



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **108889** (13) **C2**  
(51) МПК (2015.01)  
**C07D 495/04** (2006.01)  
**C07D 409/12** (2006.01)  
**A61K 31/4365** (2006.01)  
**A61P 35/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

<p>(21) Номер заявки: <b>а 2013 00777</b></p> <p>(22) Дата подання заявки: <b>20.06.2011</b></p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>25.06.2015</b></p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>10-2010-0059686</b></p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>23.06.2010</b></p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заяву: <b>KR</b></p> <p>(41) Публікація відомостей про заяву: <b>25.04.2013, Бюл.№ 8</b></p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.06.2015, Бюл.№ 12</b></p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>PCT/KR2011/004482, 20.06.2011</b></p> <p>(72) Винахідник(и): <b>Ча Мі Янг (KR), Канг Сеок Дзонг (KR), Кім Мі Ра (KR), Лі Дзу Йєон (KR), Дзеон Дзи Янг (KR), Дзо Міоунг Гі (KR), Квак Єун Дзоо (KR), Лі Кванг Ок (KR), Ха Тає Хеє (KR), Сух Квеє Хіун (KR), Кім Маєнг Суп (KR)</b></p>	<p>(73) Власник(и): <b>ХАНМІ САЙЄНС КО., ЛТД.,</b> 550, Dongtangiheung-ro, Dongtan-myeon, Hwaseong-si, Gyeonggi-do 445-813, Republic of Korea (KR)</p> <p>(74) Представник: <b>Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115</b></p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2009/062258 A1, 22.05.2009 WO 2009/158571 A1, 30.12.2009 WO 2010/054285 A2, 14.05.2010 WO 98/002438 A1, 22.01.1998 SUSANNE TRUMPP-KALLMEYER ET AL.: 'Development of a binding model to protein tyrosine kinases for substituted pyrido[2,3-d]pyrimidine inhibitors' J. MED. CHEM. vol. 41, 1998, pages 1752 - 1763, XP002164517 PETER TRAXLER ET AL.: 'Use of a pharmacophore model for the design of EGR-R tyrosine kinase inhibitors: 4-(phenylamino)pyrazolo[3,4-d]pyrimidines' J. MED. CHEM. vol. 40, no. 22, 1997, pages 3601 - 3616, XP001009913 HOLLIS SHOWALTER H. D. ET AL.: 'Tyrosine kinase Inhibitor. 16. 6,5,6- tricyclic benzothieno[3,2-d]pyrimidines and pyrimido[5,4-b]- and -[4,5-b] indoles as inhibitors of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase' J. MED. CHEM. vol. 42, 1999, pages 5464 - 5474, XP002210181</p>
--	--

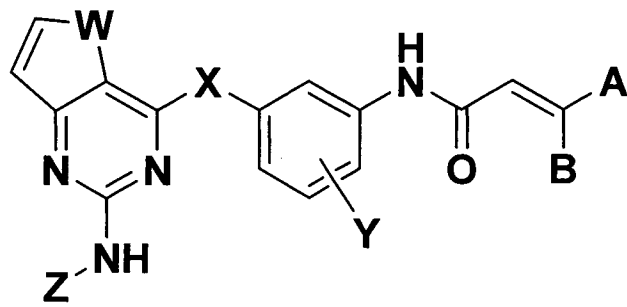
**(54) КОНДЕНСОВАНІ ПІРИМІДИНОВІ ПОХІДНІ ДЛЯ ІНГІБУВАННЯ ТИРОЗИНКІНАЗНОЇ АКТИВНОСТІ**

(57) Реферат:

Даний винахід стосується конденсованого піримідинового похідного, що має інгібувальну активність відносно тирозинкіназ, і фармацевтичної композиції для профілактики або лікування

UA 108889 C2

раку, пухлин, запальних захворювань, аутоімунних захворювань або імунологічно опосередкованих захворювань, яка містить таке похідне як активний інгредієнт.



(I)

Галузь техніки, до якої належить винахід

Даний винахід стосується нового конденсованого піримідинового похідного, яке має інгібувальну активність відносно тирозинкінази, і фармацевтичної композиції, яка містить таке похідне як активний інгредієнт.

5 Передумови створення винаходу

У клітинах існує множина систем передачі сигналів, які функціонально сполучені одна з одною для регуляції проліферації, росту, метастазування і апоптозу клітин (William G. Kaelin Jr., Nature Reviews Cancer 5, 689, 2005). Порушення внутрішньоклітинної регуляторної системи за допомогою генетичних і зовнішніх факторів обумовлює аномальну ампліфікацію або деструкцію системи передачі сигналів, що веде до утворення пухлинної клітини (Douglas Hanahan and Robert A. Weinberg, Cell 100, 57, 2000).

10 Протеїнтирозинкінази грають важливу роль в такій клітинній регуляції (Irena Melnikova and James Golden, Nature Reviews Drug Discovery 3, 993, 2004), і їх аномальна експресія або мутація спостерігалася в злоякісних пухлинних клітинах або при аутоімунних захворюваннях. Протеїнтирозинкіназа являє собою фермент, який каталізує перенесення фосфатних груп з ATP на залишки тирозину, розташовані в білкових субстратах. Багато які білки-рецептори факторів 15 росту функціонують як тирозинкінази для передачі клітинних сигналів. Взаємодія між факторами росту і їх рецепторами звичайно регулює клітинний ріст, а аномальна передача сигналів, зумовлена мутацією або надекспресією будь-якого з рецепторів, звичайно індукує різні злоякісні пухлини або аутоімунні захворювання, такі як ревматоїдний артрит.

20 З урахуванням ролі вказаних тирозинкіназ, був вивчений цілий ряд факторів росту і їх рецепторів, і серед них були ретельно вивчені тирозинкінази епідермальних факторів росту (EGF) і тирозинкінази EGF-рецепторів (EGFR) (Nancy E. Hynes and Heidi A. Lane, Nature Reviews Cancer 5, 341, 2005). Тирозинкіназа EGFR складається з рецептора і тирозинкінази і передає позаклітинні сигнали в ядро клітини через клітинну мембрану. Різні тирозинкінази EGFR 25 класифікують, основуючись на їх структурних відмінностях, на чотири підтипи, тобто EGFR (Erb-B1), Erb-B2, Erb-B3 і Erb-B4, і відомо, що активуючі EGFR мутації, такі як точкова мутація L858R в 21 екзоні і делеція всередині рамки зчитування в 19 екзоні домену тирозинкінази EGFR, є важливою причиною недрібноклітинного раку легень.

30 Гефітиніб (AstraZeneca) був спочатку розроблений як мала молекула для інгібування тирозинкінази EGFR, яка селективно і оборотно інгібує EGFR (Erb-B1). Ерлотиніб (Roche) також має схожі характеристики. Вказані направлені на EGFR лікарські засоби ефективні відносно недрібноклітинного раку легень (NSCLC) і забезпечують терапевтичну придатність для пацієнтів з активуючими EGFR мутаціями.

35 Однак повідомлялося, що розвиток резистентності знижує активність конкретних ліків, використовуваних в направлених на EGFR терапії. Вже повідомлялося, що приблизно у половині пацієнтів, яким вводили Гефітиніб або Ерлотиніб, виявлялася резистентність до дії ліків внаслідок індукції вторинної T790M EGFR мутації (William Pao et al., Public Library of Science Medicine, 2(3), 225, 2005, Cancer Res, 67(24), 11924, 2007). Крім того, нещодавно було виявлено, 40 що в порівнянні із загальноприйнятими оборотними інгібіторами, такими як Гефітиніб і Ерлотиніб, направлені на EGFR необоротні інгібітори є більш переважними для забезпечення відмінної ефективності і подолання розвитку резистентності (Danan Li et al., Cancer Cell 12, 81, 2007; і Anja Michalczyk et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry 16, 3482, 2008). У результаті, були розроблені необоротні інгібітори, такі як BIBW-2992 (Афатиніб, Boeringer Ingelheim) (CH Mom et al., British Journal of Cancer 98, 80, 2007), PF00299804 (Дакомітиніб, Pfizer) (Engelman J.A. et al., Cancer Res. 67, 11924, 2007) і AV-412 (AVEO Pharmaceuticals) (Tsuyoshi Suzuki et al., Cancer Sci. 98(12), 1977, 2007), які на даний час знаходяться на стадії клінічних випробувань. Стали відомі сполуки, які утворюють ковалентний зв'язок з розташованим в ATP-доміні EGFR цистеїном773 (Cys773), необоротно блокуючи тим самим аутофосфорилування EGFR і, отже, ефективно 50 інгібуючи передачу сигналів в клітинах раку (David W. Fry et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 95, 12022, 1998), і демонструють більш сильний інгібувальний ефект в порівнянні з оборотними інгібіторами, комерційно доступними у вигляді парних інгібіторів EGFR/HER-2 або інгібіторів ran-HER, при оцінці активності in vitro і в різних моделях карцином in vivo (Jeff B. Smaill et al., J. Med. Chem. 42, 1803, 1999). Проте, якщо сполуки вводять в дозі, достатній для подолання резистентності, індукованої T790M-мутаціями EGFR, то сполуки можуть викликати серйозні побічні ефекти, такі як шкірний висип, діарею і втрату ваги, внаслідок високої активності відносно EGFR WT (дикого типу), присутнього в нормальних клітинах, і це обмежує їх клінічне застосування (Martin L. Sos, et al., Cancer Res. 70, 868, 2010).

60 Як було підтверджено в клінічних тестах необоротних інгібіторів при недрібноклітинному раку легень, сполуки продемонстрували поліпшену активність, але, проте, слабкий

терапевтичний ефект в порівнянні із загальноприйнятими оборотними інгібіторами при розвитку резистентності у пацієнтів з раком. Відповідно, існує постійна потреба в розробці нового лікарського засобу, який є ефективним при резистентних до впливу ліків видів раку і не має небажаних побічних ефектів.

5 Проте, існують різні підтвердження того, що В-клітини (В-лімфоцити) і Т-клітини (Т-лімфоцити) грають ключову роль в патогенезі запальних захворювань, аутоімунних захворювань і/або імунологічно опосередкованих захворювань.

Наприклад, порушена передача сигналів може індукувати нерегульовану В-клітинну проліферацію і диференціацію з виникненням всіх видів лімфом, включаючи різні гострі або 10 хронічні лімфолейкози, і може викликати утворення аутоантитіл, що приводить до різноманітних запальних захворювань, аутоімунних захворювань і/або імунологічно опосередкованих захворювань.

Тирозинкіназа Брутона (ВТК) є представником сімейства ТЕС тирозинкіназ і грає важливу роль в активації В-клітин і передачі сигналів. ВТК грає суттєву роль в каскаді передачі сигналів 15 В-клітинами, який зв'язує стимуляцію В-клітинного рецептора (BCR) на поверхні В-клітин з відповіддю розташованих далі в каскаді клітин. Крім того, відомо, що ВТК є найважливішим регулятором розвитку В-клітин і активації і виживання зрілих В-клітин (Khan et al., *Immunity* 3, 283, 1995; Ellmeier et al., *J. Exp. Med.* 192, 1611, 2000; Kurosaki, *Current Opinion in Immunology* 12, 276, 2000; Schaeffer and Schwartzberg, *Current Opinion in Immunology* 12, 282, 2000). Таким 20 чином, інгібування ВТК може являти собою тактику лікування з блокуванням процесу захворювання, опосередкованого В-клітинами.

Наприклад, відомо, що дефіцитні по ВТК миші є резистентними до індукованого колагеном артриту, і була показана залежна від дози ефективність інгібіторів ВТК в моделі артриту у мишей (Jansson and Holmdahl, *Clin. Exp. Immunol.* 94, 459, 1993; Pan et al., *Chem. Med Chem.* 2, 25 58, 2007). Таким чином, ефективні інгібітори ВТК можуть бути застосовні для лікування ревматоїдного артриту.

На доповнення, ВТК також експресується відмінними від В-клітин клітинами, які можуть бути залучені до процесу захворювання, тобто тучними клітинами кісткового мозку. Повідомлялося, що в дефіцитних по ВТК тучних клітинах кісткового мозку супресується індукована антигеном 30 дегрануляція (Iwaki et al., *J. Biol. Chem.* 280, 40261, 2005). Це показує, що ВТК могла б бути застосовна для лікування патологічних реакцій тучних клітин, таких як алергія і бронхіальна астма.

Крім того, моноцити, в яких відсутня активність ВТК, продемонстрували знижену продукцію TNF- $\alpha$  у відповідь на стимуляцію (Horwood et al. *J Exp Med.* 197, 1603, 2003). Отже, 35 опосередковане TNF- $\alpha$  запалення могло б модулюватися за допомогою інгібіторів ВТК.

Крім того, повідомлялося, що ВТК бере участь в апоптозі як один з регуляторів (Islam and Smith, *Immunol. Rev.* 178, 49, 2000). Таким чином, інгібітори ВТК могли б бути застосовні для лікування деяких В-клітинних лімфом і лейкозу (Feldhahn et al., *J. Exp. Med.* 201, 1837, 2005).

