксо-1-піролідиніл)-метилі (2мл) піддавали взаємодії в мікрохвильовому діапазоні протягом 30хв при 150°C. Додавали воду (4мл) та цю суміш екстрагували три рази етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали водою (2 х), сушили, фільтрували та розчинник випарювали. Залишок очищали за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою на Х-Терра (градієнт елювання з елюентом: CH<sub>3</sub>CN/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OAc). Отримані фракції збирали та розчинник випарювали. Залишок поміщали у воду, потім підлужували K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Цю суміш екстрагували, використовуючи DCM. Відділений органічний шар сушили, фільтрували та розчинник випарювали, одержуючи 0,063г (81%) сполуки 13.

#### Приклад B13

Одержання 4-[(8,9,10,11,12,13-гексагідро-20-метокси-4,6-етанділіден-19Н-піримідо[4,5-*b*][6,13,1]бензодіоксаазациклопентадецин-17-іл)карбоніл]-морфоліну (сполука 14)

Суміш сполуки 6 (0,0002моль),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0,022г), 1,3-пропандіілбіс[дифеніл-фосфін] (0,088г) та морфоліну (0,200г) в THF (дост. кіл., сухий) піддавали взаємодії в атмосфері газоподібного CO (30атм) протягом 24 годин при 125°C. Розчинник випарювали. Залишок поміщали у воду та цю суміш екстрагували, використовуючи DCM. Відділений органічний шар сушили, фільтрували та розчинник випарювали. Залишок очищали за допомогою ВЕРХ на X-Terra (градієнт елюювання з елюентом:  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OAc}$ ). Отримані фракції збирали та розчинник випарювали. Залишок поміщали у воду, підлужували  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , потім екстрагували DCM. Відділений органічний шар сушили, фільтрували та розчинник випарювали, одержуючи 0,005г сполуки 14.

#### Приклад В14

а) Одержання 17-бром-8,9,10,11,12,13-гексагідро-20-(фенілметокси)4,6-етанділіден-19Н-піримідо[4,5-*b*][6,13,1]бензодіоксаазациклопентадецину (сполука 15)

Розчин проміжної сполуки 47 (0,0026моль) в THF (140мл) перемішували при кімнатній температурі, додавали трибутилфосфін (0,0035моль) та потім ADDP (0,0035моль). Реакційну суміш перемішували протягом 6 годин та додавали додаткову кількість ADDP (0,0035моль) та трибутилфосфіну (0,0035моль). Отриману суміш перемішували протягом 12 годин. Осад, що утворився, видаляли та розчинник випарювали під зниженим тиском. Залишок розчиняли в THF (100мл) з молекулярними ситами. Додавали додаткову кількість ADDP (0,0035моль) та трибутилфосфіну (0,0035моль) та суміш перемішували протягом 2 годин. Отриманий осад відфільтровували та розчинник випарювали під зниженим тиском. Залишок фільтрували на силікагелі (елюент:  $\text{DCM}/\text{CH}_3\text{OH}$  98/2). Отримані фракції збирали та розчинник випарювали, одержуючи 0,600г сполуки 15.

б) Одержання 17-бром-8,9,10,11,12,13-гексагідро-4,6-етанділіден-19Н-піримідо[4,5-*b*][6,13,1]бензодіоксаазациклопентадецин-20-олу (сполука 16)

Розчин сполуки 15 (0,0006моль) та (метилтіо)-бензолу (0,006моль) в трифтороцтовій кислоті (6мл) перемішували протягом 3 діб при кімнатній температурі та потім розчинник випарювали. Залишок гасили  $\text{H}_2\text{O}$  та водний шар екстрагували, використовуючи DCM. Осад між двома шарами відфільтровували, промивали та сушили (вакуум) при 60°C, одержуючи сполуку 16.

#### Приклад В15

Одержання 17-бром-8,9,10,11,12,13-гексагідро-20-[3-(4-морфолініл)пропокс]-4,6-етанділіден-19Н-піримідо[4,5-*b*][6,13,1]бензодіоксаазациклопентадецин-оцтової кислоти (сполука 17).

Суміш сполуки 16 (0,000065моль) та  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,00013моль) в DMA (2мл) перемішували при 60°C протягом 30хв, потім додавали 4-(3-хлор-пропіл)-морфолін (0,000065моль) та реакційну суміш перемішували протягом 1 доби при 60°C. Додавали додаткову кількість 4-(3-хлор-пропіл)-морфоліну (0,000065моль) та суміш перемішували протягом 1 доби. Після того, як вихідні речовини

були використані, суміш очищали за допомогою вискоєфективної рідинної хроматографії з оберненою фазою. Отримані фракції збирали та органічний розчинник випарювали. Водний концентрат екстрагували, використовуючи  $\text{DCM}/\text{CH}_3\text{OH}$  (98/2) та органічний шар сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували, потім розчинник випарювали, одержуючи 0,004г сполуки 17.

#### Приклад В16

а) Одержання 17-бром-8,9,10,11,12,13-гексагідро-4,6-етанділіден-19Н-піримідо[4,5-*b*][6,13,1]бензодіоксаазациклопентадецину (сполука 18)

Розчин проміжної сполуки 49 (0,0012моль) в THF (50мл) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері  $\text{N}_2$  та додавали трибутилфосфін (0,0017моль), потім додавали 1,1'-(азодикарбоніл)біс-піперидин (0,0017моль) та реакційну суміш перемішували протягом 1 години. Розчинник випарювали до 1/3 вихідного об'єму та осад, що утворився, відфільтровували, потім промивали. Фільтрат випарювали та залишок гасили  $\text{H}_2\text{O}$ . Суміш підкисляли, використовуючи  $\text{HCl}$  (1 N) та екстрагували, використовуючи  $\text{DCM}/\text{CH}_3\text{OH}$  (99/1). Органічний шар сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували та розчинник випарювали. Залишок очищали за допомогою колоночної флеш-хроматографії (елюент:  $\text{DCM}/\text{CH}_3\text{OH}$  99/1). Отримані фракції збирали та розчинник випарювали. Залишок перемішували в киплячому 2-пропанолі, потім отриманий осад відфільтровували, промивали 2-пропанолом та DIPE та сушили (вакуум) при 60°C, одержуючи 0,111г сполуки 18.

#### Приклад В17

а) Одержання 1,1-диметилетилового ефіру 17-бром-9,10,11,12,14,19-гексагідро-20-метокси-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-*b*][6,1,12]бензоксадіазациклопентадецин-13(8Н)-карбонової кислоти (сполука 19)

Розчин проміжної сполуки 55 (0,0021моль) в THF (сухий) (120мл) перемішували при кімнатній температурі та додавали трибутилфосфін (0,0032моль), потім додавали 1,1'-(азодикарбоніл)біс-піперидин (0,0032моль) та реакційну суміш перемішували протягом 3 годин. Розчинник випарювали до 1/3 вихідного об'єму. Отриманий осад відфільтровували та промивали. Фільтрат випарювали та використовували, як такий, на наступній стадії реакції. Частину залишку (0,200г) очищали за допомогою вискоєфективної рідинної хроматографії з оберненою фазою. Отримані фракції збирали та органічний розчинник випарювали. Водний концентрат екстрагували, використовуючи DCM та органічний шар сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), відфільтровували, потім розчинник випарювали, одержуючи 0,005г сполуки 19.

б) Одержання 17-бром-8,9,10,11,12,13,14,19-октагідро-20-метокси-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-*b*][6,1,1,12]бензоксадіазациклопентадецину (сполука 20)

Розчин сполуки 19 (0,00092моль) в моно(трифторацетаті) (20мл) перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі, потім розчинник випарювали під зниженим тиском та випарювали разом з толуолом. Залишок перемішували в

киплячому 2-пропанолі, потім отриманий осад відфільтровували, промивали та сушили. Фільтрат випарювали та залишок очищали за допомогою високоефективної рідинної хроматографії з оберненою фазою. Отримані фракції збирали та органічний розчинник випарювали. Водний концентрат відфільтровували, промивали та сушили (вак.) при 70°C, одержуючи 0,040г (5%) сполуки 20.

#### Приклад В18

а) Одержання 17-бром-8,9,10,11,12,13,14,19-октагідро-20-метокси-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-b][6,1]бензоксаазаціклопентадецину (сполука 21)

Розчин проміжної сполуки 60 (0,0011моль) в сухому THF (50мл) перемішували при кімнатній температурі та додавали трибутилфосфін (0,0016моль), потім додавали 1,1'-(азодикарбоніл)біс-піперидин (0,0016моль) та реакційну суміш перемішували протягом 4 годин. Розчинник випарювали до 1/3 вихідного об'єму. Отриманий осад відфільтровували та промивали. Фільтрат випарювали та залишок очищали за допомогою високоефективної рідинної хроматографії з оберненою фазою. Отримані фракції збирали та органічний розчинник випарювали. Водний концентрат відфільтровували, промивали H<sub>2</sub>O та сушили (вак.) при 65°C, одержуючи 0,037г (7,5%) сполуки 21.

#### Приклад В19

а) Одержання 17-бром-8,9,10,11,12,13,14,19-октагідро-20-метокси-13-метил-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-b][6,1,12]бензоксадіазаціклопентадецину (сполука 22)

Розчин проміжної сполуки 65 (0,0011моль) в THF (50мл) перемішували при кімнатній температурі та додавали трибутилфосфін (0,0016моль), потім додавали 1,1'-(азодикарбоніл)біс-піперидин (0,0016моль) та реакційну суміш перемішували протягом 2 годин. Розчинник випарювали до 1/3 вихідного об'єму. Отриманий осад відфільтровували та промивали. Фільтрат випарювали та залишок очищали за допомогою високоефективної рідинної хроматографії з оберненою фазою. Отримані фракції збирали та органічний розчинник випарювали. Водний концентрат екстрагували 2 рази, використовуючи DCM та органічний шар сушили (MgSO<sub>4</sub>), потім відфільтровували. Розчинник випарювали та залишок сушили (вак.) при 50°C, одержуючи 0,004г (0,8%) сполуки 22.

#### Приклад В20

Одержання 17-хлор-8,9,10,11,14,19-гексагідро-20-метокси-4,6-етанділіден-13Н-піримідо[4,5-b][6,11,1]бензодіоксаазаціклопентадецину (сполука 23)

Суміш проміжної сполуки 70 (0,0007моль) в THF (50мл) перемішували до повного розчинення та додавали трибутилфосфін (0,0014моль), потім суміш перемішували та додавали ADDP (0,0014моль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі та потім додавали додаткову кількість ADDP (дост. кіл.) та трибутилфосфін (дост. кіл.). Отриману суміш перемішували при 60°C протягом 10 годин та знову додавали додаткову кількість ADDP (дост. кіл.) та трибутилфосфін (дост. кіл.). Суміш перемішували при 100°C

протягом 16 годин. Розчинник випарювали та залишок очищали за допомогою ВЕРХ. Отримані фракції збирали та розчинник випарювали, одержуючи 0,017г сполуки 23.

#### Приклад В21

Одержання 21-хлор-8,9,10,11,12,13,14,15-октагідро-24-метокси-4,6-етанділіден-23Н-піримідо[4,5-b][6,15,1,16]бензодіоксадіазаціклононадецину (сполука 24)

Розчин проміжної сполуки 75 (0,000355моль) та трибутилфосфін (0,000356моль) в THF (20мл) та DMF р.а. сушили на молекулярних ситах (5мл), обробляли ADDP (0,000353моль) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі, потім додавали додаткову кількість ADDP (дост. кіл.) та трибутилфосфін (дост. кіл.) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі. Розчинник випарювали та залишок очищали за допомогою ВЕРХ. Отримані фракції збирали та розчинник випарювали, одержуючи 0,0274г (17%) сполуки 24, точка плавлення 127,2-132,2°C.

#### Приклад В22

Одержання 8,9,10,11,12,13,14,15-октагідро-24-метокси-22Н-4,6-етанділіден-21,17-метенопіримідо[5,4-d][1,12,6]діоксаазаціклоейкозину (сполука 25)

Розчин проміжної сполуки 79 (0,0012моль) в THF (75мл) перемішували при кімнатній температурі та потім додавали ADDP (0,0018моль) та трибутилфосфін (0,0018моль). Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин та додавали додаткову кількість ADDP (0,0018моль) та трибутилфосфін (0,0018моль). Отриману суміш перемішували протягом 2 годин та розчинник випарювали під зниженим тиском. Залишок перемішували в 2-пропанолі та відфільтровували, потім фільтрат випарювали та залишок очищали за допомогою ВЕРХ. Отримані фракції збирали та розчинник випарювали, одержуючи 0,0027г (72%) сполуки 25.

#### Приклад В23

а) Одержання 17-хлор-8,9,10,11,14,19-гексагідро-20-метокси-4,6-етенопіримідо[4,5-b][6,1,10]бензоксадіазаціклопентадецин-12(13Н)-ону (сполука 26)

ADDP (0,00034моль) додавали до розчину проміжної сполуки 84 (0,00023моль) та трибутилфосфін (0,00042моль) в THF (20мл) та DMF (20мл) при кімнатній температурі та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Додавали додаткову кількість ADDP та трибутилфосфін при кімнатній температурі та потім отриману суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Розчинник випарювали та знову додавали додаткову кількість ADDP та трибутилфосфін. Суміш нагрівали до 100°C та перемішували протягом 18 годин при 100°C, потім розчинник випарювали під зниженим тиском та залишок очищали за допомогою ВЕРХ. Отримані фракції збирали та розчинник випарювали, одержуючи 0,0094г (10%) сполуки 26.

б) Одержання 17-хлор-8,9,10,11,12,13-гексагідро-20-метокси-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-b][6,1,12]бензоксадіазаціклопентадецин-14(19Н)-ону (сполука 27)



Сполуку 27 отримували тим же способом, як і сполуку 26.

Приклад B24

Одержання 17-бром-8,9,10,11,12,13-гексагідро-20-(2-метоксіетокси)-4,6-етанділіден-19Н-піримідо[4,5-*b*][6,13,1]бензодіоксаазаациклопентадецину (сполука 28)

Суміш сполуки 16 (0,00023моль), 1-бром-2-метоксіетану (0,0046моль) та  $K_2CO_3$  (0,00046моль) в DMA (10мл) перемішували протягом 18 годин при 60°C та потім реакційну суміш гасили крижаною водою. Осад відфільтровували, промивали та перемішували в киплячому 2-пропанолі. Отриманий осад відфільтровували, промивали та сушили (вакуум) при 53°C, одержуючи 0,030г (74%) сполуки 28.

Приклад B25

а) Одержання 1,1-диметилетилового ефіру 17-хлор-16-фтор-9,10,11,12,14,19-гексагідро-20-метокси-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-*b*][6,1,12]бензодіоксаазаациклопентадецин-13(8Н)-карбонової кислоти (сполука 29)

Трибутилфосфін (0,00044моль) додавали до розчину проміжної сполуки 93 (0,00022моль) та ADDP (0,00044моль) в THF (30мл) та потім додавали додаткову кількість ADDP (0,00044моль) та трибутилфосфіну (0,00044моль). Реакційну суміш перемішували протягом вихідних та розчинник випарювали. Додавали  $CH_3OH$  (5мл) та отриману суміш перемішували, потім фільтрували та фільтрат випарювали. Залишок очищали за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою. Отримані фракції збирали та розчинник випарювали, одержуючи 0,04г (35,2%) сполуки 29.

б) Одержання 17-хлор-16-фтор-8,9,10,11,12,13,14,19-октагідро-20-метокси-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-*b*][6,1,12]бензодіоксаазаациклопентадецину (сполука 30)

Розчин сполуки 29 (0,000077моль) в  $CH_3OH$  (5мл) обробляли  $HCl/2$ -пропанолом (6 N) (1мл) та потім реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник випарювали та залишок розбавляли  $DCM/NaHCO_3$ . Після перемішування суміші протягом 1 години, органічний шар відокремлювали, сушили ( $MgSO_4$ ), відфільтровували та розчинник випарювали, одержуючи 0,0089г (27,7%) сполуки 30, точка плавлення 265,9-261,3°C.

Приклад B26

а) Одержання 1,1-диметилетилового ефіру 17-хлор-8,9,10,11,14,19-гексагідро-20-метокси-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-*b*][6,1,11]бензодіоксаазаациклопентадецин-12(13Н)-карбонової кислоти (сполука 31)

Розчин проміжної сполуки 99 (0,00025моль), ADDP (0,000375моль) та трибутилфосфіну (0,000375моль) в THF (20мл) перемішували протягом 4 годин при кімнатній температурі та потім розчинник випарювали до 1/3 вихідного об'єму. Отриманий осад відфільтровували та промивали, потім фільтрат випарювали та залишок очищали за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою. Отрима-

ні фракції збирали та розчинник випарювали, одержуючи 0,02г сполуки 31.

б) Одержання 17-хлор-8,9,10,11,12,13,14,19-октагідро-20-метокси-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-*b*][6,1,11]бензодіоксаазаациклопентадецину (сполука 32)

Розчин сполуки 31 (0,00004моль) у TFA (5мл) перемішували протягом 4 годин при кімнатній температурі та потім розчинник видаляли в атмосфері  $N_2$  при 40°C. Залишок очищали за допомогою ВЕРХ. Отримані фракції збирали та розчинник випарювали, одержуючи 0,0037г (69%) сполуки 32.

Приклад B27

Одержання 17-хлор-8,9,10,11,12,13-гексагідро-20-метокси-10-[2-(4-морфолініл)етил]-4,6-етено-19Н-піримідо[5,4-*k*][1,8,5,13]бензодіоксаазаациклопентадецину (сполука 33)

ADDP (0,00068моль) та трибутилфосфін (0,00085моль) додавали до розчину проміжної сполуки 105 (0,00047моль) в THF (30мл) при кімнатній температурі та потім реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Розчинник випарювали під зниженим тиском та залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі (елюент:  $DCM/CH_3OH/NH_3$  99/1 до 80/20). Очищені фракції збирали та розчинник випарювали під зниженим тиском. Залишок (0,032г) потім очищали за допомогою ВЕРХ. Отримані фракції збирали та розчинник випарювали, одержуючи 0,0055г сполуки 33.

Приклад B28

а) Одержання 8,9,10,11,12,13-гексагідро-20-метокси-17-феніл-4,6-етанділіден-19Н-піримідо[4,5-*b*][6,13,1]бензодіоксаазаациклопентадецину (сполука 34)

Суміш проміжної сполуки 88 (0,0001моль), йод-бензолу (0,0002моль), дихлор[1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію (кат. кіл., 5%), карбонату натрію 2 M у воді (0,0003моль) в DMSO (2мл) перемішували при 80°C протягом 3 годин, потім реакційну суміш виливали в крижану воду та водний шар екстрагували, використовуючи DCM. Органічний шар відокремлювали, сушили, відфільтровували та розчинник випарювали під зниженим тиском. Залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі (елюент:  $DCM/CH_3OH$  98/2). Отримані фракції збирали та розчинник випарювали, одержуючи 0,016г (36%) сполуки 34.

б) Одержання 3-(8,9,10,11,12,13-гексагідро-20-метокси-4,6-етанділіден-19Н-піримідо[4,5-*b*][6,13,1]бензодіоксаазаациклопентадецин-17-іл)-бензонітрилу (сполука 35)

Сполуку 35 отримували тим же способом, як і сполуку 34.

Приклад B29

Одержання 18-хлор-9,10,11,12,13,14-гексагідро-21-метокси-4,6-етанділіден-8Н-піримідо[4,5-*b*][6,1,13]бензодіоксаазаациклогексадецин-15(20Н)-ону (сполука 36)

ADDP (0,0016моль) додавали до суміші проміжної сполуки 110 (0,0011моль) та трибутилфос-

фіну (0,0020моль) в THF (50мл) та реакційну суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Розчинник випарювали під зниженим тиском, потім залишок перемішували та кип'ятили зі зворотним холодильником в метанолі (80мл) протягом 1 години. Отриманий осад відфільтровували та розчиняли в DMF (50мл). Розчин знову концентрували під зниженим тиском та залишок перемішували в метанолі. Наприкінці отриманий осад відфільтровували та сушили, одержуючи 0,242г (52%) сполука 36.

#### Приклад В30

Одержання 16-хлор-8,9,10,11,12,13-гексагідро-20-метокси-4,6-етанділіден-19Н-піримідо[4,5-*b*][6,13,1]бензодіоксаазаціклопентадецину (сполука 37)

Розчин проміжної сполуки 87 (0,00007моль) в THF (3мл) перемішували при кімнатній температурі та потім додавали ADDP (0,0001моль) та трибутилфосфін (0,0001моль). Реакційну суміш перемішували протягом 18 годин та додавали додаткову кількість ADDP (0,0001моль) та трибутилфосфіну (0,0001моль). Отриману суміш перемішували протягом 18 годин та розчинник випарювали. Залишок очищали за допомогою ВЕРХ та отримані фракції збирали, потім розчинник випарювали та залишок сушили (вакуум) при 50°C, одержуючи 0,002г сполуки 37.

#### Приклад В31

Одержання 18-хлор-9,10,11,12,15,20-гексагідро-21-метокси-4,6-етанділіден-8Н,14Н-піримідо[4,5-*b*][6,12,1]бензодіоксаазаціклогексадецину (сполука 38)

Суміш проміжної сполуки 172 (0,0046моль) в THF (400мл) перемішували при кімнатній температурі, потім додавали трибутилфосфін (0,0092моль): наступним додаванням ADDP (0,0092моль) та реакційну суміш перемішували протягом 2 годин. Розчинник випарювали та залишок очищали за допомогою високоефективної рідинної хроматографії з оберненою фазою (Nupersil) (елюент (0,5%  $\text{NH}_4\text{OAc}$  у воді)/ $\text{CH}_3\text{CN}$  90/10). Отримані фракції збирали та розчинник випарювали. Отриманий залишок поміщали у воду та потім суміш підлужували  $\text{K}_2\text{CO}_3$  та екстрагували, використовуючи DCM. Органічний шар відокремлювали, сушили, відфільтровували та розчинник випарювали. Залишок (1,1г) перемішували в DIPE та осад відфільтровували та потім сушили, одержуючи 0,976г сполуки 38.

Сполуку 39 отримували тим же способом, як і сполуку 38.

18-хлор-8,9,11,12,15,20-гексагідро-21-метокси-4,6-етанділіден-14Н-піримідо[4,5-*b*][6,9,12,1]бензотриоксаазаціклогексадецин (сполука 39)

#### Приклад В32

Одержання 18-хлор-9,10,13,14,15,20-гексагідро-21-метокси-4,6-етанділіден-8Н-піримідо[4,5-*b*][6,1,11]бензоксадіазаціклогексадецин-11(12Н)-ону (сполука 40)

Суміш проміжної сполуки 177 (0,00045моль),  $\text{PyBOP}$  (0,00135моль) та триетиламіну (0,00135моль) піддавали взаємодії протягом 3 годин при 60°C та розчинник випарювали. Залишок очищали за допомогою високоефективної рідинної хроматографії з оберненою фазою, потім отримані фракції збирали та розчинник випарювали, одержуючи 0,008г сполуки 40.