Проте, Т-клітини беруть участь в передачі сигналів, одержаних через Т-клітинний рецептор 40 (TCR) на поверхні клітини від антигенпрезентуючих клітин, до подальших ефекторів за допомогою активації різних міжклітинних кіназ, таких як Janus-кінази. При цьому вони секретують різні інтерлейкіни (IL) або інтерферон- $\gamma$  для активації різних лейкоцитів, а також В-клітин. Протеїнкінази, залучені до передачі сигналів в Т-клітинах, являють собою Janus-кінази (JAK), такі як JAK1, JAK2, JAK3 і TYK2, індуковані IL-2 Т-клітинні кінази (ITK) і сімейство ТЕС-кіназ, таких як кінази лімфоцитів, що знаходяться в спокої (RLK). 45

Janus-кінази, включаючи JAK3, широко вивчалися як мішень при аутоімунних і/або запальних захворюваннях. Серед них, на відміну від залученої в гемопоез і еритроцитарний гомеостаз JAK2 або JAK1, що експресується в різних тканинах, JAK3 експресується в 50 лімфоцитах і грає дуже важливу роль в передачі сигналів за допомогою різних цитокінів, тобто IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 і IL-15, що є більш ефективним (Flanagan et al., *Journal of medicinal Chemistry*, 53, 8468, 2010). Згідно з дослідженнями на тваринах, JAK3 бере участь в дозріванні В-клітин і Т-клітин, а також в підтриманні функцій Т-клітин.

Тому інгібітори JAK3 можуть бути застосовні для лікування ревматоїдного артриту, псоріазу, атопічного дерматиту, вовчака, розсіяного склерозу, цукрового діабету I типу і викликаних цукровим діабетом ускладнень, раку, бронхіальної астми, аутоімунних порушень щитовидної залози, виразкового коліту, хвороби Крона, хвороби Альцгеймера, лейкозу і при інших 55 показаннях, при яких імуносупресія була б бажана, таких як трансплантація органів або ксенотрансплантація (Pesu M., Laurence A., Kishore N. et al., *Immunol Rev.* 223, 132, 2008.; Kawahara A., Minami Y., Miyazaki T. et al., *Proc Natl Acad Sci USA*, 92, 8724, 1995; Nosaka T., van

Deursen J.M.A., Tripp R.A. et al., *Science*, 270, 800, 1995; Papageorgiou Ac, Wikman L.E.K. et al., *Trends Pharm Sci*, 25, 558, 2004).

Проте, інші сімейства TEC-кіназ також грають важливу роль в активації Т-клітин (Pamela L. Schwartzberg et al., *Nature Reviews Immunology*, 5, 284, 2005). Наприклад, делеція ІТК, яка

5 характеристично експресується в Т-клітинах, у мишей приводить до зниженої клітинної проліферації, індукованої стимуляцією через Т-клітинні рецептори, і зниженої секреції різних цитокінів, таких як IL-2, IL-4, IL-5, IL-10 і IFN- $\gamma$  (Schaeffer et al., *Science* 284, 638, 1999; Fowell et al., *Immunity*, 11, 399, 1999; Schaffer et al., *Nature Immunology*, 2, 1183, 2001).

Крім того, у дефіцитних по ІТК мишей імунні симптоми алергічної бронхіальної астми були

10 ослаблені, а легеневе запалення, еозинофільна інфільтрація і продукція слизу у відповідь на провокацію алергеном овалбуміном були суттєво знижені (Muller et al., *Journal of Immunology*, 170, 5056, 2003). Це показує, що інгібітори ІТК могли б бути застосовні для лікування астми.

Крім того, ІТК також залучена до atopічного дерматиту. Повідомлялося, що пацієнти з

15 важким atopічним дерматитом мають більш високий рівень експресії її гена в Т-клітинах периферичної крові в порівнянні з контрольними групами або з пацієнтами з легким atopічним дерматитом (Matsumoto et al., *International archives of Allergy and Immunology*, 129, 327, 2002).

Проте, RLC діє як активатор секреції IL-2, який продукується шляхом передачі сигналів

20 через Т-клітинні рецептори спленцитів. Таким чином, інгібування RLC може знижувати різні Т-клітинні відповіді (Schaeffer et al., *Nature Immunology*, 2, 1183, 2001; Schaeffer et al., *Science* 284, 638, 1999).

Крім того, відомо, що тирозинкіназа кісткового мозку (BMX) бере участь в міграції

епітеліальних і ендотеліальних клітин (Pan et al., *Mol. Cell. Biol.* 2002, 22, 7512). Тому інгібітори

BMK можуть бути розроблені як протиракові засоби для інгібування метастазування ракових

клітин і ангіогенезу.

Як указано вище, оскільки сімейство TEC-кіназ, таких як BTK, ІТК, RLC, BMX і інших, і Janus-

25 кінази, такі як JAK3, грають найважливішу роль в активації В-клітин і/або Т-клітин, які залучені в патогенез запальних захворювань, аутоімунних захворювань і імунологічно опосередкованих захворювань, сполука для ефективного інгібування кіназ може бути застосовна як

30 терапевтичний засіб для різних запальних захворювань, аутоімунних захворювань і імунологічно опосередкованих захворювань.

Крім того, сполука для інгібування BTK, залученої до індукуючої В-клітинну лімфому В-

клітинної активації, і BMX, залученої до метастазування ракових клітин, може бути застосовна

як протираковий або протипухлинний засіб.

Таким чином, розробка сполуки, яка може інгібувати вищезазначені кінази і селективно

35 інгібувати варіантні EGFR, такі як при вторинних мутаціях T790M, а також при точковій мутації L858R в 21 екзоні або делеції всередині рамки зчитування в 19 екзоні, являє собою одну з найбільш важливих задач.

Незважаючи на те, що було висловлене припущення, що необоротні інгібітори EGFR, які

40 формують ковалентний зв'язок з розташованим на АТР домені EGFR цистеїном773 (Cys773), можуть виявляти інгібувальні ефекти відносно сімейства TEC-кіназ, таких як BTK, ІТК, RLC і BMX, в яких цистеїн знаходиться в тому ж положенні амінокислотної послідовності, а також кіназ, таких як JAK3 або BLK (Wooyoung Hur et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 18, 5916, 2008), сполука, яка може необоротно, селективно і ефективно інгібувати різні EGFR, BTK, JAK3, ІТК, RLC, BMX і/або BLK, розроблена не була.

45 Короткий опис даного винаходу

Тому метою даного винаходу є представлення нового конденсованого піримідинового

похідного, яке селективно і ефективно інгібує рак або пухлини, індуковані тирозинкіназою

рецепторів епідермального фактора росту (EGFR) або її мутантною формою, зі зниженими

небажаними побічними ефектами.

Іншою метою даного винаходу є представлення нового конденсованого піримідинового

50 похідного, яке може лікувати рак, пухлини, запальні захворювання, аутоімунні захворювання або імунологічно опосередковані захворювання, опосередковані аномально активованими В-лімфоцитами, Т-лімфоцитами або обома, за допомогою пригнічення нерелевантних тирозинкіназ, таких як сімейство TEC-кіназ (наприклад, BTK, ІТК, BMX або RLC) і Janus-кіназ

55 (наприклад, JAK3).

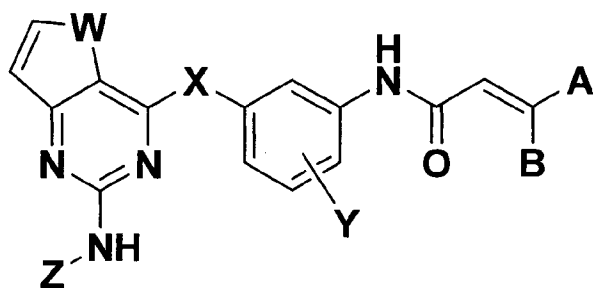
Ще однією метою даного винаходу є представлення фармацевтичної композиції для

профілактики або лікування раку, пухлин, запальних захворювань, аутоімунних захворювань

або імунологічно опосередкованих захворювань, яка містить згадане нове похідне

конденсованого піримідину.

Згідно з одним аспектом даного винаходу, представлена сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль:



(I)

де

5 W являє собою O або S;

X являє собою O, NH, S, SO або SO<sub>2</sub>;

Y являє собою атом водню, атом галогену, C<sub>1-6</sub>алкіл або C<sub>1-6</sub>алкокси;

кожний з A і B незалежно являє собою атом водню, атом галогену або ді(C<sub>1-6</sub>алкіл)амінометил;

10 Z являє собою арил або гетероарил, що містить один або декілька замісників, вибраних з групи, що складається з атома водню, атома галогену, гідрокси, нітро, ціано, C<sub>1-6</sub>алкілу, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>алкілкарбонілу, C<sub>1-6</sub>алкоксикарбонілу, ді(C<sub>1-6</sub>алкіл)аміноC<sub>2-6</sub>алкоксикарбонілу, аміно, C<sub>1-6</sub>алкіламіно, ді(C<sub>1-6</sub>алкіл)аміно, карбамоїлу, C<sub>1-6</sub>алкілкарбамоїлу, ді(C<sub>1-6</sub>алкіл)карбамоїлу, ді(C<sub>1-6</sub>алкіл)аміноC<sub>2-6</sub>алкілкарбамоїлу, сульфаміноїлу, C<sub>1-6</sub>алкілсульфаміноїлу, ді(C<sub>1-6</sub>алкіл)сульфаміноїлу, ді(C<sub>1-6</sub>алкіл)аміноC<sub>2-6</sub>алкілсульфаміноїлу, C<sub>1-6</sub>алкілсульфонілу, C<sub>1-6</sub>алкілсульфінілу, ді(C<sub>1-6</sub>алкіл)фосфонілу, гідроксіC<sub>1-6</sub>алкілу, гідроксикарбонілC<sub>1-6</sub>алкілу, C<sub>1-6</sub>алкоксіC<sub>1-6</sub>алкілу, C<sub>1-6</sub>алкілсульфонілC<sub>1-6</sub>алкілу, C<sub>1-6</sub>алкілсульфінілC<sub>1-6</sub>алкілу, ді(C<sub>1-6</sub>алкіл)фосфонілC<sub>1-6</sub>алкілу, гідроксіC<sub>2-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>алкоксіC<sub>2-6</sub>алкокси, аміноC<sub>1-6</sub>алкілу, C<sub>1-6</sub>алкіламіноC<sub>1-6</sub>алкілу, ді(C<sub>1-6</sub>алкіл)аміноC<sub>1-6</sub>алкілу, ді(C<sub>1-6</sub>алкіл)аміноацетилу, аміноC<sub>2-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>алкіламіноC<sub>2-6</sub>алкокси, ді(C<sub>1-6</sub>алкіл)аміноC<sub>2-6</sub>алкокси, гідроксіC<sub>2-6</sub>алкіламіно, C<sub>1-6</sub>алкоксіC<sub>2-6</sub>алкіламіно, аміноC<sub>2-6</sub>алкіламіно, C<sub>1-6</sub>алкіламіноC<sub>2-6</sub>алкіламіно, ді(C<sub>1-6</sub>алкіл)аміноC<sub>2-6</sub>алкіламіно, гетероарилу, гетероциклу, гетероциклічного окси, гетероциклічного тіо, гетероциклічного сульфінілу, гетероциклічного сульфонілу, гетероциклічного сульфаміноїлу, гетероциклічного C<sub>1-6</sub>алкілу, гетероциклічного C<sub>1-6</sub>алкокси, гетероциклічного аміно, гетероциклічного C<sub>1-6</sub>алкіламіно, гетероциклічного аміноC<sub>1-6</sub>алкілу, гетероциклічного карбонілу, гетероциклічного C<sub>1-6</sub>алкілкарбонілу, гетероциклічного карбонілC<sub>1-6</sub>алкілу, гетероциклічного C<sub>1-6</sub>алкілтіо, гетероциклічного C<sub>1-6</sub>алкілсульфінілу, гетероциклічного C<sub>1-6</sub>алкілсульфонілу, гетероциклічного амінокарбонілу, гетероциклічного C<sub>1-6</sub>алкіламінокарбонілу, гетероциклічного амінокарбонілC<sub>1-6</sub>алкілу, гетероциклічного карбоксамідо і гетероциклічного C<sub>1-6</sub>алкілкарбоксамідо;

30 арил належить до C<sub>6-12</sub>циклічного або біциклічного ароматичного кільця;

кожний з гетероарилів незалежно належить до 5-12-членного циклічного або біциклічного ароматичного гетерокільця, що містить один або декілька N, O або S;