#### Приклад В33

а) Одержання 1,1-диметилетилового ефіру 19-хлор-8,9,12,13,14,15,16,21-октагідро-22-метокси-12-оксо-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-*b*][6,1,9,12]бензоксатриазаціклопентадецин-10(11Н)-карбонової кислоти (сполука 41)

THF р.а. (150мл) та трибутил-фосфін (0,003моль) перемішували в атмосфері  $\text{N}_2$  при 50°C та додавали ADDP (0,003моль), потім додавали суміш проміжної сполуки 181 (0,0009моль) в THF р.а. (15мл) та реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при 60°C. Додавали додаткову кількість трибутил-фосфіну (0,003моль) та ADDP (0,003моль) та отриману суміш перемішували протягом 2 годин при 60°C. Наприкінці розчинник випарювали, одержуючи сполуку 41 (використовували, як таку, на наступній стадії реакції).

б) Одержання 19-хлор-8,9,10,11,14,15,16,21-октагідро-22-метокси-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-*b*][6,1,9,12]бензоксатриазаціклопентадецин-12(13Н)-ону (сполука 42)

Суміш сполуки 41 (залишок) у метанолі (50мл) та 2-пропанолі/ $\text{HCl}$  (5мл) перемішували протягом 72 годин при кімнатній температурі та потім розчинник випарювали. Залишок поміщали у воду та промивали 3 рази використовуючи DCM. Водний шар підлужували  $\text{K}_2\text{CO}_3$  та екстрагували DCM. Неочищену суміш потім очищали на скляному фільтрі (елюент:  $\text{DCM}(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$  90/10). Отримані фракції збирали та розчинник випарювали, одержуючи 0,322г сполуки 42.

с) Одержання 19-хлор-8,9,10,11,14,15,16,21-октагідро-10-[[[2-гідроксіетил]метиламіно]ацетил]-22-метокси-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-*b*][6,1,9,12]бензоксатриазаціклопентадецин-12(13Н)-ону (сполука 43)

Сполуку 42 (0,000045моль), DMA (2мл) та DIPEA (0,00013моль) перемішували та додавали по краплях бром-ацетилхлорид (0,00011моль), потім додавали 2-(метиламіно)-етанол (0,00044моль) та реакційну суміш перемішували протягом 16 годин при 60°C, одержуючи 0,013г сполуки 43.

Відповідно були отримані наступні сполуки:

№ сполуки	Назва
44	19-хлор- 8,9,10,11,14,15,16,21-октагідро-10-[[[2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил]аміно]ацетил]-22- метокси-4,6-етандііліденпіримідо[4,5-b][6,1,9,12]бензоксатриазациклогептадецин- 12(13H)-он
45	19-хлор- 8,9,10,11,14,15,16,21-октагідро-10-[[2-(гідроксиметил)-4-морфолініл]ацетил]-22- метокси-4,6-етандііліденпіримідо[4,5-b][6,1,9,12]бензоксатриазациклогептадецин- 12(13H)-он
46	19-хлор-8,9,10,11,14,15,16,21-октагідро-22- метокси-10-[[[2-(4-піридиніл)етил]аміно]ацетил]-4,6-етандііліденпіримідо[4,5-b][6,1,9,12]бензоксатриазациклогептадецин- 12(13H)-он
47	19-хлор- 10-[[[2-(диметиламіно)етил]метиламіно]ацетил]-8,9,10,11,14,15,16,21-октагідро-22-метокси-4,6-етандііліденпіримідо[4,5-b][6,1,9,12]бензоксатриазациклогептадецин- 12(13H)-он
48	19-хлор-8,9,10,11,14,15,16,21-октагідро-22- метокси-10-[[[2-метоксіетил]аміно]ацетил]-4,6-етандііліденпіримідо[4,5-b][6,1,9,12]бензоксатриазациклогептадецин- 12(13H)-он
49	19-хлор-8,9,10,11,14,15,16,21-октагідро-22- метокси-10-[[[3-метоксипропіл]аміно]ацетил]-4,6-етандііліденпіримідо[4,5-b][6,1,9,12]бензоксатриазациклогептадецин- 12(13H)-он
50	19-хлор-8,9,10,11,14,15,16,21-октагідро-22- метокси-10-(4-морфолінілацетил)-4,6-етандііліденпіримідо[4,5-b][6,1,9,12]бензоксатриазациклогептадецин- 12(13H)-он
51	19-хлор-8,9,10,11,14,15,16,21-октагідро-22- метокси-10-[(4-метил-1-піперазиніл)ацетил]-4,6-етандііліденпіримідо[4,5-b][6,1,9,12]бензоксатриазациклогептадецин- 12(13H)-он

## Приклад В34

Одержання 19-хлор-8,9,10,11,14,15,16,21-октагідро-22-метокси-10-метил-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-b][6,1,9,12]бензоксатриазациклогептадецин-12(13Н)-ону (сполука 52)

4-стадійна методика проведення реакції Стадія (I): проміжну сполуку 182 (0,0002моль), DIPEA (0,0008моль) та DCM (7мл) струшували та додавали бром-ацетилхлорид (0,0008моль), потім реакційну суміш перемішували протягом 3 годин та промивали 3 рази, використовуючи DCM з одержанням Смолистої речовини (I). Стадія (II): Смолисту речовину (I), 2-(метиламіно)етанол (0,0020моль) та 1-метил-2-піролідинон (6мл) струшували протягом 6 годин при 60°C, потім реакційну суміш промивали [3 рази DMF та 3 рази

DCM]×2 з одержанням Смолистої речовини 4-(II). Стадія-(III): Смолисту речовину (II), трифенілфосфін (0,0020моль), ADDP (0,0020моль) та 1-метил-2-піролідинон (8мл) струшували протягом 6 годин при 60°C, потім реакційну суміш промивали 3 рази DMF та 3 рази DCM з одержанням (III). Стадія (IV): Смолисту речовину (III) та DCM/TFA/триізопропілсилан (7мл) струшували протягом 16 годин та фільтрували, потім залишок на фільтрі промивали та розчинник випарювали.

Отриманий залишок очищали високоефективною рідинною хроматографією з оберненою фазою. Фракції бажаного продукту збирали та розчинник випарювали, одержуючи 0,001г сполуки 52.

Наступні сполуки отримували тим же способом, як і сполуку 52:

№ сполуки	Назва
53	19-хлор-10-етил-8,9,10,11,14,15,16,21-октагідро-22-метокси-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-b][6,1,9,12]бензоксатриазациклогептадецин- 12(13Н)-он
54	7-хлор-10,11,12,13,18,19,19а,20-октагідро-24- метокси-1,22-етанділіден-5Н,17Н- піримідо[4,5-b]пірол[2,1-h][6,1,9,12]бензоксатриазациклогептадецин- 14(15Н)-он
55	20-хлор-9,10,11,12,15,16,17,22-октагідро-23- метокси-4,6-етанділіден-8Н- піримідо[4,5-b][6,1,10,13]бензоксатриазациклооктадецин- 13(14Н)-он
56	22-хлор-9,10,11,16,17,18,23-октагідро-26- метокси-14Н-4,6-етанділіден-9,13-метано-8Н- піримідо[4,5-b][6,1,12,15]бензоксатриазациклоейкозин- 15(16Н)-он
57	21-хлор-8,9,10,11,16,17,18,23-октагідро-26- метокси-13Н-4,6-етанділіден-9,12- етанопіримідо[4,5-b][6,1,11,14]бензоксатриазациклононадецин- 14(15Н)-он
58	22-хлор-9,10,11,12,17,18,19,24-октагідро-27- метокси-14Н-4,6-етанділіден-10,13-етано-8Н- піримідо[4,5-b][6,1,12,15]бензоксатриазациклоейкозин- 15(16Н)-он

## Приклад В35

Одержання фенолметилового ефіру 17-бром-9,10,11,12,14,19-гексагідро-20-метокси-4,6-етенопіримідо[4,5-b][6,1,12]бензоксадіазациклопентадецин-13(8Н)-карбонової кислоти(сполука 59)

Суміш проміжної сполуки 114 (0,005моль) та K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,025моль) в DMA (25мл) та воді (25мл) перемішували в мікрохвильовому діапазоні протягом 30хв при 150°C та потім розчинник випарювали під зниженим тиском. Отриманий залишок перемішували в EtOAc та осад відфільтровували.

Фільтрат випарювали під зниженим тиском та залишок очищали колоночною хроматографією (елюент: DCM/CH<sub>3</sub>OH 98/2 до 96/4). Отримані фракції збирали та розчинник випарювали. Отриманий залишок (1,1г - 38%) кристалізували з CH<sub>3</sub>CN. Отриманий осад відфільтровували та сушили. Частину цієї фракції додатково сушили, одержуючи сполуку 59.

#### Приклад В36

Одержання 19-хлор-8,9,10,11,13,14,16,21-октагідро-22-метокси-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-b][6,1,10,13]бензоксатриазациклопентадецин-12,15-діону (сполука 60)

Суміш проміжної сполуки 121 (0,00308моль) в DMF (300мл) додавали по краплях протягом ночі до суміші PyBOP (0,00616моль) та DIPEA (0,0154моль) в DMF (300мл), потім додавали додаткову кількість PyBOP (0,00616моль) та DIPEA (0,0154моль) та реакційну суміш перемішували протягом вихідних. Розчинник випарювали під зниженим тиском та залишок розчиняли в 10% розчині метанолу в DCM та потім промивали водою. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтровували та розчинник випарювали під зниженим тиском. Залишок очищали за допомогою високоефективної рідинної хроматографії з оберненою фазою. Отримані очищені фракції збирали та потім концентрували до появи осаду, одержуючи сполуку 60.

#### Приклад В37

Одержання 17-бром-16-фтор-8,9,10,11,12,13,14,19-октагідро-20-метокси-4,6-етенопіримідо[4,5-b][6,1,12]бензоксадіазациклопентадецину (сполука 61)

TFA (2мл) додавали до суміші проміжної сполуки 127 (0,00055моль) в DCM (10мл), потім реакційну суміш перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі та нейтралізували розчином NaOH. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтровували та розчинник випарювали. Залишок очищали колоночною хроматографією (градієнт елюента: DCM/CH<sub>3</sub>OH). Очищені фракції продукту збирали, та розчинник випарювали, одержуючи 0,042г сполуки 61.

#### Приклад В 38

Одержання 18-хлор-9,10,12,13,15,20-гексагідро-21-метокси-10-[2-(4-морфолініл)етил]-4,6-етанділіден-8Н-піримідо[4,5-b][6,1,9,12]бензоксатриазациклогексадецин-11,14-діону (сполука 62)

NBTU (0,00195моль) додавали до перемішаного розчину проміжної сполуки 130 (0,00069моль) та DIPEA (0,00324моль) в DMA (250мл) при кімнатній температурі, потім реакційну суміш перемішували протягом 3 годин та розчинник випарювали разом з толуолом під зниженим тиском. Отриманий залишок очищали за допомогою високоефективної рідинної хроматографії з оберненою фазою

(елюент 1: NH<sub>4</sub>OAc; елюент 2: NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>). Очищені фракції продукту збирали та розчинник випарювали під зниженим тиском. Отриманий залишок (0,030г) кристалізували з 2-пропанолу, потім отриманий осад відфільтровували та сушили (вак.), одержуючи 0,0165г сполуки 62.

Наступну сполуку 63 одержували відповідно;

18-хлор-9,10,12,13,15,20-гексагідро-21-метокси-10-(2-метоксиетил)-4,6-етанділіден-8Н-піримідо[4,5-b][6,1,9,12]бензоксатриазациклогексадецин-11,14-діон (сполука 63).

#### Приклад В39

Одержання 4-фтор-N-(8,9,10,11,12,13-гексагідро-20-метокси-4,6-етанділіден-19Н-піримідо[4,5-b][6,13,1]бензодіоксаазааціклопентадецин-16-іл)-бензаміду (сполука 64)

Розчин проміжної сполуки 136 (0,0002моль) в THF (20мл) перемішували при кімнатній температурі та потім додавали ADDP (0,0003моль) та трибутил-фосфін (0,0003моль). Реакційну суміш перемішували протягом 6 годин при кімнатній температурі та потім додавали додаткову кількість ADDP (0,0003моль) та трибутил-фосфін (0,0003моль). Отриману суміш перемішували протягом 1 години та розчинник випарювали під зниженим тиском. Залишок перемішували в метанолі та фільтрували. Залишок на фільтрі перемішували в киплячому 2-пропанолі, потім отриманий осад відфільтровували та перемішували в суміші CH<sub>3</sub>OH/HCl(1 N)/H<sub>2</sub>O. Після фільтрування залишок на фільтрі перемішували в розчині CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>3</sub> та отриманий осад відфільтровували та сушили (вак.) при 60°C, одержуючи 0,015г сполуки 64.

#### Приклад В40

Одержання 18-хлор-9,10,12,13,15,20-гексагідро-21-метокси-12,12-диметил-4,6-етанділіден-8Н-піримідо[4,5-b][6,1,9,12]бензоксатриазациклогексадецин-11,14-діону (сполука 65)

Розчин PyBOP (0,0013моль) та DIPEA (0,0065моль) в DMA (70мл) перемішували при кімнатній температурі та потім додавали по краплях розчин проміжної сполуки 143 (0,0013моль) в DMA (70мл). Реакційну суміш перемішували протягом 18 годин при кімнатній температурі та розчинник випарювали під зниженим тиском. Залишок розчиняли в DCM та промивали 2 рази насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub> та 2 рази водою. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтровували та розчинник випарювали. Сухий залишок перемішували в киплячому 2-пропанолі, одержаний осад відфільтровували, промивали та сушили (вакуум) при 60°C, одержуючи 0,133г сполуки 65, точка плавлення 285°C.

Наступні сполуки отримували тим же способом, як і сполуку 65:

№ сполуки	Назва
66	18-хлор-9,10,12,13,15,20-гексагідро-21- метокси-12-(1-метилетил)-4,6-етанділіден-8Н- піримідо[4,5-b][6,1,9,12]бензоксатриазациклогексадецин-11,14-діон точка плавлення: 335 °С
67	18-хлор-9,10,12,13,15,20-гексагідро-21-метокси-12-(2-метилпропіл)-4,6-етанділіден-8Н- піримідо[4,5-b][6,1,9,12]бензоксатриазациклогексадецин-11,14-діон
68	19-хлор-8,9,10,11,13,14,16,21-октагідро-22- метокси-13-(2-метилпропіл)-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-b][6,1,10,13]бензоксатриазациклопентадецин-12,15-діон
69	18-хлор-9,10,12,13,15,20-гексагідро-21-метокси-4,6-етанділіден-8Н- піримідо[4,5-b][6,1,9,12]бензоксатриазациклогексадецин-11,14-діон точка плавлення: 292 °С

## Приклад В41

Одержання 19-хлор- 8,9,10,11,14,15,16,21-октагідро-22-метокси-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-b][6,1,10,14]бензоксатриазациклопентадецин-12(13Н)-ону (сполука 70)

DIPEA (0,00930моль) додавали до розчину проміжної сполуки 149 (0,00155моль) в сухому DMF (10мл) та суміш перемішували протягом 15хв, потім цей розчин повільно вводили через

катетер в розчин HBTU (0,00465моль) в DMF (40мл) та реакційну суміш перемішували протягом 30хв. Розчинник випарювали. Залишок очищали за допомогою високоефективної рідинної хроматографії з оберненою фазою. Отримані фракції збирали та розчинник випарювали, одержуючи 0,258г сполуки 70, точка плавлення 236,4-237,3°С.

Відповідно були отримані наступні сполуки

№ сполуки	Назва
71	19-хлор-9,10,11а,12,13,14,16,21-октагідро-22- метокси-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-b]пірол[2,1-k][6,1,9,12]бензоксатриазациклопентадецин- 11(8Н)-он точка плавлення 261,2 - 265 °С
72	17-хлор-9,10,12,13,14,19-гексагідро-20- метокси-13-метил-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-b][6,1,9,12]бензоксатриазациклопентадецин- 11(8Н)-он точка плавлення 288,5 - 290,5 °С
73	17-хлор-9,10,12,13,14,19-гексагідро-20- метокси-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-b][6,1,9,12]бензоксатриазациклопентадецин- 11(8Н)-он точка плавлення: 294,2 - 295,2 °С

74	18-хлор-8,9,10,11,13,14,15,20-октагідро-21- метокси-14-метил-4,6-етанділіден-12Н-піримідо[4,5-b][6,1,10,13]бензоксатриазациклогексадецин-12-он точка плавлення: 240,0 - 240,3 °С
75	18-хлор-9,10,13,14,15,20-гексагідро-21- метокси-4,6-етанділіден-8Н-піримідо[4,5-b][6,1,9,13]бензоксатриазациклогексадецин- 11(12Н)-он точка плавлення: 254,4 - 256,5 °С
76	20-хлор-9,10,11,12а,13,17,22-гептагідро-23- метокси-4,6-етено-8Н- піримідо[4,5-b]пірол[2,1-l][6,1,10,13]бензоксатриазациклогексадецин- 12,15(14Н)-діон точка плавлення: 350,5 - 352,5 °С
77	20-хлор-8,9,10,11,12а,13,14,15,17,22-декагідро-23- метокси-4,6-етанділіден-12Н- піримідо[4,5-b]пірол[2,1-l][6,1,10,13]бензоксатриазациклогексадецин-12-он точка плавлення: 129,8 - 132,8 °С
78	19-хлор-18-фтор-9,10,11а,12,13,14,16,21-октагідро-22- метокси-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-b]пірол[2,1-k][6,1,9,12]бензоксатриазациклопентадецин- 11(8Н)-он точка плавлення: 261,4 - 264,0 °С
79	17-хлор-16-фтор-9,10,12,13,14,19-гексагідро-20- метокси-13-метил-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-b][6,1,9,12]бензоксатриазациклопентадецин- 11(8Н)-он точка плавлення: 306,3 - 307,4 °С
80	18-хлор-17-фтор-8,9,10,11,13,14,15,20-октагідро-21- метокси-14-метил-4,6-етанділіден-12Н- піримідо[4,5-b][6,1,10,13]бензоксатриазациклогексадецин-12-он точка плавлення 260,4 - 261,1 °С
81	17-хлор-16-фтор-9,10,12,13,14,19-гексагідро-20- метокси-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-b][6,1,9,12]бензоксатриазациклопентадецин- 11(8Н)-он точка плавлення 304,2 - 304,4 °С

82	18-хлор-17-фтор-8,9,10,11,13,14,15,20-октагідро-21- метокси-4,6-етанділіден-12Н-піримідо[4,5-b][6,1,10,13]бензоксатриазациклогексадецин-12-он точка плавлення: 311,0 - 311,9 °С
83	19-хлор-9,10,11а,12,13,14,16,21-октагідро-22- метокси-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-b]пірол[2,1-k][6,1,9,12]бензоксатриазациклопентадецин- 11(8Н)-он точка плавлення: 262,0 - 262,8 °С
84	20-хлор-8,9,10,11,12а,13,14,15,17,22-декагідро-23- метокси-4,6-етанділіден-12Н- піримідо[4,5-b]пірол[2,1-l][6,1,10,13]бензоксатриазациклогексадецин-12-он точка плавлення: 231,9 - 232,8 °С
85	19-хлор-9,10,11а,12,13,14,16,21-октагідро-13- гідрокси-22-метокси-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-b]пірол[2,1-k][6,1,9,12]бензоксатриазациклопентадецин- 11(8Н)-он, точка плавлення: 279,4 - 280,7 °С
86	20-хлор-9,10,14,15,17,22-гексагідро-25- метокси-4,6-етанділіден-13,16-етано-8Н-піримідо[4,5-b][6,1,9,12,15]бензоксатетраазациклооктадецин- 11(12Н)-он точка плавлення 296,4 - 297,0 °С
87	19-хлор-9,10,13,14,16,21-гексагідро-24- метокси-8Н-4,6-етанділіден-12,15-етанопіримідо[4,5-b][6,1,9,14]бензоксатриазациклопентадецин- 11(12Н)-он точка плавлення: 246,6 - 248,2 °С
88	20-хлор-9,10,12,13,14,15,17,22-октагідро-24- метокси-4,6-етанділіден-12,16-метано-6Н- піримідо[4,5-b][6,1,9,15]бензоксатриазациклооктадецин- 11(8Н)-он точка плавлення: 160 - 170 °С
89	17-хлор-9,10,12,13,14,19-гексагідро-20- метокси-12,13-диметил-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-b][6,1,9,12]бензоксатриазациклопентадецин- 11(8Н)-он точка плавлення: 265 °С



90	17-хлор-13-етил-9,10,12,13,14,19-гексагідро-20- метокси-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-b][6,1,9,12]бензоксатриазациклопентадецин- 11(8H)-он точка плавлення: 261,1 - 262 °C
91	17-хлор-9,10,12,13,14,19-гексагідро-12-(гідроксиметил)-20-метокси-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-b][6,1,9,12]бензоксатриазациклопентадецин- 11(8H)-он точка плавлення: 276,3 - 277,4 °C
92	20-хлор-8,9,10,11,12а,13,14,15,17,22-декагідро-14-гідрокси-23-метокси-4,6-етанділіден-12Н-піримідо[4,5-b]пірол[2,1-l][6,1,10,13]бензоксатриазациклогексадецин-12-он точка плавлення: 267,8 - 268,5 °C
93	21-хлор-8,9,10,11,15,16,18,23-октагідро-26- метокси-4,6-етанділіден-14,17-етанопіримідо[4,5-b][6,1,10,13,16]бензоксатетраазациклононадецин- 12(13H)-он точка плавлення: 286,8 - 287,6 °C
94	20-хлор-8,9,10,11,14,15,17,22-октагідро-25- метокси-4,6-етанділіден-13,16-етано-6Н- піримідо[4,5-b][6,1,10,15]бензоксатриазациклооктадецин- 12(13H)-он точка плавлення: 253,1 - 255,9 °C
95	21-хлор-8,9,10,11,13,14,15,16,18,23-декагідро-25- метокси-12Н-4,6-етанділіден-13,17- метанопіримідо[4,5-b][6,1,10,16]бензоксатриазациклононадецин-12-он точка плавлення: 240,1 - 242,8 °C
96	18-хлор-8,9,10,11,13,14,15,20-октагідро-21- метокси-13,14-диметил-4,6-етанділіден-12Н- піримідо[4,5-b][6,1,10,13]бензоксатриазациклогексадецин-12-он точка плавлення: 241,9 - 243,0 °C
97	18-хлор-14-етил-8,9,10,11,13,14,15,20-октагідро-21- метокси-4,6-етанділіден-12Н-піримідо[4,5-b][6,1,10,13]бензоксатриазациклогексадецин-12-он точка плавлення: 212,8 - 214,0 °C
98	18-хлор-8,9,10,11,13,14,15,20-октагідро-13-(гідроксиметил)-21-метокси-4,6-етанділіден-12Н- піримідо[4,5-b][6,1,10,13]бензоксатриазациклогексадецин-12-он точка плавлення: 287,6 - 288,3 °C