кожний з гетероциклів незалежно належить до насиченого або частково ненасиченого 3-12-членного циклічного або біциклічного гетерокільця, що містить один або декілька N, O, S, SO або SO<sub>2</sub>, в якому атом вуглецю, що утворює гетероцикл, необов'язково містить один або декілька замісників, вибраних з групи, що складається з C<sub>1-6</sub>алкілу, гідрокси, гідроксіC<sub>1-6</sub>алкілу, гідроксикарбонілу, C<sub>1-6</sub>алкокси, аміно, C<sub>1-6</sub>алкіламіно, ді(C<sub>1-6</sub>алкіл)аміно, ді(C<sub>1-6</sub>алкіл)аміноC<sub>1-6</sub>алкілу, ді(C<sub>1-6</sub>алкіл)амінокарбонілу, гетероциклу, гетероциклічного C<sub>1-6</sub>алкілу і гетероарилу, і в якому, за умови, що гетероцикл необов'язково включає атом азоту, атом азоту необов'язково містить замісник, вибраний з групи, що складається з атома водню, C<sub>1-6</sub>алкілу, моногалогенC<sub>1-6</sub>алкілу, дигалогенC<sub>1-6</sub>алкілу, тригалогенC<sub>1-6</sub>алкілу, C<sub>3-6</sub>циклоалкілу, гідроксіC<sub>2-6</sub>алкілу, C<sub>1-6</sub>алкоксіC<sub>2-6</sub>алкілу, C<sub>1-6</sub>алкілкарбонілу, гідроксіC<sub>1-6</sub>алкілкарбонілу, C<sub>1-6</sub>алкоксикарбонілу, карбамоїлу, C<sub>1-6</sub>алкілкарбамоїлу, ді(C<sub>1-6</sub>алкіл)карбамоїлу, сульфаміноїлу, C<sub>1-6</sub>алкілсульфаміноїлу, ді(C<sub>1-6</sub>алкіл)сульфаміноїлу, C<sub>1-6</sub>алкілсульфонілу, аміноC<sub>2-6</sub>алкілу, C<sub>1-6</sub>алкіламіноC<sub>2-6</sub>алкілу, ді(C<sub>1-6</sub>алкіл)аміноC<sub>2-6</sub>алкілу, ді(C<sub>1-6</sub>алкіл)аміноC<sub>1-6</sub>алкілкарбонілу, гетероциклу, гетероциклічного окси, гетероциклічного тіо, гетероциклічного сульфінілу, гетероциклічного сульфонілу, гетероциклічного C<sub>1-6</sub>алкілу, гетероциклічного карбонілу, гетероциклічного C<sub>1-6</sub>алкілкарбонілу, гетероциклічного C<sub>1-6</sub>алкілсульфінілу і гетероциклічного C<sub>1-6</sub>алкілсульфонілу (причому, якщо атом азоту утворює третинний амін, то він необов'язково знаходиться в формі N-оксиду); і

необов'язково, C<sub>1-6</sub>алкіл є частково ненасиченим або містить C<sub>3-6</sub>циклоалкільний фрагмент, а атом вуглецю в гетероциклі знаходиться в карбонільній формі.

Відповідно до іншого аспекту даного винаходу, представлена фармацевтична композиція для профілактики або лікування раку, пухлин, запальних захворювань, аутоімунних захворювань або імунологічно опосередкованих захворювань, яка містить сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль.

Короткий опис креслень

Представлені вище і інші цілі і характерні риси даного винаходу стануть очевидні з представленого нижче опису винаходу при розгляді разом з супровідними кресленнями, на яких відповідно представлені:

Фіг. 1: зміна розміру пухлин у безтимусних мишей з ксенотрансплантованими раковими клітинами NCI-H1975 при пероральному введенні сполуки, одержаної згідно з прикладом 2;

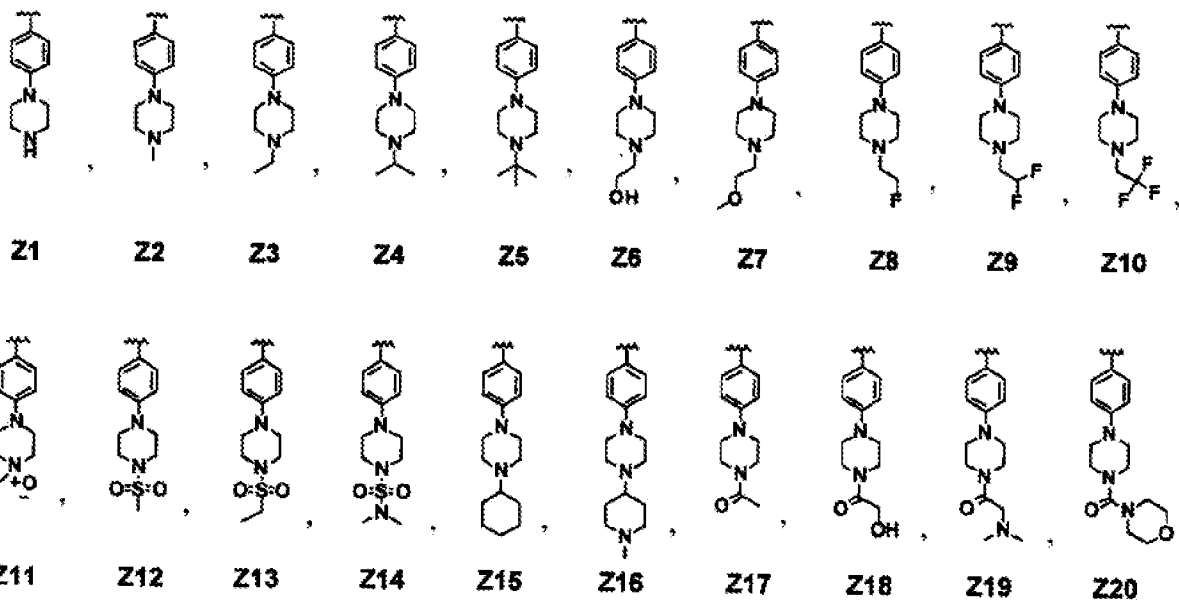
Фіг. 2: зміна маси тіла у безтимусних мишей з ксенотрансплантованими раковими клітинами NCI-H1975 при пероральному введенні сполуки, одержаної згідно з прикладом 2; і

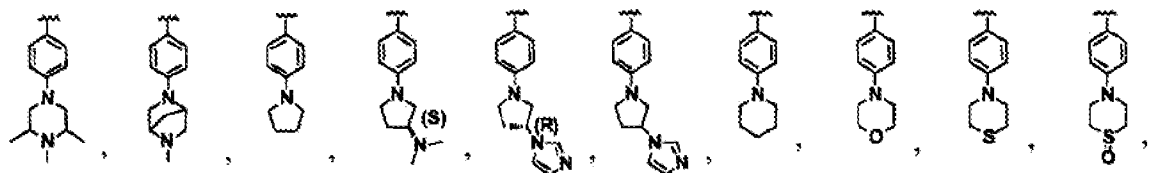
Фіг. 3: зміна по шкалі клінічних показників артриту в моделі індукованого колагеном артриту (CIA) при пероральному введенні сполуки, одержаної згідно з прикладом 1.

Докладний опис винаходу

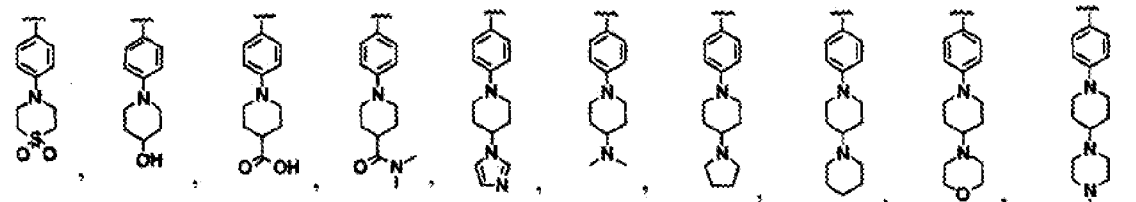
У сполуці формули (I) переважні приклади Z включають замісники, вибрані з групи, що складається з формул Z1-Z203, але вони не обмежуються ними:

20

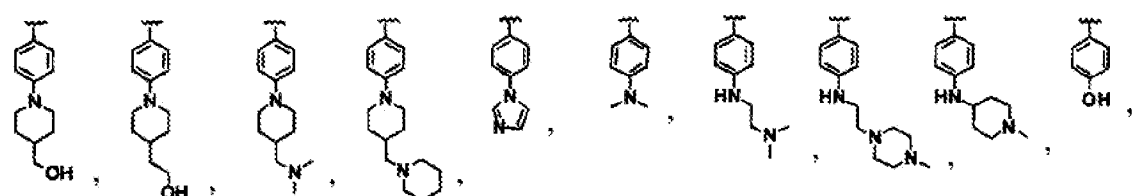




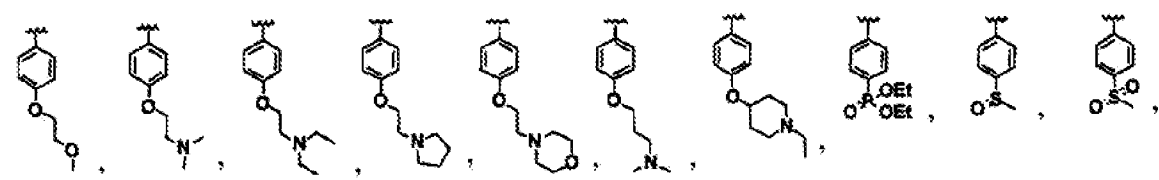
Z21 Z22 Z23 Z24 Z25 Z26 Z27 Z28 Z29 Z30



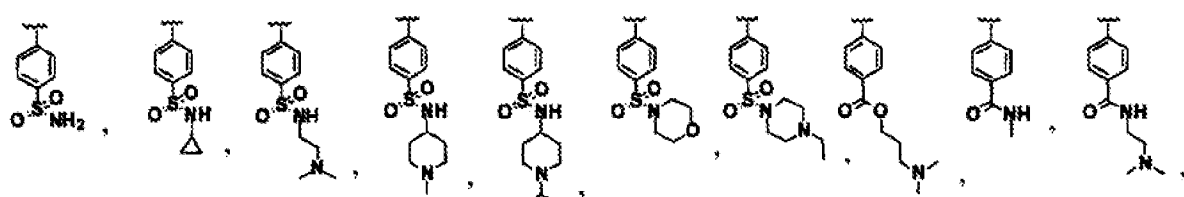
Z31 Z32 Z33 Z34 Z35 Z36 Z37 Z38 Z39 Z40



Z41 Z42 Z43 Z44 Z45 Z46 Z47 Z48 Z49 Z50

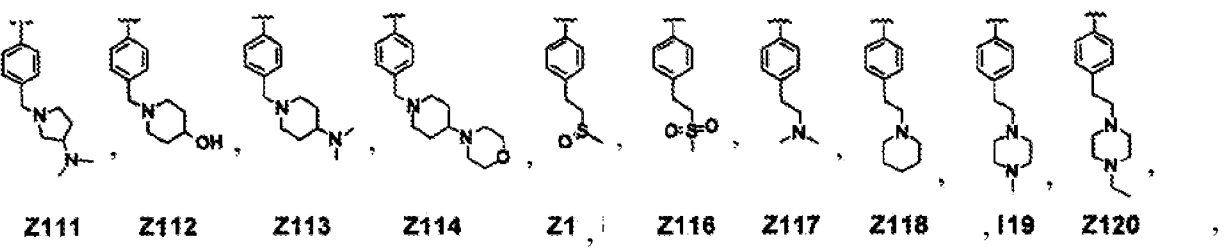
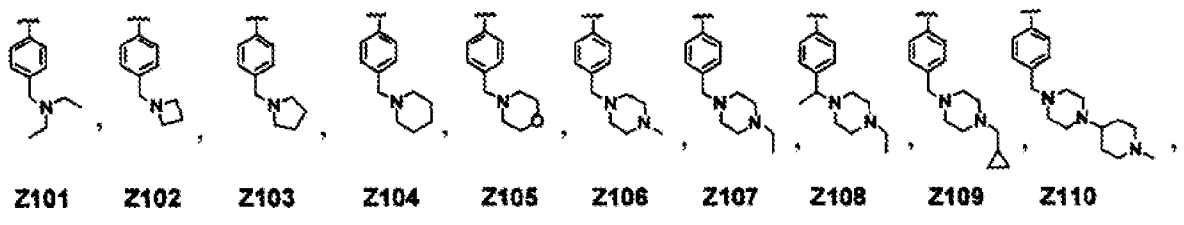
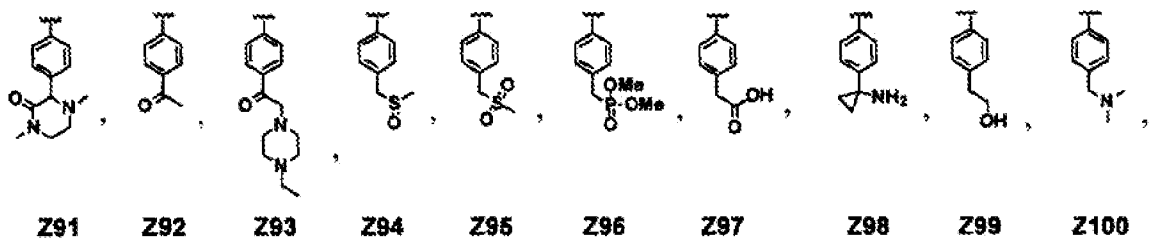
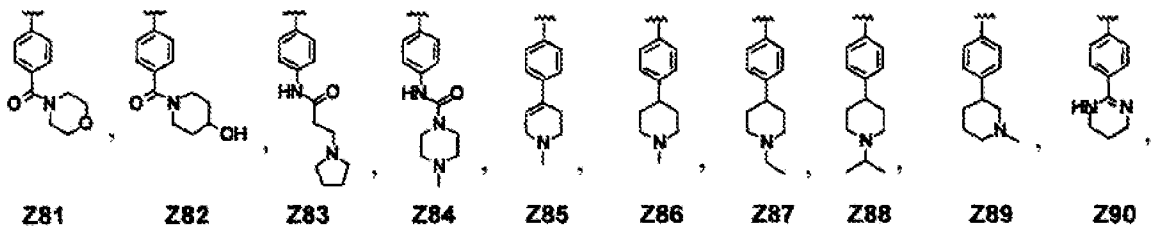
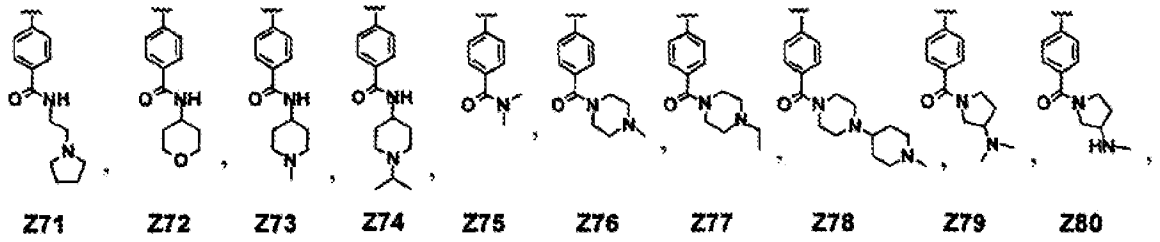