99	18-хлор-8,9,10,11,13,14,15,20-октагідро-21- метокси-4,6-етанділіден-12Н-піримідо[4,5- b][6,1,10,13]бензоксатриазациклогексадецин-12-он точка плавлення: 304,6 - 304,8 °С
166	19-хлор-15-етил-9,10,11,12,14,15,16,21-октагідро-22- метокси-4,6-етанділіденпіримідо[4,5- b][6,1,11,14]бензоксатриазациклогептадецин- 13(8H)-он
167	19-хлор-9,10,11,12,14,15,16,21-октагідро-22- метокси-14,15-диметил-4,6-етанділіденпіримідо[4,5- b][6,1,11,14]бензоксатриазациклогептадецин- 13(8H)-он

## Приклад В42

Одержання

21-хлор-

9,10,11,12,13а,14,15,16,18,23-декагідро-24-метокси-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-*b*]пірол[2,1-*m*][6,1,11,14]бензоксатриазациклогептадецин-13(8H)-ону (сполука 100)

Розчин проміжної сполуки 156 (0,0005моль) та DIPEA (0,003моль) додавали до розчину HBTU (0,0015моль) та 1-гідрокси-1H-бензотриазолу (0,001моль) в сухому DMF (125мл) та потім реакційну суміш піддавали взаємодії протягом 1 години. Розчинник випарювали та сухий залишок очищали за допомогою високоефективної рідинної хроматографії з оберненою фазою. Отримані фракції збирали, додавали карбонат натрію та органічний розчинник випарювали. До водного концентрату додавали DCM та отриману суміш екстрагували 3 рази, використовуючи DCM, потім органічний екстракт сушили та збирали, одержуючи 0,0394г (16%) сполуки 100, точка плавлення 226,3-227,7°С.

Відповідно були отримані наступні сполуки 19-хлор-9,10,11,12,14,15,16,21-октагідро-22-метокси-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-*b*][6,1,11,14]бензоксатриазациклогептадецин-13(8H)-он (сполука 101), точка плавлення: 286,7-287,2°С

21-хлор-20-фтор-9,10,11,12,13а,14,15,16,18,23-декагідро-24-метокси-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-*b*]пірол[2,1-*m*][6,1,11,14]бензоксатриазациклогептадецин-13(8H)-он (сполука 102), точка плавлення: 234,7-236,8°С

## Приклад В43

Одержання 20-хлор-19-фтор-8,9,10,11,12а,13,14,15,17,22-декагідро-23-метокси-4,6-етанділіден-12Н-піримідо[4,5-*b*]пірол[2,1-1][6,1,10,13]бензоксатриазациклогексадецин-12-ону (сполука 103)

Розчин проміжної сполуки 162 (0,001моль) та DIPEA (1,034мл) в DM (20мл) додавали до розчину РувОР (0,003моль) та 1-гідрокси-1H-бензотриазолу (0,001моль) в DMF (200мл) та потім

реакційну суміш очищали за допомогою високоефективної рідинної хроматографії з оберненою фазою (CH<sub>3</sub>CN/NH<sub>4</sub>OAC буфер). Отримані фракції збирали, додавали карбонат натрію та органічний розчинник випарювали (випадання осаду). Водний концентрат охолоджували в холодильнику, потім фільтрували та промивали водою, одержуючи: 0,2087г (43%) сполуки 103 точка плавлення 241,6-242,6°С.

Відповідно була отримана наступна сполука:

19-хлор-18-фтор-9,10,11а,12,13,14,16,21-октагідро-22-метокси-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-*b*]пірол[2,1-*k*][6,1,9,12]бензоксатриазациклопентадецин-11(8H)-тіон (сполука 104) точка плавлення: 211,3-212,7°С

## Приклад В44

а) Одержання 21-хлор-8,9,10,13,14,15,18,23-октагідро-24-метокси-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-*b*][6,1,16]бензоксадіазациклононадецин-16(17H)-ону (В) (сполука 105) та 21-хлор-8,9,10,13,14,15,18,23-октагідро-24-метокси-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-*b*][6,1,16]бензоксадіазациклононадецин-16(17H)-ону (А) (сполука 106)

Суміш проміжної сполуки 165 (0,000424моль) та каталізатора Grubbs II (0,000042) в DCM (200мл; дегазований) перемішували протягом 6 годин при кімнатній температурі та в атмосфері N<sub>2</sub>, потім розчинник випарювали та залишок очищали за допомогою високоефективної рідинної хроматографії з оберненою фазою. Дві фракції продукту збирали та розчинник випарювали, одержуючи 0,046г (23,3%) сполуки 106 (А) та 0,078г (39,5%) сполуки 105 (В).

б) Одержання 21-хлор-8,9,10,11,12,13,14,15,18,23-декагідро-24-метокси-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-*b*][6,1,16]бензоксадіазациклононадецин-16(17H)-ону (сполука 107)

Суміш сполуки 105 (0,000064моль) в THF (15мл) та метанолі (15мл) гідрогенізували протягом 3 годин з використанням Р/С 5% (0,03г), як

каталізатору. Після поглинання  $H_2$  (1екв.) каталізатор відфільтровували та фільтрат випарювали, одержуючи сполуку 107.

Відповідно були отримані наступні сполуки:  
20-хлор-9,12,13,14,17,22-гексагідро-23-метокси-4,6-етанділіден-8Н-піримідо[4,5-b][6,1,15]бензоксадіазациклооктадецин-15(16Н)-он (сполука 108).

#### Приклад В45

а) Одержання 1,1-диметилетилового ефіру (20-хлор-9,10,13,14,15,16,17,22-октагідро-23-метокси-15-оксо-4,6-етанділіден-8Н-піримідо[4,5-b][6,1,15]бензоксадіазациклооктадецин-14-іл)-карбамінової кислоти (А) (сполука 109) та

Одержання 1,1-диметилетилового ефіру (20-хлор-9,10,13,14,15,16,17,22-октагідро-23-метокси-15-оксо-4,6-етанділіден-8Н-піримідо[4,5-b][6,1,15]бензоксадіазациклооктадецин-14-іл)-карбамінової кислоти (В) (сполука 110)

Розчин проміжної сполуки 169 (0,0015моль) та каталізатора Grubbs II (0,00015) в DCM (150мл) перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, потім розчинник випарювали та залишок очищали за допомогою високоефективної рідинної хроматографії з оберненою фазою. Дві фракції продукту збирали та розчинник випарювали, одержуючи 0,110г сполуки 109 (А) та 0,064г сполуки 110 (В).

б) Одержання 1,1-диметилетилового ефіру (20-хлор-9,10,11,12,13,14,15,16,17,22-декагідро-23-метокси-15-оксо-4,6-етанділіден-8Н-піримідо[4,5-b][6,1,15]бензоксадіазациклооктадецин-14-іл)-карбамінової кислоти (сполука 111)

Суміш сполуки 109 (0,00025моль) в THF (15мл) та метанолі (15мл) гідрогенізували протягом 3 годин, використовуючи Pt/C 5% (0,1г), як каталізатор. Після поглинання  $H_2$  (1екв.) каталізатор відфільтровували та фільтрат випарювали. Залишок фільтрували на силікагелі, використовуючи DCM/ $CH_3OH$  (10/1), та фільтрат випарювали, потім отриманий залишок кристалізували з метанолу та отримані тверді речовини збирали, одержуючи сполуку 111.

Відповідно була отримана наступна сполука:  
1,1-диметилетиловий ефір (18-хлор-11,12,13,14,15,20-гексагідро-21-метокси-13-оксо-4,6-етанділіден-8Н-піримідо[4,5-b][6,1,13]бензоксадіазациклогексадецин-12-іл)-карбамінової кислоти (сполука 165)

с) Одержання 14-аміно-20-хлор-9,10,11,12,13,14,17,22-октагідро-23-метокси-4,6-етанділіден-8Н-піримідо[4,5-b][6,1,15]бензоксадіазациклооктадецин-15(16Н)-ону. HCl (1:2) (сполука 112)

6 N HCl в 2-пропанолі (5мл) додавали до розчину сполуки 111 (0,000088моль) в THF (дост. кіл.) та реакційну суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі та потім розчинник випарювали, одержуючи 0,050г сполуки 112, виділеної у вигляді солі хлористоводневої кислоти.

d) Одержання 20-хлор-14-(диметиламіно)-9,10,11,12,13,14,17,22-октагідро-23-метокси-4,6-етанділіден-8Н-піримідо[4,5-b][6,1,15]бензоксадіазациклооктадецин-15(16Н)-ону (сполука 113)

Суміш сполуки 112 (0,000085моль) та формальдегіду (0,00052г) в метанолі (20мл) гідрогенізували з використанням Pt/C 5% (0,04г), як каталізатору, в присутності розчину тіофену (0,04мл). Після поглинання  $H_2$  (2екв.) каталізатор відфільтровували та фільтрат випарювали. Отриманий залишок очищали за допомогою високоефективної рідинної хроматографії з оберненою фазою, потім фракції продукту збирали та розчинник випарювали, одержуючи сполуку 113.

#### Приклад В46

Одержання 18-хлор-9,10,11,12,13,14,15,20-октагідро-21-метокси-14-метил-4,6-етанділіден-8Н-піримідо[4,5-b][6,1,10,13]бензоксатриазациклогексадецину (сполука 114)

Розчин проміжної сполуки 186 (0,00095моль) в діоксані (10мл), воді (5мл) та концентрованій HCl (5мл) перемішували протягом 27 годин при 50°C та потім реакційну суміш виливали в насичений водний розчин  $NaHCO_3$  та екстрагували, використовуючи DCM. Органічний екстракт потім сушили та фільтрували на карбонаті калію. Відразу ж додавали  $NaBH(OAc)_3$  (0,00095моль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Суміш очищали за допомогою високоефективної рідинної хроматографії з оберненою фазою, потім фракції продукту збирали та розчинник випарювали, одержуючи 0,0576г сполуки 114, точка плавлення 202,8-203,6°C.

Відповідно були отримані наступні сполуки:

№ сполуки	Назва
115	19-хлор-8,9,10,11,12,13,14,15,16,21-декагідро-22- метокси-15-метил-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-b][6,1,11,14]бензоксатриазациклогептадецин точка плавлення: 196,9 - 197,8 °C
116	17-хлор-8,9,10,11,12,13,14,19-октагідро-20- метокси-13-метил-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-b][6,1,9,12]бензоксатриазациклопентадецин точка плавлення: 195,8 - 196,6 °C
117	20-хлор-9,10,11,12,13,14,15,16,17,22-декагідро-23-метокси-16-метил-4,6-етанділіден-8Н- піримідо[4,5-b][6,1,12,15]бензоксатриазациклооктадецин

## Приклад В47

Одержання 17-хлор-8,9,12,13,14,19-гексагідро-20-метокси-13-метил-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-b][6,1,12]бензоксадіазациклопентадецину  $\pm 75\%$  E та  $\pm 25\%$  Z (сполука 118)

Каталізатор Grubbs II (загальна кількість 0,0012моль) додавали декількома частинами до розчину проміжної сполуки 191 (0,0016моль) в DCM (100мл) та реакційну суміш перемішували та кип'ятили зі зворотним холодильником всього протягом 4 діб. Отриману суміш очищали 2 рази за допомогою високоефективної рідинної хроматографії з оберненою фазою. Отримані фракції збирали та розчинник випарювали, одержуючи 0,0116г сполуки 118.

## Приклад В48

Одержання 18-хлор-10,11,13,14,15,20-гексагідро-21-метокси-11-метил-4,6-етанділіден-

8Н-піримідо[4,5-

b][6,1,9,12]бензоксатриазациклогексадецин-9,12-діону у вигляді гідрату (1:1) (сполука 119)

Суміш проміжної сполуки 197 (0,0010моль) та DIPEA (0,0040моль) в сухому DMF (50мл) повільно додавали до розчину 3-оксиду гексафторфосфат(1-), 1-[біс(диметиламіно)метиле]-1Н-бензотриазолію (0,0025моль) в сухому DMF (200мл) при кімнатній температурі, потім реакційну суміш гасили водою (5мл) та розчинник випарювали. Отриманий залишок очищали за допомогою високоефективної рідинної хроматографії з оберненою фазою. Отримані фракції збирали та органічний розчинник випарювали, одержуючи 0,024г сполуки 119.

Відповідно були отримані наступні сполуки:

№ сполуки	Назва
120	17-хлор-10,11,14,19-тетрагідро-20- метокси-11-метил-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-b][6,1,9,12]бензоксатриазациклопентадецин-9,12(8Н,13Н)-діон
121	17-хлор-10,11,14,19-тетрагідро-20- метокси-11-(1-метилетил)-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-b][6,1,9,12]бензоксатриазациклопентадецин-9,12(8Н,13Н)-діон

№ сполуки	Назва
122	17-хлор-10,11,14,19-тетрагідро-20- метокси-11-(фенілметил)-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-b][6,1,9,12]бензоксатриазациклопентадецин-9,12(8Н,13Н)-діон
123	10,11,14,19-тетрагідро-20- метокси-11-метил-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-b][6,1,9,12]бензоксатриазациклопентадецин-9,12(8Н,13Н)-діон
124	10,11,14,19-тетрагідро-20- метокси-11-(1-метилпропіл)-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-b][6,1,9,12]бензоксатриазациклопентадецин-9,12(8Н,13Н)-діон
125	16,17,18,18а,20,21-гексагідро-22- метокси-9,11-етанділіденпіримідо[4,5-b]пірол[1,2-і][6,1,9,12]бензоксатриазациклопентадецин-14,19(5Н,13Н)-діон
126	3-хлор-16,17,18,18а,20,21-гексагідро-22- метокси-9,11-етанділіденпіримідо[4,5-b]пірол[1,2-і][6,1,9,12]бензоксатриазациклопентадецин-14,19(5Н,13Н)-діон
127	17-хлор-10,11,14,19-тетрагідро-11-(1-гідроксіетил)-20-метокси-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-b][6,1,9,12]бензоксатриазациклопентадецин-9,12(8Н,13Н)-діон
128	19-хлор-9,10,12,13,16,21-гексагідро-22- метокси-13-(1-метилпропіл)-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-b][6,1,11,14]бензоксатриазациклопентадецин-11,14(8Н,15Н)-діон
129	17-хлор-10,11,14,19-тетрагідро-11-(гідроксиметил)-20-метокси-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-b][6,1,9,12]бензоксатриазациклопентадецин-9,12(8Н,13Н)-діон

130	19-хлор-9,10,12,13,16,21-гексагідро-13-(гідроксиметил)-22- метокси-4,6-етандііліденпіримідо[4,5-b][6,1,11,14]бензоксатриазациклопентадецин-11,14(8Н,15Н)-діон
131	19-хлор-9,10,12,13,16,21-гексагідро-22- метокси-13-метил-4,6-етандііліденпіримідо[4,5-b][6,1,11,14]бензоксатриазациклопентадецин-11,14(8Н,15Н)-діон
132	17-хлор-10,11,14,19-тетрагідро-20- метокси-11,11-диметил-4,6-етандііліденпіримідо[4,5-b][6,1,9,12]бензоксатриазациклопентадецин-9,12(8Н,13Н)-діон
133	3-хлор-16,17,18,18а,20,21-гексагідро-17-гідрокси-22-метокси-9,11-етандііліденпіримідо[4,5-b]пірол[1,2-і][6,1,9,12]бензоксатриазациклопентадецин-14,19(5Н,13Н)-діон
134	22-хлор-9,10,11,14,15,16,16а,19,24-нонагідро-25- метокси-4,6-етандііліден-8Н- піримідо[4,5-b]пірол[1,2-і][6,1,12,15]бензоксатриазациклооктадецин- 12,17(18Н)-діон
135	18-хлор-10,11,13,14,15,20-гексагідро-21- метокси-11,11-диметил-4,6-етандііліден-8Н- піримідо[4,5-b][6,1,9,12]бензоксатриазациклогексадецин-9,12-діон
136	20-хлор-9,10,11,13,14,17,22-гептагідро-23- метокси-14-(2-метилпропіл)-4,6-етандііліден-8Н- піримідо[4,5-b][6,1,12,15]бензоксатриазациклооктадецин- 12,15(16Н)-
	діон
137	20-хлор-9,10,11,13,14,17,22-гептагідро-23- метокси-14,14-диметил-4,6-етандііліден-8Н- піримідо[4,5-b][6,1,12,15]бензоксатриазациклооктадецин- 12,15(16Н)-діон

138	20-хлор-9,10,11,13,14,17,22-гептагідро-23- метокси-14-(фенілметил)-4,6-етанділіден-8Н- піримідо[4,5-b][6,1,12,15]бензоксатриазациклооктадецин- 12,15(16Н)-діон
139	20-хлор-9,10,11,13,14,17,22-гептагідро-23- метокси-14-метил-4,6-етанділіден-8Н- піримідо[4,5-b][6,1,12,15]бензоксатриазациклооктадецин- 12,15(16Н)-діон
140	7-хлор-10,11,12,13а,14,15,16-гептагідро-23- метокси-1,21-етанділіден-5Н-піримідо[4,5-b]пірол[1,2-i][6,1,9,12]бензоксатриазациклогексадецин- 13,18(19Н)-діон
141	18-хлор-10,11,13,14,15,20-гексагідро-21- метокси-11-(2-метилпропіл)-4,6-етанділіден-8Н- піримідо[4,5-b][6,1,9,12]бензоксатриазациклогексадецин-9,12-діон
142	18-хлор-10,11,13,14,15,20-гексагідро-11-(1-гідроксіетил)-21- метокси-4,6-етанділіден-8Н- піримідо[4,5-b][6,1,9,12]бензоксатриазациклогексадецин-9,12-діон
143	19-хлор-9,10,12,13,16,21-гексагідро-22- метокси-13-(2-метилпропіл)-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-b][6,1,11,14]бензоксатриазациклогептадецин-11,14(8Н,15Н)-діон
144	19-хлор-9,10,12,13,16,21-гексагідро-22- метокси-13,13-диметил-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-b][6,1,11,14]бензоксатриазациклогептадецин-11,14(8Н,15Н)-діон
145	19-хлор-9,10,12,13,16,21-гексагідро-22- метокси-13-(фенілметил)-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-b][6,1,11,14]бензоксатриазациклогептадецин-11,14(8Н,15Н)-діон
146	19-хлор-9,10,12,13,16,21-гексагідро-13-(1-гідроксіетил)-22- метокси-4,6-етанділіденпіримідо[4,5-b][6,1,11,14]бензоксатриазациклогептадецин-11,14(8Н,15Н)-діон

147	20-хлор-9,10,11,13,14,17,22-гептагідро-14-(1-гідроксіетил)-23- метокси-4,6-етанділіден-8Н- піримідо[4,5-b][6,1,12,15]бензоксатриазациклооктадецин-12,15(16Н)-діон
148	18-хлор-10,11,13,14,15,20-гексагідро-11-(гідроксиметил)-21- метокси-4,6-етанділіден-8Н- піримідо[4,5-b][6,1,9,12]бензоксатриазациклогексадецин-9,12-діон
149	7-хлор-10,11,12,13а,14,15,16-гептагідро-15-гідрокси-23-метокси-1,21-етанділіден-5Н- піримідо[4,5-b]пірол[1,2-і][6,1,9,12]бензоксатриазациклогексадецин- 13,18(19Н)-діон

## Приклад В49

Одержання 19-хлор-10,11,12,13,16,21-гексагідро-22-метокси-4,6-етенопіримідо[4,5-b][6,1,9,14]бензоксатриазациклогептадецин-9,14(8Н,15Н)-діону (сполука 150)

Проміжну сполуку 122 (0,001моль) та DIPEA (0,004моль) додавали до суміші PyBOP (0,003моль) в DMF (250мл) та реакційну суміш перемішували протягом 2 годин, потім додавали

воду та розчинник випарювали. Отриманий залишок очищали за допомогою високоефективної хроматографії з оберненою фазою. Отримані фракції збирали та органічний розчинник випарювали. Водний концентрат залишали для утворення осаду протягом ночі в холодильнику та отримані тверді речовини потім відфільтровували, одержуючи 0,093г (20%) сполуки 150.

Відповідно були отримані наступні сполуки:

№ сполуки	Назва
151	17-хлор-10,11,14,19-тетрагідро-20- метокси-4,6-етенопіримідо[4,5-b][6,1,9,12]бензоксатриазациклопентадецин-9,12(8Н,13Н)-діон
152	18-хлор-11,12,15,20-тетрагідро-21- метокси-4,6-етено-8Н- піримідо[4,5-b][6,1,9,13]бензоксатриазациклогексадецин-9,13(10Н,14Н)-діон
153	19-хлор-9,10,12,13,16,21-гексагідро-22- метокси-4,6-етенопіримідо[4,5-b][6,1,11,14]бензоксатриазациклогептадецин-11,14(8Н,15Н)-діон
154	21-хлор-9,10,12,13,14,15,18,23-октагідро-24- метокси-4,6-етенопіримідо[4,5-b][6,1,11,16]бензоксатриазациклононадецин-11,16(8Н,17Н)-діон