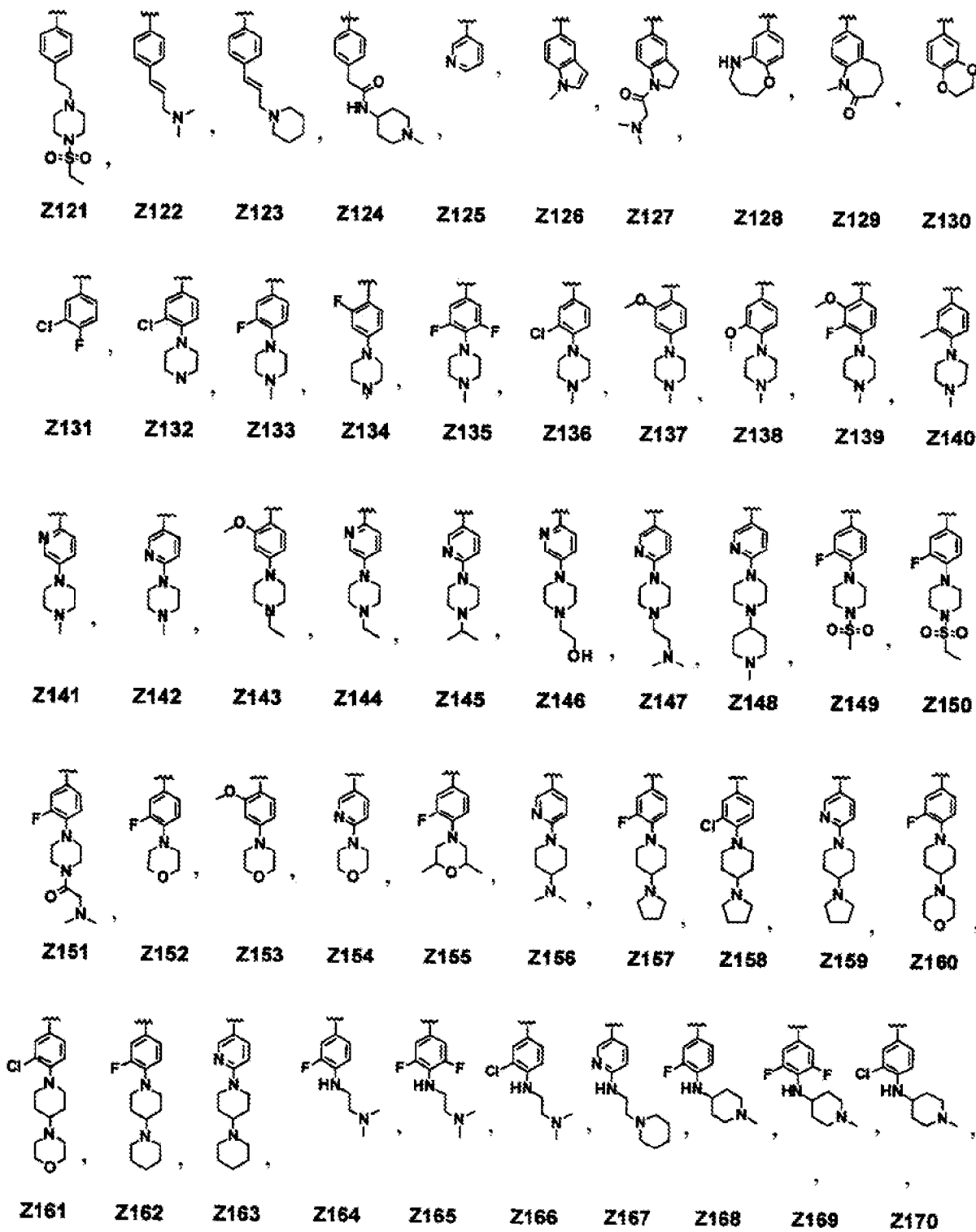
Z51 Z52 Z53 Z54 Z55 Z56 Z57 Z58 Z59 Z60

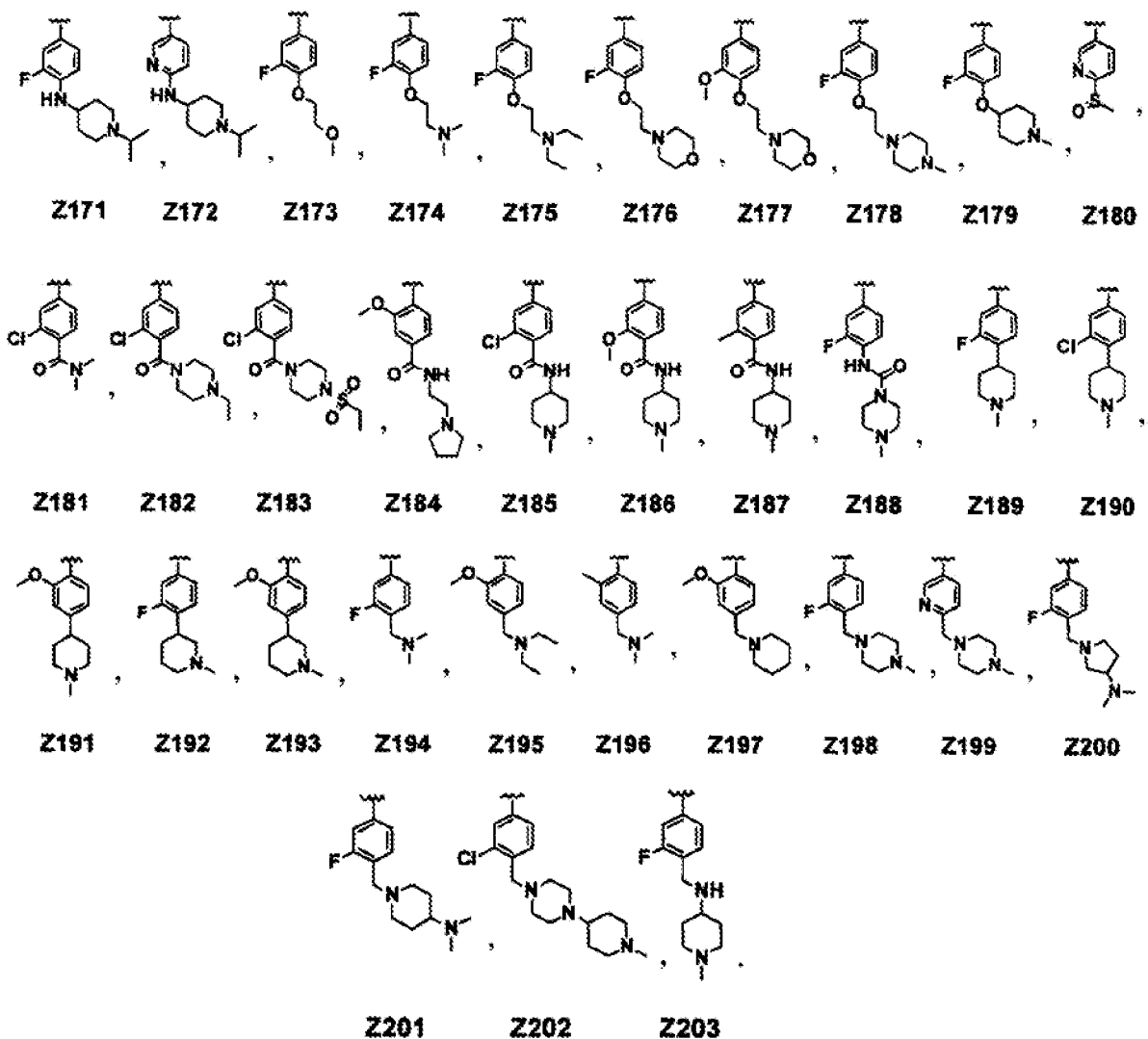


Z61 Z62 Z63 Z64 Z65 Z66 Z67 Z68 Z69 Z70









Більш переважні приклади сполуки формули (I) згідно з даним винаходом являють собою наступне:

- 5 N-(3-(2-(2-метокси-4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
N-(3-(2-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
N-(3-(2-(4-(4-трет-бутилпіперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- 10 N-(3-(2-(4-(4-(2-фторетил)піперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
N-(3-(2-(4-(4-(2,2,2-трифторетил)піперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
N-(3-(2-(4-(4-(2-метоксіетил)піперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- 15 N-(3-(2-(4-(4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
N-(3-(2-(4-(4-гідрокси-4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- 20 N-(3-(2-(4-(3,4,5-триметилпіперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
N-(3-(2-(4-(5-метил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- 25 N-(3-(2-(1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-7-іламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;

- N-(3-(2-(2-метокси-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-(2-(2-метокси-4-(1-метилпіперидин-3-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 5 N-(3-(2-(3-фтор-4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 діетил(4-((4-(3-акриламідофеноксид)тієно[3,2-d]піримідин-2-іл)аміно)феніл)фосфонат;  
 N-(3-(2-(4-[1,4]біпіперидиніл-1'-іл-3-фторфеніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 10 N-(3-(2-(3-хлор-4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-(2-(4-(1-метилпіперидин-4-іламіно)-3-хлорфеніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-(2-(2-фтор-4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 15 N-(3-(2-(3-метил-4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 4-((4-(3-акриламідофеноксид)тієно[3,2-d]піримідин-2-іл)аміно)-2-метил-N-(1-метилпіперидин-4-іл)бензамід;  
 20 N-(4-метил-3-(2-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(4-фтор-3-(2-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(4-метокси-3-(2-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 25 N-(3-(2-(5-(4-метилпіперазин-1-іл)піридин-2-іламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 (4-(4-(3-акрилоїламінофеноксид)тієно[3,2-d]піримідин-2-іламіно)феніл)амід 4-метилпіперазин-1-карбонової кислоти;  
 30 N-(4-((4-(3-акриламідофеноксид)тієно[3,2-d]піримідин-2-іл)аміно)-2-фторфеніл)-4-метилпіперазин-1-карбоксамід;  
 N-(3-(2-(4-(4-етилпіперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-(2-(4-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 35 N-(3-(2-(4-(4-(2,2-дифторетил)піперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-(2-(4-імідазол-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-(2-(4-(піперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-(2-(4-(4-(2-диметиламіноацетил)піперазин-1-іл)-3-фторфеніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 40 N-(3-(2-(3-хлор-4-(піперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-(2-(4-(4-(метилсульфоніл)піперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-(2-(4-(4-ацетилпіперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 45 N-(3-(2-(4-(4-(морфолін-4-карбоніл)піперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-(2-(4-(1,4-диметил-3-оксопіперазин-2-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 50 N-(3-(2-(4-морфолінофеніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-(2-(4-(4-(2-диметиламіно)етил)аміно)феніл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-(2-(4-(4-(2-метилпіперазин-1-іл)етил)аміно)феніл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 55 N-(3-(2-(4-тіоморфолінфеніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-(2-(4-(1-оксо-1λ<sup>4</sup>-тіоморфолін-4-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 (S)-N-(3-(2-(4-(3-(диметиламіно)піролідин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;