155	20-хлор-9,10,13,14,17,22-гексагідро-23- метокси-4,6-етено-8Н- піримідо[4,5-b][6,1,11,15]бензоксатриазациклооктадецин-11,15(12Н,16Н)-діон
156	10,11,14,19-тетрагідро-20- метокси-4,6-етанділіліденпіримідо[4,5-b][6,1,9,12]бензоксатриазациклопентадецин-9,12(8Н,13Н)-діон
157	11,12,15,20-тетрагідро-21- метокси-4,6-етанділіліден-8Н-піримідо[4,5-b][6,1,9,13]бензоксатриазациклогексадецин-9,13(10Н,14Н)-діон
158	10,11,12,13,16,21-гексагідро-22- метокси-4,6-етанділіліденпіримідо[4,5-b][6,1,9,14]бензоксатриазациклогептадецин-9,14(8Н,15Н)-діон
159	17-хлор-10,11,14,19-тетрагідро-20- метокси-10-метил-4,6-етанділіліденпіримідо[4,5-b][6,1,9,12]бензоксатриазациклопентадецин-9,12(8Н,13Н)-діон
160	18-хлор-10,11,13,14,15,20-гексагідро-21- метокси-4,6-етанділіліден-8Н- піримідо[4,5-b][6,1,9,12]бензоксатриазациклогексадецин-9,12-діон
161	20-хлор-10,11,12,13,15,16,17,22-октагідро-23- метокси-4,6-етанділіліден-8Н- піримідо[4,5-b][6,1,9,14]бензооксатриазациклооктадецин-9,14-діон
162	21-хлор-8,9,10,11,14,15,18,23-октагідро-24- метокси-4,6-етанділіліденпіримідо[4,5-b][6,1,12,16]бензоксатриазациклононадецин-12,16(13Н,17Н)-діон
163	22-хлор-9,10,11,13,14,15,16,19,24-нонагідро-25- метокси-4,6-етанділіліден-8Н- піримідо[4,5-b][6,1,12,17]бензоксатриазациклоейкозин- 12,17(18Н)-діон
164	18-хлор-10,11,13,14,15,20-гексагідро-21- метокси-10-метил-4,6-етанділіліден-8Н- піримідо[4,5-b][6,1,9,12]бензоксатриазациклогексадецин-9,12-діон
168	20-хлор-9,10,11,13,14,17,22-гептагідро-23- метокси-13-метил-4,6-етанділіліден-8Н- піримідо[4,5-b][6,1,12,15]бензоксатриазациклооктадецин- 12,15(16Н)-діон

## Ідентифікація сполук

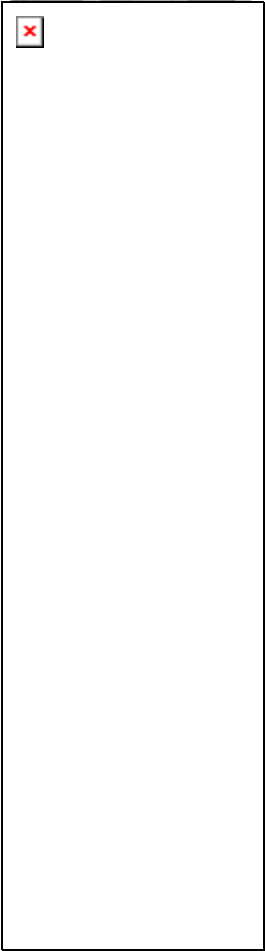
Сполуки ідентифікували за допомогою LC/MS, використовуючи систему градієнтного елюювання на ВЕРХ з оберненою фазою. Сполуки ідентифікували за характерним часом утримання та піком протонізованого молекулярного іона  $MH^+$ . Градієнт ВЕРХ забезпечували системою Waters Alliance HT 2790 з нагрівачем колонки, встановленому на 40°C. Потік через колонку розподіляли на фотодіодний матричний детектор Waters 996 (PDA) та мас-спектрофотометр Waters-Micromass ZQ із джерелом електророзпилювальної іонізації, який працював в позитивному та негативному типі іонізації. ВЕРХ з оберненою фазою проводили на колонці Xterra MS C18 (3,5мм, 4,6×100мм) зі швидкістю потоку 1,6мл/хв. Використовували три рухливі фази (рухлива фаза А 95% 25мм ацетату

амонію + 5% ацетонітрилу; рухлива фаза В: ацетонітрил; рухлива фаза С: метанол) для проходження градієнта від 100% А до 50% В та 50% С за 6,5 хвилин, до 100% В за 1 хвилину, 100% В протягом 1 хвилини та повторного зрівноважування зі 100% А протягом 1,5 хвилин. Об'єм, що вводився, складав 10мкл.

Мас спектри одержували скануванням від 100 до 1000 за 1с, використовуючи час утримання 0,1с. Вольтаж капілярної голки складав 3кВ та джерело нагрівання встановлювали на 140°C. Як розпилювальний газ використовували азот. Вольтаж конуса складав 10В для позитивної іонізації та 20 В для негативної іонізації. Реєстрацію даних здійснювали за допомогою інформаційної системи Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Таблиця

час утримання CRT в хвилинах) та молекулярна маса як  $MH^+$

№ сполуки	R <sub>t</sub>	MH <sup>+</sup>	121	4,32	470
64	6,38	503			
38	6,64	414			
40	4,93	427			
71	5,66	454			
150	3,84	454			
153	3,89	546			
120	3,77	442			
157	3,01	408			
158	3,3	422			
126	4,33	468			
159	4,02	442			
127	3,62	472			
128	5,34	512			
129	3,47	458			
130	3,93	486			
131	4,34	470			
160	4,04	442			
161	3,86	470			
106	8,73	467			
105	9,6	467			
132	3,74	456			
133	3,63	484			
108	6,09	453			
117	5,95	456			
63	4,75	500			
162	4	484			
163	3,91	498			
134	4,51	510			
135	4,56	470			

### С. Фармакологічні приклади

Приклад С.1: *in vitro* інгібування EGFR з використанням сцинтиляційного аналізу просторової близькості (SPA)

В даному аналізі SPA EGFR кіназної реакції кіназний субстрат, що містить біотинільований полі(L-глутамінова кислота-L-тирозин) (полі(GT)біотин), інкубували з вищевказаним білком в присутності ( $^{33}\text{P}$ ) радіоактивно міченої АТР. Потім ( $^{33}\text{P}$ ) фосфорилювання субстрату вимірювали як вивільнену світлову енергію, використовуючи покриті стрептавідином гранули SPA (Amersham Pharmacia Biotech), шляхом захоплення та кількісного визначення зв'язування міченого біотину з радіоактивно міченим субстратом.

#### Докладний опис

EGFR SPA кіназну реакцію проводили при 30°C протягом 60 хвилин в 96-ямовому мікротитрувальному планшеті. Для кожної тестової сполуки визначали ефект повної дози від  $1 \cdot 10^{-6}$  М до  $1 \cdot 10^{-10}$  М. Як еталонні сполуки використовували IRESSA® та Tarceva™ (ерлотиніб). Об'єм реакційної суміші 100мкл містить 54,5мМ TrisHCl pH 8,0, 10мМ MgCl<sub>2</sub>, 100мкМ Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>, 5,0мкМ неміченої АТР, 1мМ DTT, 0,009% BSA, 0,8мкCi  $^{33}\text{P}$ -АТР, 0,35мкг/лунка полі(GT)біотину та 0,5мкг EGFR-кіназного домену на лунку. Реакцію зупиняли додаванням до кожної лунки 100мкл стрептавідинових гранул (10мг/мл в PBS + 100мМ EDTA + 100мкМ АТР). Потім планшети струшували при 300об/хв протягом 30хв для забезпечення зв'язування біотинільованого субстрату з гранул, покритих стрептавідином. Потім гранули залишали для осадження на дні планшета протягом 30 хвилин. Мікротитрувальні планшети центрифугували при 800об/хв протягом 10хв та визначали кількість фосфорилюваного ( $^{33}\text{P}$ ) Полі(GT)біотину шляхом обчислення (30с/лунка) в сцинтиляційному лічильнику для мікротитрувальних планшетів.

#### Приклад С2 : *in vitro* інгібування EGFR

Інгібування EGFR *in vitro* оцінювали з використанням або технології «Flash Plate» або технології скловолоконного фільтра, як описано в [Davies, S.P. et al., Biochem J. (2000), 351; p.95-105. Технологія Flash Plate в основному описана B.A. Brown et al. у High Throughput Screening (1997), p.317-328. Редактор(и): Devlin, John P. Publisher: Dekker, New York, N. Y.]

В «Flash Plate» аналізі EGFR кіназної взаємодії кіназний субстрат, що містить біотинільований полі(L-глутамінова кислота-L-тирозин) (полі(GT)біотин), інкубують з вищевказаним білком в присутності АТР, міченої ( $^{33}\text{P}$ ). Потім ( $^{33}\text{P}$ ) фосфорилювання субстрату вимірювали як вивільнену світлову енергію, використовуючи покриті стрептавідином FlashPlate (PerkinElmer Life Sciences), шляхом захоплення та кількісного визначення зв'язування міченого біотину з радіоактивно міченим субстратом.

#### Докладний опис

EGFR кіназну реакцію проводили при 30°C протягом 60 хвилин в 96-ямовому мікротитрувальному FlashPlate (PerkinElmer Life Sciences). Для кожного тестової сполуки визначали ефект повної

доза  $1 \cdot 10^{-6}$  М до  $1 \cdot 10^{-10}$  М. Як еталонні сполуки використовували IRESSA® та Tarceva™ (ерлотиніб). Об'єм реакційної суміші 100мкл містить 54,5мМ TrisHCl pH 8,0, 10мМ MgCl<sub>2</sub>, 100мкМ Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>, 5,0мкМ неміченої АТР, 1мМ DTT, 0,009% BSA, 0,8мкCi  $^{33}\text{P}$ , 0,35мкг/лунка полі(GT)біотину та 0,5мкг EGFR-кіназного домену на лунку.

Реакцію зупиняли шляхом аспірації реакційної суміші та промивання планшета буфером для промивання/зупинки реакції 3x200мкл (PBS + 100мМ EDTA). Після кінцевої стадії промивання до кожної лунки додавали 200мкл буфера для промивання/зупинки реакції та кількість фосфорилюваного ( $^{33}\text{P}$ ) полі(GT)біотину визначали шляхом обчислення (30с/лунка) в сцинтиляційному лічильнику для мікротитрувальних планшетів.

При аналізі EGFR кіназної взаємодії технологією скловолоконного фільтра кіназний субстрат, що містить полі(L-глутамінова кислота-L-тирозин) (полі(GT)), інкубують з вищевказаним білком в присутності АТР, міченої ( $^{33}\text{P}$ ). Потім ( $^{33}\text{P}$ ) фосфорилювання субстрату вимірюють як радіоактивне зв'язування на скловолоконному фільтрі.

#### Докладний опис

EGFR кіназну реакцію проводили при 25°C протягом 10 хвилин в 96-ямовому мікротитрувальному планшеті. Для кожної тестової сполуки визначали ефект повної дози від  $1 \cdot 10^{-6}$  М до  $1 \cdot 10^{-10}$  М. Як еталонні сполуки використовували IRESSA® та Tarceva™ (ерлотиніб). Об'єм реакційної суміші 25мкл містить 60мМ TrisHCl pH7,5, 3мМ MgCl<sub>2</sub>, 3мМ MnCl<sub>2</sub>, 3мкМ Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>, 50мкг/мл PEG20000, 5,0мкМ неміченої АТР, 1мМ DTT, 0,1мкCi  $^{33}\text{P}$ , 62,5нг/лунка полі(GT) та 0,5мкг EGFR-кіназного домену на лунку.

Реакцію зупиняли додаванням 5мкл 3% розчину фосфорної кислоти. 10мкл реакційної суміші потім наносили у вигляді плям на фільтр Filtermat A (Wallac) та промивали 3 рази протягом 5хв в 75мМ фосфорній кислоті та 1 раз протягом 5хв у метанолі перед висушуванням та кількісним аналізом на Turbopoint (Amersham) з використанням LE фосфоресцентного екрану з тривалим післясвітінням.

Приклад С.3: Аналіз проліферації в безсироватковому середовищі на клітинах карциноми яєчників SKOV3

В аналізі клітинної проліферації, стимульованої епідермальним фактором росту, використовували клітинну лінію карциноми яєчників (SKOV3) для оцінки інгібуючої дії сполук на EGF в цільних клітинах.