- N-(3-(2-(4-(4-піролідин-1-іл)піперидин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-(2-(4-[1,4]біпіперидиніл-1'-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 диметиламід 1-(4-(4-(3-акрилоїламіно)фенокси)тієно[3,2-d]піримідин-2-іламіно)феніл)піперидин-4-карбонової кислоти;  
 5 N-(3-(2-(4-(диметиламіно)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-(2-(4-(2-гідроксіетил)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-(2-(4-(2-диметиламіноетил)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 10 N-(3-(2-(4-хлор-4-фторфеніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-(2-(4-гідроксифеніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-((2-((4-ацетилфеніл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іл)окси)феніл)акриламід;  
 N-(3-((2-((4-(1,4,5,6-тетрагідропіримідин-2-іл)феніл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іл)окси)феніл)акриламід;  
 15 N-(3-(2-(3-фтор-2-метокси-4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-(2-(4-(4-етилпіперазин-1-іл)піперидин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-(2-(4-(3R-імідазол-1-іл)піролідин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 20 N-(3-(2-(4-(3-імідазол-1-іл)піролідин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-(2-(4-(4-імідазол-1-іл)піперидин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-(2-(4-(4-диметиламіно)піперидин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 25 N-(3-(2-(4-(4-морфолін-4-іл)піперидин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-(2-(3-фтор-4-(4-піролідин-1-іл)піперидин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 30 N-(3-(2-(3-фтор-4-(4-морфолін-4-іл)піперидин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-(2-(3-хлор-4-(4-піролідин-1-іл)піперидин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 35 N-(3-(2-(3-хлор-4-(4-морфолін-4-іл)піперидин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-(2-(4-(4-гідроксипіперидин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-((2-((4-(4-гідроксиметил)піперидин-1-іл)феніл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іл)окси)феніл)акриламід;  
 40 N-(3-((2-((4-(4-2-гідроксіетил)піперидин-1-іл)феніл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іл)окси)феніл)акриламід;  
 N-(3-(2-(4-(4-етилсульфоніл)піперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-(2-(4-((4-етилпіперазин-1-іл)метил)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 45 N-(3-(2-(4-діетиламінометил)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-(2-(4-(4-морфолін-4-іл)піперидин-1-іл)метил)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 (E)-N-(3-((2-((4-(3-(диметиламіно)проп-1-ен-1-іл)феніл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іл)окси)феніл)акриламід;  
 50 N-(3-((2-((4-(1-метилпіперидин-4-іл)аміно)феніл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іл)окси)феніл)акриламід;  
 N-(3-(2-(4-діетиламінометил-2-метоксифеніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 55 N-(3-(2-(4-((4-метилпіперазин-1-іл)метил)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-(2-(3-фтор-4-(4-метилпіперазин-1-іл)метил)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 60 N-(3-(2-(4-(піперидин-1-іл)метил)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-(2-(4-азетидин-1-іл)метил)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;

- N-(3-(2-(4-піролідин-1-ілметилфеніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-(2-(4-(морфолінометил)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-((2-((4-((3-(диметиламіно)піролідин-1-іл)метил)феніл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- 5 N-(3-((2-((4-((4-гідроксипіперидин-1-іл)метил)феніл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-((2-((4-((4-(диметиламіно)піперидин-1-іл)метил)феніл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- 10 диметил(4-(4-(3-акриламідофенокси)тієно[3,2-d]піримідин-2-іл)аміно)бензилфосфонат;  
 N-(3-(2-(4-((диметиламіно)метил)-3-фторфеніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-(2-(4-((3-(диметиламіно)піролідин-1-іл)метил)-3-фторфеніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- 15 N-(3-(2-(4-((4-(диметиламіно)піперидин-1-іл)метил)-3-фторфеніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-(2-(4-((1-метилпіперидин-4-іламіно)метил)-3-фторфеніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-(2-(4-диметиламінометил-2-метилфеніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- 20 N-(3-(2-(4-((4-(циклопропілметил)піперазин-1-іл)метил)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-(2-(4-((4-(1-метилпіперидин-4-іл)піперазин-1-іл)метил)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- 25 N-(3-(2-(4-метансульфонілметилфеніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-(2-(4-(2-метансульфонілетил)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-(2-(3-хлор-4-(4-(1-метилпіперидин-4-іл)піперазин-1-ілметил)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- 30 N-(3-(2-(4-(4-(1-метилпіперидин-4-іл)піперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-(2-(4-(4-циклогексилпіперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- 35 N-(3-(2-(5-(4-етилпіперазин-1-іл)піридин-2-іламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-(2-(5-(4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-іл)піридин-2-іламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-(2-(4-(1-(4-етилпіперазин-1-іл)етил)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- 40 N-(3-(2-(4-(4-етилпіперазин-1-карбоніл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-(2-(4-(4-(2-гідроксіацетил)піперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-(2-(4-(4-(2-диметиламіноацетил)піперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- 45 2-(4-((4-(3-акриламідофенокси)тієно[3,2-d]піримідин-2-іл)аміно)феніл)оцтова кислота;  
 N-(3-((2-((4-(метилсульфініл)феніл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іл)окси)феніл)акриламід;  
 N-(3-((2-((4-(метилсульфоніл)феніл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іл)окси)феніл)акриламід;  
 4-((4-(3-акриламідофенокси)тієно[3,2-d]піримідин-2-іл)аміно)-N-метилбензамід;  
 4-((4-(3-акриламідофенокси)тієно[3,2-d]піримідин-2-іл)аміно)-N, N-диметилбензамід;
- 50 N-(3-((2-((4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-((2-((4-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)феніл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- 55 N-(3-(2-(4-(4-(1-метилпіперидин-4-іл)піперазин-1-карбоніл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-(2-(4-(4-гідроксипіперидин-1-карбоніл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-(2-(4-(3-метиламінопіролідин-1-карбоніл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;

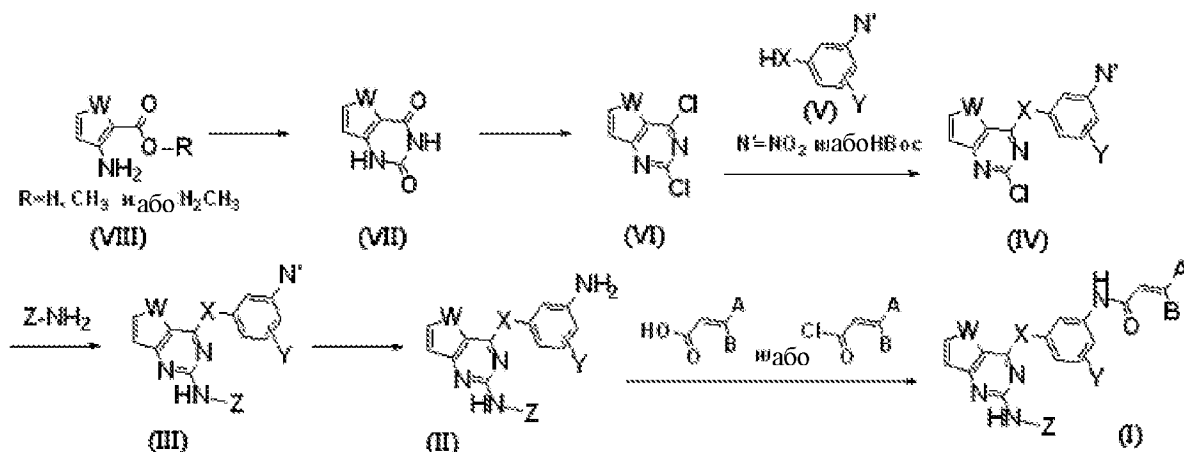
- N-(3-(2-(4-(3-диметиламінопіролідин-1-карбоніл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 4-(4-(3-акрилоїламінофенокси)тієно[3,2-d]піримідин-2-іламіно)-N-(2-диметиламіноетил)бензамід;
- 5 N-(3-(2-(3-хлор-4-(4-етилпіперазин-1-карбоніл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-((2-((3-хлор-4-((2-диметиламіно)етил)аміно)феніл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 4-(4-(3-акрилоїламінофенокси)тієно[3,2-d]піримідин-2-іламіно)-2-хлор-N, N-диметилбензамід;
- 10 N-(3-(2-(3-хлор-4-(4-етансульфонілпіперазин-1-карбоніл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 4-((4-(3-акриламідофенокси)тієно[3,2-d]піримідин-2-іл)аміно)-2-хлор-N-(1-метилпіперидин-4-іл)бензамід;
- 15 N-(3-(2-(4-(4-етилпіперазин-1-ілсульфоніл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-((2-((4-((метилсульфініл)метил)феніл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іл)окси)феніл)акриламід;  
 N-(3-((2-((4-(2-(метилсульфініл)етил)феніл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іл)окси)феніл)акриламід;
- 20 N-(3-((2-((4-сульфамоїлфеніл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іл)окси)феніл)акриламід;  
 N-(3-((2-((4-(морфоліносульфоніл)феніл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іл)окси)феніл)акриламід;  
 N-(3-((2-((4-(N-циклопропілсульфамоїл)феніл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іл)окси)феніл)акриламід;
- 25 N-(3-((2-((4-(N-(2-диметиламіно)етил)сульфамоїл)феніл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іл)окси)феніл)акриламід;  
 N-(3-((2-((4-(N-(1-метилпіперидин-4-іл)сульфамоїл)феніл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іл)окси)феніл)акриламід;  
 N-(3-((2-((4-(N-(1-ізопропілпіперидин-4-іл)сульфамоїл)феніл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іл)окси)феніл)акриламід;
- 30 3-(диметиламіно)пропіл-4-((4-(3-акриламідофенокси)тієно[3,2-d]піримідин-2-іл)аміно)бензоат;  
 N-(3-(2-(4-(2-(4-етилпіперазин-1-іл)етил)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- 35 N-(3-(2-(4-(2-піперидин-1-ілетил)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-(2-(4-(1,1-діоксо-1λ<sup>6</sup>-тіоморфолін-4-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-(2-(4-(2-(4-етилпіперазин-1-іл)ацетил)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- 40 N-(3-(2-(4-(1-етилпіперидин-4-ілокси)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-(2-(3-фтор-4-(1-метилпіперидин-4-ілокси)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-(2-(4-(2-морфоліноетокси)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- 45 N-(3-(2-(4-(2-метоксіетокси)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-((2-((4-(2-диметиламіно)етокси)феніл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іл)окси)феніл)акриламід;  
 N-(3-((2-((4-(2-(діетиламіно)етокси)феніл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іл)окси)феніл)акриламід;
- 50 N-(3-((2-((4-(2-(піролідин-1-іл)етокси)феніл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іл)окси)феніл)акриламід;  
 N-(3-((2-((2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-7-іл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іл)окси)феніл)акриламід;
- 55 N-(3-(2-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-(2-(3-фтор-4-(2-метоксіетокси)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-(2-(4-(2-диметиламіноетокси)-3-фторфеніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;

- N-(3-(2-(4-(2-діетиламіноетокси)-3-фторфеніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-(2-(3-фтор-4-(2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 5 N-(3-(2-(3-метокси-4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 (E)-4-(диметиламіно)-N-(3-(2-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)бут-2-енамід;  
 N-(3-(2-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іламіно)феніл)акриламід;  
 10 N-(3-(2-(4-(4-етилпіперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іламіно)феніл)акриламід;  
 N-(3-(2-(4-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іламіно)феніл)акриламід;  
 N-(3-(2-(4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іламіно)феніл)акриламід;  
 15 N-(3-(2-(4-(1-метилпіперидин-3-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іламіно)феніл)акриламід;  
 N-(3-(2-(4-диметиламінометилфеніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іламіно)феніл)акриламід;  
 N-(3-(2-(4-піперидин-1-ілметилфеніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іламіно)феніл)акриламід;  
 20 N-(3-(2-(4-(2-диметиламіноетил)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іламіно)феніл)акриламід;  
 N-(3-(2-(4-(2-(4-метилпіперазин-1-іл)етил)феніл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іламіно)феніл)акриламід;  
 N-(3-(2-(4-(2-диметиламіноетокси)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іламіно)феніл)акриламід;  
 25 N-(3-(2-(4-(3-диметиламінопропокси)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іламіно)феніл)акриламід;  
 N-(3-(2-(3-фтор-4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іламіно)феніл)акриламід;  
 N-(3-(2-(3-фтор-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іламіно)феніл)акриламід;  
 30 N-(3-(2-(3-фтор-4-(1-метилпіперидин-4-іламіно)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іламіно)феніл)акриламід;  
 N-(3-(2-(2-метокси-4-піперидин-1-ілметилфеніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іламіно)феніл)акриламід;  
 35 N-(4-фтор-3-(2-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іламіно)феніл)акриламід;  
 N-(4-фтор-3-(2-(3-фтор-4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іламіно)феніл)акриламід;  
 N-(3-(2-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілтїо)феніл)акриламід;  
 40 N-(3-(2-(3-фтор-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ісульфаніл)феніл)акриламід;  
 N-(3-(2-(3-фтор-4-морфолін-4-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ісульфаніл)феніл)акриламід;  
 (E)-4-(диметиламіно)-N-(3-(2-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілтїо)феніл)бут-2-енамід;  
 45 N-(3-(2-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ісульфініл)феніл)акриламід;  
 (Z)-3-хлор-N-(3-(2-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 50 (E)-3-хлор-N-(3-(2-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-(2-(4-(4-етилпіперазин-1-іл)-2-метоксифеніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-(2-(2-метокси-4-морфолінофеніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 55 4-((4-(3-акриламідофеноксид)тієно[3,2-d]піримідин-2-іл)аміно)-2-метокси-N-(1-метилпіперидин-4-іл)бензамід;  
 N-(3-(2-(4-(піперидин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-(2-(4-(піролідин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 1-(4-(4-(3-акриламідофеноксид)тієно[3,2-d]піримідин-2-іл)аміно)феніл)піперидин-4-карбонову  
 60 кислоту;



- N-(3-(2-(4-(4-диметиламінометилпіперидин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-(2-(4-(4-піперидин-1-ілметилпіперидин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 5 N-(3-(2-(4-(1-метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-(2-(4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 10 N-(3-(2-(4-(1-етилпіперидин-4-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-(2-(4-(1-ізопропілпіперидин-4-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-(2-(4-(1-метилпіперидин-3-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 15 N-(3-(2-(4-диметиламінометилфеніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-(2-(3-хлор-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 4-(4-(3-акриламідофенокси)тієно[3,2-d]піримідин-2-іламіно)-N-(2-(піролідин-1-іл)етил)бензамід;  
 N-(3-((2-((4-(2-((1-метилпіперидин-4-іл)аміно)-2-оксоетил)феніл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іл)окси)феніл)акриламід;  
 20 N-(3-(2-(4-(3-піперидин-1-ілпропеніл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-(2-(4-(3-піролідин-1-ілпропіонаміно)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 25 4-((4-(3-акриламідофенокси)тієно[3,2-d]піримідин-2-іл)аміно)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)бензамід;  
 4-((4-(3-акриламідофенокси)тієно[3,2-d]піримідин-2-іл)аміно)-N-(1-метилпіперидин-4-іл)бензамід;  
 4-((4-(3-акриламідофенокси)тієно[3,2-d]піримідин-2-іл)аміно)-N-(1-ізопропілпіперидин-4-іл)бензамід;  
 30 4-(4-(3-акрилоїламінофенокси)тієно[3,2-d]піримідин-2-іламіно)-3-метокси-N-(2-піролідин-1-іл)етил)бензамід;  
 N-(3-(2-(4-(4-(N,N-диметилсульфамоїл)піперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 35 N-(3-(2-(4-(2-(4-(етилсульфоніл)піперазин-1-іл)етил)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-(2-(6-(4-метилпіперазин-1-іл)піридин-3-іламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-((2-(піридин-3-іламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іл)окси)феніл)акриламід;  
 40 N-(3-((2-((6-морфолінопіридин-3-іл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іл)окси)феніл)акриламід;  
 N-(3-((2-((6-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)піридин-3-іл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іл)окси)феніл)акриламід;  
 N-(3-((2-((6-(4-(1-метилпіперидин-4-іл)піперазин-1-іл)піридин-3-іл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іл)окси)феніл)акриламід;  
 45 N-(3-((2-((6-(4-(2-диметиламіно)етил)піперазин-1-іл)піридин-3-іл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іл)окси)феніл)акриламід;  
 N-(3-((2-((6-(4-(диметиламіно)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іл)окси)феніл)акриламід;  
 N-(3-((2-((6-(4-(піролідин-1-іл)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іл)окси)феніл)акриламід;  
 50 N-(3-((2-((6-([1,4'-біпіперидин]-1'-іл)піридин-3-іл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іл)окси)феніл)акриламід;  
 N-(3-((2-((6-((4-метилпіперазин-1-іл)метил)піридин-3-іл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іл)окси)феніл)акриламід;  
 55 N-(3-((2-((6-((2-піперидин-1-іл)етил)аміно)піридин-3-іл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іл)окси)феніл)акриламід;  
 N-(3-((2-((6-((1-ізопропілпіперидин-4-іл)аміно)піридин-3-іл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іл)окси)феніл)акриламід;  
 60 N-(3-((2-((6-(метилсульфініл)піридин-3-іл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іл)окси)феніл)акриламід;

- N-(3-(2-(3-фтор-4-морфолінофеніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-((2-((3-фтор-4-((1-метилпіперидин-4-іл)аміно)феніл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іл)окси)феніл)акриламід;  
 5 N-(3-((3-фтор-4-((1-ізопропілпіперидин-4-іл)аміно)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-(2-(3-фтор-4-(4-(метилсульфоніл)піперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-(2-(4-(4-(етансульфоніл)піперазин-1-іл)-3-фторфеніл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 10 N-(3-(2-(4-(2,6-цис-диметилморфоліно)-3-фторфеніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-(2-(3-фтор-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 15 N-(3-(2-(3-фтор-4-(1-метилпіперидин-3-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-(2-(3-фтор-4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-((2-((4-((2-(диметиламіно)етил)аміно)-3-фторфеніл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іл)окси)феніл)акриламід;  
 20 N-(3-((2-((3,5-дифтор-4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-((2-((4-((2-(диметиламіно)етил)аміно)-3,5-дифторфеніл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 25 N-(3-((2-((3,5-дифтор-4-(1-метилпіперидин-4-іл)аміно)феніл)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-(2-(4-(1-аміноциклопропіл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-(2-[1-(2-диметиламіноацетил)-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іламіно]тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 30 N-(3-(2-(1-метил-1Н-індол-5-іламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-((2-((4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)фууро[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-((2-((4-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)феніл)аміно)фууро[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 35 N-(3-((2-((4-морфолінофеніл)аміно)фууро[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-((2-((4-(диметиламіно)метил)феніл)аміно)фууро[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-((2-((4-(4-(диметиламіно)піперидин-1-іл)метил)феніл)аміно)фууро[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 40 N-(3-((2-((3-фтор-4-(1-метилпіперазин-4-іл)феніл)аміно)фууро[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-((2-((4-((2-(диметиламіно)етил)аміно)-3-фторфеніл)аміно)фууро[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 N-(3-((2-((3-фтор-4-((1-метилпіперидин-4-іл)аміно)феніл)аміно)фууро[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;  
 45 N-(3-(2-(3-метокси-4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно)фууро[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід і  
 N-(3-((2-((4-сульфамойлфеніл)аміно)фууро[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід.  
 Сполука формули (I) згідно з даним винаходом може бути одержана згідно з методикою, представленою на реакційній схемі (I):  
 50 Реакційна схема (I)



де

A, B, W, X, Y і Z характеризуються тими ж значеннями, що і визначені вище;

R являє собою водень, метил або етил; і

N' являє собою нітро або амін, захищений трет-бутилоксикарбонілом (Boc).

Як представлено на реакційній схемі (I), сполуку формули (VIII) піддають реакції конденсації з сечовиною в органічному розчиннику (наприклад, N, N-диметилформамід, N, N-диметилацетамід або N-метилпіролідон) при температурі в діапазоні від температури сублімації до 200 °С; або з ціанатом калію в кислих умовах, таких як 6-50 % водна оцтова кислота, при температурі в діапазоні від кімнатної температури до 100 °С, з одержанням конденсованої сполуки формули (VII).

Одержану таким чином сполуку формули (VII) нагрівали із зворотним холодильником при перемішуванні в присутності хлоруючого агента (наприклад, хлорангідрид фосфорної кислоти або тіонілхлорид) з одержанням хлорованої сполуки формули (VI), з подальшим проведенням реакції в органічному розчиннику (наприклад, диметилсульфоксид, N, N-диметилформамід, N, N-диметилацетамід, N-метилпіролідон, ацетонітрил, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, толуол або бензол) в присутності неорганічної основи (наприклад, карбонат цезію, карбонат натрію або карбонат калію) при температурі в діапазоні від кімнатної температури до 100 °С, індуючи заміщення в положенні С-4 сполуки формули (VI) похідним аніліну, фенолу або тіофенулу формули (V), з одержанням сполуки формули (IV).

Здійснюють взаємодію сполуки формули (IV) з Z-NH<sub>2</sub> в спиртовому розчині (наприклад, 2-пропанол або 2-бутанол) в присутності неорганічної кислоти (наприклад, соляна кислота) або органічної кислоти (наприклад, трифтороцтова кислота) при температурі в діапазоні від 70 °С до температури сублімації; або з Z-NH<sub>2</sub> в органічному розчиннику (наприклад, 1,4-діоксан) в присутності паладієвого каталізатора (наприклад, ацетат паладію(II) або трис(добензиліденацетон)дипаладій(0)), і в присутності ліганду (наприклад, біс(дифенілфосфіно)(ксантен) (Xantphos) або 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил (BINAP)) і неорганічної основи (наприклад, карбонат цезію або трет-бутоксид натрію) при температурі приблизно 100 °С, з одержанням сполуки формули (III), що містить групу Z-NH<sub>2</sub>.

Сполуку формули (III), в якій N' являє собою нітрогрупу, піддають гідуванню із застосуванням як каталізатора паладійованого вугілля або реакції відновлення, опосередкованій Fe, з одержанням анілінової сполуки формули (II), нітрогрупа якої заміщена аміногрупою. Сполуку формули (III), в якій N' являє собою аміногрупу, захищену трет-бутилоксикарбонілом (Boc), піддають взаємодії з кислотою (наприклад, трифтороцтова кислота або соляна кислота) в органічному розчиннику (наприклад, метиленхлорид), з одержанням анілінової сполуки формули (II) зі знятими захисними групами.

Потім анілінову сполуку формули (II) піддають взаємодії з акрилоїлхлоридом, заміщеним A і B, в органічному розчиннику (наприклад, метиленхлорид або тетрагідрофуран) або в змішаному розчиннику, такому як 50 % водний тетрагідрофуран, в присутності неорганічної основи (наприклад, бікарбонат натрію) або органічної основи (наприклад, триетиламін або діізопропілетиламін) при низькій температурі в діапазоні від -10 °С до 10 °С; або з акриловою кислотою, заміщеною A і B, в піридині з використанням агента сполучення (наприклад, 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімід (EDCI) або гексафторфосфатметанамін 2-(1H-7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію (HATU)), з одержанням сполуки формули (I) згідно з даним винаходом, що містить акриламідну групу.

Сполука формули (I) згідно з даним винаходом також може бути одержана у формі фармацевтично прийнятної солі, утвореної з неорганічною або органічною кислотою, такою як соляна кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, фосфорна кислота, азотна кислота, оцтова кислота, гліколева кислота, молочна кислота, піровиноградна кислота, малінова кислота, янтарна кислота, глутарова кислота, фумарова кислота, яблучна кислота, миґдалева кислота, виннокам'яна кислота, лимонна кислота, аскорбінова кислота, пальмітинова кислота, малеїнова кислота, гідроксималеїнова кислота, бензойна кислота, гідроксibenзойна кислота, фенілоцтова кислота, корична кислота, саліцилова кислота, метансульфонова кислота, бензолсульфонова кислота і толуолсульфонова кислота.

Фармацевтично прийнятна сіль згідно з даним винаходом може бути одержана за допомогою традиційних способів, наприклад за допомогою розчинення сполуки формули (I) в змішаному з водою органічному розчиннику, такому як ацетон, метанол, етанол і ацетонітрил, з додаванням надмірної кількості органічної кислоти або водного розчину неорганічної кислоти, з індукцією осадження солей з одержаної суміші, з видаленням розчинника і вільної кислоти, що залишилася в ньому, і з виділенням солей, що випали в осад.

Сполука формули (I) згідно з даним винаходом або її фармацевтично прийнятна сіль може включати її гідрат і сольват.

Відповідно, даний винахід стосується використання сполуки згідно з даним винаходом для одержання лікарського засобу для профілактики або лікування раку, пухлин, запальних захворювань, аутоімунних захворювань або імунологічно опосередкованих захворювань.

Крім того, даний винахід стосується фармацевтичної композиції для профілактики або лікування раку, пухлин, запальних захворювань, аутоімунних захворювань або імунологічно опосередкованих захворювань, яка містить сполуку згідно з даним винаходом як діючий інгредієнт.

Крім того, даний винахід стосується способу профілактики або лікування раку, пухлин, запальних захворювань, аутоімунних захворювань або імунологічно опосередкованих захворювань, який включає введення сполуки згідно з даним винаходом потребуючому цього ссавцю.

Сполука згідно з даним винаходом формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль селективно і ефективно інгібує ріст ракових клітин, індукований тирозинкіназою рецепторів епідермального фактора росту (EGFR) або її мутантною формою, а також резистентність до дії лікарських засобів. Відповідно, даний винахід стосується фармацевтичної композиції, яка містить сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль як діючий інгредієнт, для профілактики або лікування раку або пухлин, індукованих тирозинкіназою EGFR або її мутантною формою.

Типові приклади раку або пухлин можуть включати, без обмеження, рак печінки, гепатоцелюлярну карциному, рак щитовидної залози, колоректальний рак, рак яєчка, рак кістки, рак порожнини рота, базаліому, рак яєчників, пухлину головного мозку, карциному жовчного міхура, рак жовчних проток, рак голови і шиї, карциному сечового міхура, рак язика, рак стравоходу, гліому, гліобластому, рак нирки, злоякісну меланому, рак шлунка, рак молочної залози, саркому, карциному гортані, рак матки, рак шийки матки, рак передміхурової залози, рак прямої кишки, рак підшлункової залози, рак легень, рак шкіри і інші солідні злоякісні пухлини.

Сполука згідно з даним винаходом формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль може забезпечити посилені протиракові ефекти при введенні її в сполученні з іншим протираковим засобом для лікування раку або пухлин.