На першому етапі клітини SKOV3 інкубували протягом 24 годин в присутності 10% FCS сироватки. На другому етапі клітини інкубували з тестовими сполуками в безсироваткових умовах (37°C та 5% (об/об) CO<sub>2</sub>) та потім стимулювали протягом 72 годин дією EGF з кінцевою концентрацією 100нг/мл. Дію сполук на стимуляцію EGF остаточно оцінювали в стандартному МТТ аналізі життєздатності клітин.

Альтернативно SKOV3 клітини інкубували протягом 24 годин в присутності 10% FCS сироватки. На другому етапі клітини інкубували протягом

72 годин з тестовими сполуками та дію даних сполук на клітинну проліферацію остаточно оцінювали в стандартному МТТ аналізі життєздатності клітин.

Приклад С.4: ELISA аналіз тирозинкіназної активності EGFR

ELISA EGFR в основному описаний [Yang, E.B. et al, 2001, Biochimica et Biophysica Acta, 1550; 144].

Для визначення тирозинкіназної активності EGFR 100мкл 0,4мкг/мл полі(Glu, Tyr) в PBS наносили на лунку в 96-ячковому мікропланшеті при 37°C протягом ночі. Сайти неспецифічного зв'язування потім блокували інкубуванням протягом 30 хвилин при кімнатній температурі з 200мкл розведеного BSA (10мг/мл в PBS) на лунку. Після промивання три рази PBS планшети або використовували негайно, або зберігали при 4°C. Перед визначенням тирозинкіназної активності EGFR, покриті планшети промивали два рази PBS. Далі до кожної лунки додавали 88мкл розведеної ATP (50мМ Tris HCl pH8,0, 10мМ MgCl<sub>2</sub>, 100мкМ Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>, 1мМ DTT, 5мкМ ATP) та 2мкл тестових сполук в різних концентраціях. Реакцію EGFR, каталізовану тирозинкіназою, запускали додаванням 10мкл розведеного EGFR (розведення → 0,05мкг на лунку ферменту, розведеного в 50мМ TrisHCl pH8,0 + 0,1% BSA).

Після інкубації при кімнатній температурі протягом 10хв реакцію зупиняли промиванням п'ять разів PBS з 0,1% Tween 20. Потім додавали 100мкл рекombінантного кон'югата анти-фосфотирозину з пероксидазою хрому (1:2500) в BSA (10мг/мл у PBS). Після інкубації при кімнатній температурі протягом 1 години мікропланшет промивали п'ять разів PBS/Tween 20. Потім мікропланшет інкубували 100мкл TMB-ELISA (1-стадійний Ultra TMB-ELISA, Pierce) до кольорового проявлення, додавали 100мкл 0,5М H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> для зупинки реакції, та результати зчитували на мікропланшетному рідері при 450-655нм.

Приклад С.5: Аналіз проліферації на клітинах клітинної лінії сквамозної карциноми A431

В аналізі клітинної проліферації використовували клітинну лінію сквамозної карциноми (A431) для оцінки інгібуючої дії сполук в цільних клітинах.

На першому етапі клітини A431 інкубували протягом 24 годин в присутності 10% FCS сироватки. На другому етапі клітини інкубували протягом 72 годин з тестовими сполуками з кінцевою концентрацією 100нг/мл. Дію даних сполук на клітинну проліферацію остаточно оцінювали в стандартному МТТ аналізі життєздатності клітин.

У наступних таблицях представлені значення IC50 сполук за даним винаходом, отримані з використанням приведених вище кіназних досліджень.

Номер сполуки	EGFRSPA(C1): IC50 в нМ	Активність кінази, (C2): pIC50	SKOV3 cell (C3): pIC50	A431 клітина (C5): pIC50	EGFR ELISA (C4): IC50 в нМ
1	>100	<5,0	<5,7	<6,0	>1000
2	>100	7,0	<5,7	<6,0	>1000
3	3,61	7,8	5,87	<6,0	>1000
4	32,58	7,3	5,54	NT	556
5	81,10	6,4	5,32	NT	>1000
6	4,40	7,6	5,74	NT	359
7	6,64	7,1	<5	NT	>1000
8	3,97	7,5	<5	NT	329
9	6,79	7,4	NT	NT	>1000
16	NT	5,6	NT	NT	>1000
18	NT	7,1	<5	NT	>1000
17	NT	7,4	5,08	5,6	269
10	NT	7,3	<5	<5,5	>1000
12	NT	<5	<5	<5,5	>1000
14	NT	<5	<5	<5,5	>1000
11	NT	<5	<5	<5,5	>1000
13	NT	6,5	<5	<5,5	>1000
20	NT	7,6	6,64	5,9	NT
19	NT	7,2	5,3	<5,5	NT
21	NT	8,0	6,09	<5,5	158
22	NT	7,8	6,59	5,8	38,4
23	NT	8,0	7,22	6,3	NT
24	NT	7,7	5,5	<5,5	NT
25	NT	6,2	<5	<5,5	NT
26	NT	8,6	6,92	5,7	NT
28	NT	7,6	5,84	5,8	NT
29	NT	6,1	<5	<5,5	NT
30	NT	7,5	5,99	<6,0	NT
32	NT	8,4	6,54	NT	NT
33	NT	7,6	5,76	5,8	NT
34	NT	7,2	<5	<5,5	NT
35	NT	5,4	<5	<5,5	NT
36	NT	7,8	6,78	<5,5	NT
37	NT	<5	<5	<5,5	NT
38	NT	7,7	6,9	5,9	NT
39	NT	7,7	6,7	5,8	NT
40	NT	7,5	7,3	6,2	NT

Номер сполуки	Активність кінази, (C2): pIC50	A431 клітина (C5) : pIC50	Номер прикладу
64	6,0	6,4	B39
71	7,5	5,5	B41
72	6,8	5,0	B41
73	7,4	5,4	B41
74	7,6	6,0	B41
75	7,2	5,2	B41
70	8,0	5,5	B41
151	5,5	5,0	B49
76	7,6	6,7	B41
77	7,8	6,1	B41
65	7,9	7,7	B40
67	7,0	6,3	B40

Номер сполуки	Активність кінази, (C2): pIC50	A431 клітина (C5) : pIC50	Номер прикладу
150	7,7	5,1	B49
152	7,5	5,0	B49
153	7,8	6,1	B49
154	7,4	5,6	B49
155	8,5	6,0	B49
61	7,8	6,4	B39
120	5,7	6,0	B48
121	5,6	5,0	B48
122	6,4	5,0	B48
66	7,1	8,0	B40
158	5,3	5,0	B49
78	7,5	6,5	B41

Номер сполуки	Активність кінази, (C2): pIC50	A431 клітина (C5): pIC50	Номер прикладу
68	7,9	8,2	B40
69	7,3	7,2	B40
60	7,8	8,7	B36
123	5,2	5,0	B48
124	5,0	5,0	B48
125	5,1	5,0	B48
156	5,0	5,0	B49
157	5,0	5,0	B49
127	6,6	5,8	B48
128	8,0	6,7	B48
129	5,8	5,4	B48
130	7,6	6,9	B48,

Номер сполуки	Активність кінази, (C2): pIC50	A431 клітина (C5): pIC50	Номер прикладу
114	8,0	7,4	B46
79	6,2	5,0	B41
80	7,7	7,2	B41
81	6,6	6,6	B41
82	7,7	7,1	B41
99	7,6	6,7	B41
126	5,7	5,6	B48
159	6,5	5,7	B49
101	6,6	7,5	B42
52	7,1	7	B34
53	6,7	6,3	B34
54	6,9	5,9	B34

Номер сполуки	Активність кінази,(C2): pIC50	A431 клітина (C5) : pIC50	Номер прикладу
131	7,6	7,0	B48
160	7,2	6,2	B49
161	7,2	5,9	B49
83	6,3	6,1	B41
84	6,2	6,5	B41
103	7,2	7,3	B43
42	6,3	7,2	B33
43	7,1	6,3	B33
46	6,7	5,1	B33
47	6,9	5,8	B33
48	6,5	5,8	B33
49	6,4	6,1	B33

Номер сполуки	Активність кінази,(C2): pIC50	A431 клітина (C5) : pIC50	Номер прикладу
55	6,3	6,7	B34
56	5,8	5,0	B34
57	5,2	6,4	B34
58	5,7	5,7	B34
44	6,2	5,1	B33
45	6,8	5,0	B33
106	7,0	7,2	B44
105	6,8	7,6	B44
104	6,0	6,5	B43
115	8,2	6,9	B46
116	6,7	7,2	B46
132	5,0	5,0	B48

Номер сполуки	Активність кінази,(C2): pIC50	A431 клітина (C5) : pIC50	Номер прикладу
50	7,1	6,8	B33
51		6,4	B33
100	8,1	6,9	B42
102	6,7	7,3	B42
162	6,8	7,3	B49
163	7,0	6,4	B49
134	6,4	6,1	B48
135	5,4	6,0	B48
136	6,2	6,6	B48
137	6,6	6,6	B48
138	5,7	6,2	B48
139	6,4	6,8	B48

Номер сполуки	Активність кінази,(C2): pIC50	A431 клітина (C5) : pIC50	Номер прикладу
133	5,8	5,1	B48
108	6,4	6,8	B44
117	6,7	5,4	B46
63	6,9	5,7	B38
164	6,3	6,8	B49
141	6,1	5,8	B48
142	7,0	6,2	B48
143	6,3	6,7	B48
144	6,8	6,9	B4P
145	6,7	6,6	B48
146	6,7	6,2	B48
147	6,9	6,6	B48



Номер сполуки	Активність кінази, (C2): pIC50	A431 клітина (C5): pIC50	Номер прикладу
119	6,0	5,8	B48
140	6,7	6,7	B48
109	5,7	6,5	B45
148	6,6	5,0	B48
149	6,9	5,8	B48

Номер сполуки	Активність кінази, (C2): pIC50	A431 клітина (C5): pIC50	Номер прикладу
62	6,4	5,3	B48
110	5,4	5,0	B45
111	5,8	5,0	B45

#### D. Приклади композицій

Наступні препарати приведені як приклад характерних фармацевтичних композицій, що підходять для системного введення тваринам та людям відповідно до даного винаходу.

«Активний інгредієнт» (A.I.), використаний в цих прикладах, відноситься до сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі.

Приклад D. 1: таблетки з плівковим покриттям

##### Приготування ядра таблеток

Суміш A.I. (100г), лактози (570г) та крохмалю (200г) добре перемішували та потім зволожували розчином додецилсульфату натрію (5г) та полівінілпіролідону (10г) приблизно в 200мл води. Вологу порошкоподібну суміш просівали, сушили та знову просівали. Потім додавали мікрокристаліч-

ну целюлозу (100г) та гідрогенізовану рослинну олію (15г). Все добре перемішували та пресували в таблетки, одержуючи 10000 таблеток, кожна з яких містить 10мг активного інгредієнта.

##### Покриття

До розчину метилцелюлози (10г) в денатурованому етанолі (75мл) додавали розчин етилцелюлози (5г) в DCM (150мл). Потім до них додавали DCM (75мл) та 1,2,3-пропантриол (2,5мл). Поліетиленгліколь (10г) розплавляли та розчиняли в дихлорметані (75мл). Другий розчин додавали до першого та потім додавали октадеканоат магнію (2,5г), полівінілпіролідон (5г) та концентровану суспензію барвника (30мл) та все гомогенізували. Ядра таблеток покривали сумішшю, отриманою таким чином, в пристрої для нанесення покриття.