Типові приклади протиракових засобів для лікування раку або пухлин можуть включати, без обмеження, інгібітори передачі внутрішньоклітинних сигналів (наприклад, іматиніб, гефітиніб, бортезоміб, ерлотиніб, сорафеніб, сунітиніб, дасатиніб, вориностат, лапатиніб, темсіролімус, нілотиніб, еверолімус, пазопаніб, трастузумаб, бевацизумаб, сетуксимаб, ранібізумаб, пегаптаніб, панітумумаб і т. п.), інгібітори мітозу (наприклад, паклітаксел, вінкрестин, вінбластин і т. п.), алкілувальні агенти (наприклад, цисплатин, циклофосфамід, хромабуцил, кармустин і т. п.), антиметаболіти (наприклад, метотрексат, 5-FU і т. п.), інтеркалюючі протиракові засоби (актиноміцин, антрациклін, блеоміцин, мітоміцин C і т. п.), інгібітори топоізомерази (наприклад, іринотекан, топотекан, теніпозид і т. п.), імунотерапевтичні засоби (наприклад, інтерлейкін, інтерферон і т. п.) і антигормональні засоби (наприклад, тамоксифен, ралоксифен і т. п.), і в фармацевтичну композицію згідно з даним винаходом може бути включено щонайменше один протираковий засіб, вибраний з вказаних вище.

Крім того, сполука згідно з даним винаходом формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль селективно і ефективно інгібує тирозинкіназу Бруттона (BTK), Janus-кіназу 3 (JAK3), індуквану інтерлейкіном-2 Т-клітинну кіназу (ITK), кіназу лімфоцитів, що знаходяться в спокої

(RLK), і тирозинкіназу кісткового мозку (BMX), які експресуються, головним чином, в аномально активованих В-лімфоцитах і/або Т-лімфоцитах. А саме, сполука згідно з даним винаходом формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль може застосовуватися для профілактики або лікування раку, пухлин, запальних захворювань, аутоімунних захворювань або імунологічно опосередкованих захворювань, зумовлених аномально активованими В-лімфоцитами і/або Т-лімфоцитами. Тому даний винахід також стосується фармацевтичної композиції для профілактики або лікування раку, пухлин, запальних захворювань, аутоімунних захворювань або імунологічно опосередкованих захворювань, яка містить сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль як діючий інгредієнт.

Типові приклади запальних захворювань, аутоімунних захворювань і імунологічно опосередкованих захворювань можуть включати, без обмеження, артрит, ревматоїдний артрит, спондилоартропатію, подагричний артрит, остеоартрит, хворобу Стілла, інші артритичні стани, вовчак, системний червоний вовчак (SLE), пов'язане зі шкірою захворювання, псоріаз, екзему, дерматит, atopічний дерматит, біль, захворювання легень, запалення легень, респіраторний дистрес-синдром у дорослих (ARDS), легеневий саркоїдоз, хронічне легеневе запальне захворювання, хронічну обструктивну хворобу легень (COPD), серцево-судинне захворювання, атеросклероз, інфаркт міокарда, застійну серцеву недостатність, реперфузійне пошкодження серцевого м'язу, запальне захворювання кишечника, хворобу Крона, неспецифічний виразковий коліт, синдром подразненої товстої кишки, бронхіальну астму, синдром Шегрена, аутоімунний тиреоїдит, кропивницю, розсіяний склероз, склеродермію, відторгнення пересаджених органів, гетеротрансплантацію, геморагічну пурпуру (ITP), хворобу Паркінсона, хворобу Альцгеймера, асоційоване з діабетом захворювання, запалення, запалення тазових органів, алергічний риніт, алергічний бронхіт, алергічний синусит, лейкоз, лімфому, В-клітинну лімфому, Т-клітинну лімфому, мієлому, гострий лімфоїдний лейкоз (ALL), хронічний лімфоїдний лейкоз (CLL), гострий мієлоїдний лейкоз (AML), хронічний мієлоїдний лейкоз (CMML), волосатоклітинний лейкоз, хворобу Ходжкіна, неходжкінську лімфому, множинну мієлому, мієлодиспластичний синдром (MDS), мієлопроліферативні неоплазми (MPN), дифузну великоклітинну В-клітинну лімфому і фолікулярну лімфому.

Сполука згідно з даним винаходом формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль може забезпечити посилені терапевтичні ефекти при введенні її в сполученні з іншим засобом для терапії запальних захворювань, аутоімунних захворювань і імунологічно опосередкованих захворювань.

Типові приклади засобів для терапії запальних захворювань, аутоімунних захворювань і імунологічно опосередкованих захворювань можуть включати, без обмеження, стероїдні лікарські засоби (преднізон, преднізолон, метилпреднізолон, кортизон, гідроксикортизон, бетаметазон, дексаметазон і т. п.), метотрексати, лефлуноміди, анти-TNF- $\alpha$  засоби (наприклад, етанерцепт, інфліксимаб, адалімунаб і т. п.), інгібітори кальциневрину (наприклад, такролімус, пімекролімус і т. п.) і антигістамінні засоби (наприклад, дифенгідраміні, гідроксизин, лоратадин, ебастин, кетотифен, цетиризин, левоцетиризин, фексофенадин і т. п.), і в фармацевтичну композицію згідно з даним винаходом може бути включено щонайменше один терапевтичний засіб, вибраний з вказаних вище.

Сполука формули (I) згідно з даним винаходом або її фармацевтично прийнятна сіль може бути введена як активний інгредієнт перорально або парентерально в ефективній кількості в діапазоні приблизно від 0,1 до 2000 мг/кг, переважно від 1 до 1000 мг/кг, маси тіла на добу у випадку ссавців, включаючи людину (з масою тіла приблизно 70 кг), однократною дозою або в кількості до 4 роздільних доз на добу, або on/off schedule. Доза активного інгредієнта може коректуватися залежно від різних значущих факторів, таких як стан суб'єкта, що підлягає лікуванню, тип і серйозність захворювання, швидкість введення і точка зору лікаря. У певних випадках може бути прийнятне використання меншої, ніж вказано вище, дози. Кількість, що перевищує вказану вище дозу, може використовуватися у випадку, коли вона не викликає згубних побічних ефектів, і така кількість може бути введена роздільними дозами протягом доби.

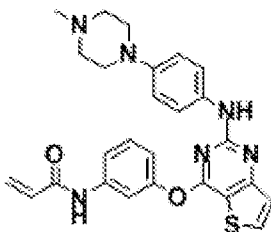
Фармацевтична композиція згідно з даним винаходом може бути приготована відповідно до будь-якого з традиційних способів в формі таблетки, гранули, порошку, капсули, сиропу, емульсії або мікроемульсії для перорального введення або для парентерального введення, включаючи внутрішньом'язовий, внутрішньовенний або підшкірний шляхи введення.

Фармацевтична композиція згідно з даним винаходом для перорального введення може бути приготована шляхом змішування активного інгредієнта з носієм, таким як целюлоза, силікат кальцію, кукурудзяний крохмаль, лактоза, сахароза, декстроза, фосфат кальцію, стеаринова кислота, стеарат магнію, стеарат кальцію, желатин, тальк, поверхнево-активна

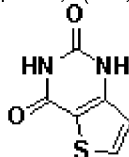
речовина, суспендуючий агент, емульгатор або розріджувач. Прикладами носія, застосовуваного в ін'єктованій композиції згідно з даним винаходом, є вода, сольовий розчин, розчин глюкози, розчин глюкозоподібної речовини, спирт, гліколь, ефір (наприклад, поліетиленгліколь 400), масло, жирна кислота, складний ефір жирної кислоти, гліцерид, поверхнево-активна речовина, суспендуючий агент або емульгатор.

Даний винахід буде далі описаний і проілюстрований на представлених нижче прикладах, які, проте, не призначені для обмеження обсягу даного винаходу.

Приклад 1: одержання N-(3-(2-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно)-тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід



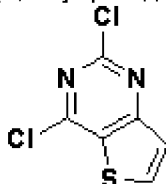
Стадія 1) одержання тієно[3,2-d]піримідин-2,4(1H, 3H)-діону



Метил-3-амінотіофен-2-карбоксилат (4,9 г, 31,3 ммоль) і сечовину (19 г, 187 ммоль) розчиняли в N, N-диметилформаміді (10 мл), температуру реакційної суміші підвищували до 190 °С, а потім перемішували протягом 12 годин. Після завершення реакції реакційну суміш додавали до 1н водного розчину NaOH, охолоджували до кімнатної температури і фільтрували в умовах зниженого тиску для видалення нерозчинного осаду. Фільтрат підкисляли (рН 2) додаванням 2н водного розчину HCl, і фільтрували одержану тверду речовину в умовах зниженого тиску з промиванням дистильованою водою. Одержану тверду речовину сушили в умовах зниженого тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (вихід: 3,2 г, 61,5 %).

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,59 (с, 1H), 11,14 (с, 1H), 8,00 (д, 1H), 6,90 (д, 1H).

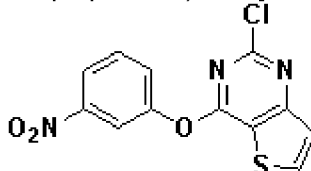
Стадія 2) одержання 2,4-дихлортієно[3,2-d]піримідину



Сполуку (3,2 г, 19,4 ммоль), одержану на стадії 1, розчиняли в оксихлориді фосфору (12 мл) і нагрівали із зворотним холодильником при перемішуванні протягом 3 годин при 200 °С. Після завершення реакції реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і по краплях додавали при 4 °С до дистильованої води при енергійному перемішуванні. Одержану тверду речовину фільтрували в умовах зниженого тиску з промиванням дистильованою водою, і сушили одержану тверду речовину в умовах зниженого тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (вихід: 2,9 г, 73,3 %).

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,74 (д, 1H), 7,78 (д, 1H).

Стадія 3) одержання 2-хлор-4-(3-нітрофенокси)тієно[3,2-d]піримідину

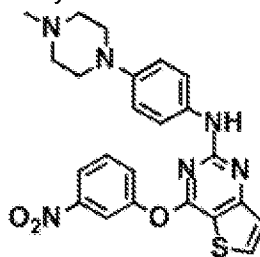


Сполуку (2,9 г, 14,2 ммоль), одержану на стадії 2, розчиняли в N, N-диметилсульфонаміді (70 мл), додавали 3-нітрофенол (1,9 г, 14,2 ммоль) і карбонат цезію (9,2 г, 28,4 ммоль), а потім перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Після завершення реакції до реакційної суміші додавали дистильовану воду, і фільтрували одержану тверду речовину в умовах зниженого тиску при промиванні дистильованою водою. Одержану тверду речовину

сушили в умовах зниженого тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (вихід: 4,0 г, 91,8 %).

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,25-8,17 (м, 2H), 8,08 (с, 1H), 7,69-7,66 (м, 2H), 7,57 (д, 1H).

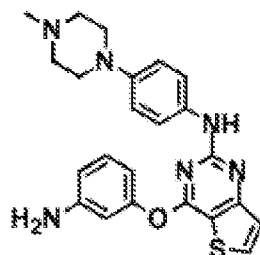
5 Стадія 4) одержання N-(2-метокси-4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)-4-(3-нітрофенокси)тієно[3,2-d]піримідин-2-аміну



10 Сполуку (4 г, 12,9 ммоль), одержану на стадії 3, розчиняли в 2-бутанолі (70 мл) і додавали 4-(4-метилпіперазин-1-іл)бензоламін (2,7 г, 12,9 ммоль) і трифтороцтову кислоту (1,5 мл, 12,9 ммоль). Суміш перемішували при 100 °С протягом 16 годин до завершення реакції, розбавляли дихлорметаном, а потім промивали насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub>. Органічний шар сушили з безводним сульфатом натрію, а потім фільтрували і переганяли в умовах зниженого тиску. Залишок розділяли методом колонкової хроматографії (дихлорметан/метанол=20/1 (співвідношення об'ємів)) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (вихід: 2,67 г, 42 %).

15 <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,20 (с, 1H), 7,91 (м, 1H), 7,84 (д, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,36 (с, 1H), 7,26 (м, 2H), 6,57 (д, 1H), 6,29 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,19 (м, 4H), 2,62 (м, 4H), 2,36 (с, 3H).

Стадія 5) одержання 4-(3-амінофенокси)-N-(2-метокси-4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)тієно[3,2-d]піримідин-2-аміну



20 Залізо (1,5 г, 27,1 ммоль) і 12н водний розчин HCl (0,18 мл, 2,17 ммоль) розбавляли 50 % водним розчином етанолу (30 мл), а потім перемішували при 100 °С протягом 10 хв. Сполуку (2,67 г, 5,42 ммоль), одержану на стадії 4, розчиняли у 50 % водному розчині етанолу (30 мл), потім додавали в реакційну посудину, в якій активували залізо, а потім перемішували при 100 °С протягом 1 години. Після завершення реакції реакційну суміш фільтрували через целіт для видалення заліза, і переганяли фільтрат в умовах зниженого тиску. Залишок переганяли з дихлорметаном і промивали насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub>. Органічний шар сушили з безводним сульфатом натрію, а потім фільтрували і переганяли в умовах зниженого тиску. Залишок розділяли методом колонкової хроматографії (дихлорметан/метанол=10/1 (співвідношення об'ємів)) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (вихід: 1,7 г, 67,8 %).

30 <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,20 (с, 1H), 7,91 (м, 1H), 7,84 (д, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,36 (с, 1H), 7,26 (м, 2H), 6,57 (д, 1H), 6,29 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,19 (м, 4H), 2,62 (м, 4H), 2,36 (с, 3H).

Стадія 6) одержання N-(3-(2-(2-метокси-4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід

35 Сполуку (1,7 г, 3,69 ммоль), одержану на стадії 5, і NaHCO<sub>3</sub> (930 мг, 11,07 ммоль) переганяли з тетрагідрофураном (40 мл) і дистильованою водою (6 мл), і повільно протягом 15 хв. при перемішуванні при 0 °С додавали акрилоїлхлорид (0,36 мл, 3,69 ммоль). Після завершення реакції реакційну суміш переганяли з дихлорметаном, а потім промивали насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub>. Органічний шар сушили з безводним сульфатом натрію, потім фільтрували і переганяли в умовах зниженого тиску, і розділяли залишок методом колонкової хроматографії (хлороформ/метанол=20/1 (співвідношення об'ємів)) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (вихід: 1,3 г, 68,2 %).

40 <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,96 (м, 1H), 7,83 (д, 1H), 7,70 (д, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,45 (м, 2H), 7,25 (м, 2H), 7,01 (м, 1H), 6,45 (д, 1H), 6,35-6,32 (м, 3H), 5,71 (дд, 1H);

MS (ESI<sup>+</sup>): m/z=517,1 [M+H]<sup>+</sup>.

45 Для одержання представлених нижче в таблицях 1a-1v сполук прикладів 2-156 повторювали методику, описану в прикладі 1, за винятком того, що замість 4-(4-метилпіперазин-1-

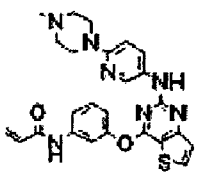
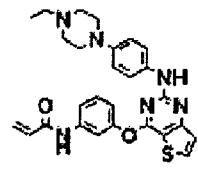
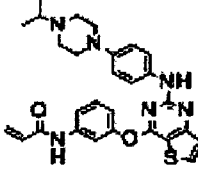
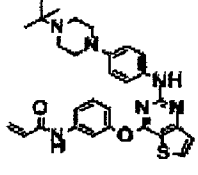
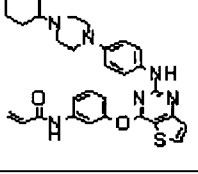
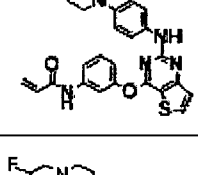
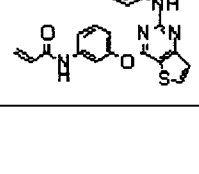
іл)бензоламіну на стадії 4 використовували різні амінопохідні, представлені формулою Z-NH<sub>2</sub> (значення Z визначене вище).

Таблиця 1а

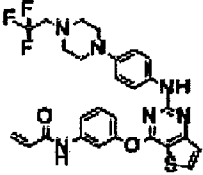
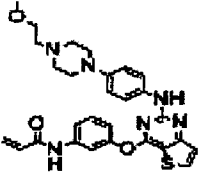
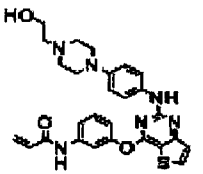
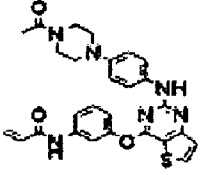
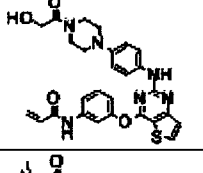
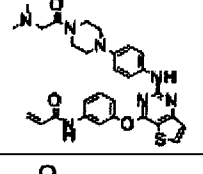
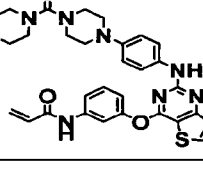
Приклад	Структура	Дані аналізу
2		<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,96 (м, 1H), 7,83 (д, 1H), 7,70 (д, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,45 (м, 2H), 7,25 (м, 2H), 7,01 (м, 1H), 6,45 (д, 1H), 6,35-6,32 (м, 3H), 5,71 (дд, 1H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=517,1 [M+H] <sup>+</sup>
3		<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,83 (д, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,45 (м, 1H), 7,42 (м, 1H), 7,40 (м, 1H), 7,04 (м, 2H), 6,83 (дд, 1H), 6,80 (т, 1H), 6,43 (дд, 1H), 6,27 (дд, 1H), 5,76 (дд, 1H), 3,03 (м, 4H), 2,60 (м, 4H), 2,36 (с, 3H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=505,10 [M+H] <sup>+</sup>
4		<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,99 (м, 1H), 7,87 (м, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,46 (м, 2H), 7,29 (м, 1H), 7,00 (д, 1H), 6,79 (дд, 1H), 6,52 (т, 1H), 6,45 (дд, 1H), 6,26 (дд, 1H), 5,78 (дд, 1H), 2,86 (м, 4H), 2,57 (м, 4H), 2,35 (с, 3H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=505,10 [M+H] <sup>+</sup>
5		<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,35 (с, 1H), 9,75 (с, 1H), 8,33 (д, 1H), 7,77 (м, 1H), 7,48 (м, 1H), 7,41 (м, 2H), 7,27 (м, 2H), 7,01 (м, 1H), 6,43 (м, 1H), 6,21 (дд, 1H), 5,75 (дд, 1H), 2,97 (с, 4H), 2,37 (с, 4H), 2,19 (с, 3H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=523,2 [M+H] <sup>+</sup>
6		<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,34 (с, NH), 8,28 (д, 1H), 8,21 (с, NH), 7,71 (с, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,45 (т, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,29 (д, 1H), 7,06 (д, 1H), 6,51 (т, 1H), 6,45 (м, 1H), 6,38 (д, 1H), 5,75 (д, 1H), 3,76 (с, 3H), 2,90 (уш., 4H), 2,44 (уш., 4H), 2,21 (с, 3H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=535,0 [M+H] <sup>+</sup>
7		<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,33 (уш.с, 1H), 9,51 (уш.с, 1H), 8,30-8,28 (м, 1H), 7,72-7,69 (м, 2H), 7,56 (м, 1H), 7,46-7,41 (м, 2H), 7,36-7,34 (м, 1H), 7,07-7,03 (м, 1H), 6,92-6,89 (м, 1H), 6,40-6,37 (м, 1H), 6,26 (м, 1H), 5,77-5,76 (м, 1H), 2,77 (м, 4H), 2,42 (м, 4H), 2,20 (с, 3H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=521,1 [M+H] <sup>+</sup>
8		<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,82 (д, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,43 (т, 1H), 7,36 (д, 1H), 7,05 (дд, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,77 (д, 2H), 6,45 (дд, 1H), 6,26 (д, 1H), 5,65 (дд, 1H), 3,40 (м, 4H), 2,76 (м, 4H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=501,13 [M+H] <sup>+</sup>



Таблиця 1b

Приклад	Структура	Дані аналізу
9		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,83 (д, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,45 (м, 1H), 7,42 (м, 1H), 7,40 (м, 1H), 7,04 (м, 2H), 6,83 (дд, 1H), 6,80 (т, 1H), 6,43 (дд, 1H), 6,27 (дд, 1H), 5,76 (дд, 1H), 3,03 (м, 4H), 2,60 (м, 4H), 2,36 (с, 3H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=505,10 [M+H] <sup>+</sup>
10		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,81-7,79 (м, 1H), 7,59-7,49 (м, 2H), 7,42-7,37 (т, 1H), 7,29-7,26 (м, 2H), 7,05-7,02 (м, 1H), 6,90 (м, 1H), 6,81-6,78 (м, 2H), 6,46-6,40 (м, 1H), 6,28-6,24 (м, 1H), 5,78-5,75 (м, 1H), 3,14-3,11 (м, 4H), 2,63-2,60 (м, 4H), 2,52-2,45 (кв., 2H), 1,16-1,11 (т, 3H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=501,2 [M+H] <sup>+</sup>
11		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8,04 (д, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,43 (т, 1H), 7,33 (д, 2H), 7,23 (д, 1H), 7,03 (м, 1H), 6,78 (д, 2H), 6,40 (м, 2H), 5,78 (м, 1H), 3,08 (м, 4H), 2,65 (м, 5H), 1,14 (д, 6H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=515,04 [M+H] <sup>+</sup>
12		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,81-7,80 (д, 1H), 7,60-7,57 (м, 2H), 7,44-7,32 (м, 4H), 7,06-7,03 (м, 1H), 6,83-6,78 (м, 3H), 6,47-6,41 (м, 1H), 6,29-6,20 (м, 1H), 5,80-5,76 (м, 1H), 3,13-3,10 (м, 4H), 2,76-2,73 (м, 4H), 1,12 (с, 9H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z 529 [M+H] <sup>+</sup>
13		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 10,35 (с, 1H), 9,21 (с, 2H), 8,24 (д, 1H), 7,68 (м, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,44 (д, 1H), 7,38 (м, 2H), 7,29 (д, 1H), 7,03 (дд, 1H), 6,68 (д, 1H), 6,37 (дд, 1H), 6,27 (дд, 1H), 5,76 (дд, 1H), 2,93 (м, 4H), 2,58 (м, 4H), 2,25 (м, 1H), 1,74 (м, 5H), 1,19 (м, 5H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=555 [M+H] <sup>+</sup>
14		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8,08-8,06 (д, 1H), 7,69-7,68 (м, 2H), 7,49-7,43 (т, 1H), 7,39-7,36 (д, 2H), 7,27-7,25 (д, 1H), 7,07 (м, 1H), 6,83-6,80 (д, 2H), 6,45-6,40 (м, 2H), 5,82-5,78 (м, 1H), 4,73-4,70 (т, 1H), 4,57-4,54 (т, 1H), 3,14-3,11 (м, 4H), 2,85-2,82 (т, 1H), 2,75-2,72 (м, 5H)
15		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 10,3 (с, 1H), 9,21 (с, 1H), 8,24 (д, 1H), 7,68 (м, 1H), 7,60 (д, 2H), 7,46 (с, 1H), 7,43 (м, 2H), 7,29 (д, 1H), 7,04 (дд, 1H), 6,69 (д, 2H), 6,41 (дд, 1H), 6,27 (дд, 1H), 6,16 (т, 1H), 5,75 (дд, 1H), 2,98 (м, 4H), 2,75 (т, 2H), 2,63 (м, 4H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=537,2 [M+H] <sup>+</sup>

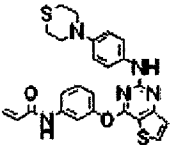
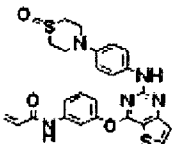
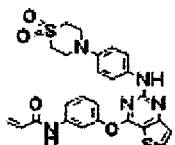
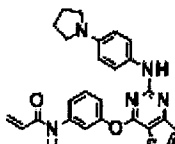
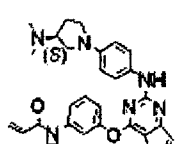
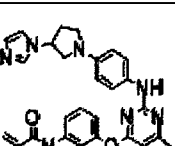
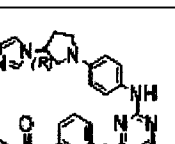
Таблиця 1с

Приклад	Структура	Дані аналізу
16		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 10,34 (уш.с, 1H), 9,22 (уш.с, 1H), 8,26-8,24 (д, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,62-7,60 (м, 1H), 7,46-7,39 (м, 3H), 7,31-7,29 (д, 1H), 7,05-7,02 (м, 1H), 6,70-6,68 (м, 2H), 6,46-6,37 (м, 1H), 6,27-6,21 (м, 1H), 5,77-5,74 (м, 1H), 3,25-3,15 (кв., 2H), 2,98 (м, 4H), 2,71 (м, 4H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=554,97 [M+H] <sup>+</sup>
17		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,81-7,79 (м, 1H), 7,55 (м, 2H), 7,42-7,32 (м, 3H), 7,23 (м, 1H), 7,05-7,02 (м, 1H), 6,90 (уш.с, 1H), 6,80-6,77 (м, 2H), 6,46-6,40 (м, 1H), 6,27-6,24 (м, 1H), 5,78-5,74 (м, 1H), 3,57-3,53 (т, 2H), 3,37 (с, 3H), 3,14-3,10 (м, 4H), 2,67-2,61 (м, 4H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=531,3 [M+H] <sup>+</sup>
18		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 10,35 (уш.с, 1H), 9,22 (уш.с, 1H), 8,27-8,25 (д, 1H), 7,70-7,69 (м, 1H), 7,64-7,61 (м, 1H), 7,48-7,40 (м, 2H), 7,32-7,30 (м, 1H), 7,07-7,04 (м, 1H), 6,72-6,69 (м, 2H), 6,43-6,39 (м, 1H), 6,29-6,24 (м, 1H), 5,80-5,76 (м, 1H), 4,43-4,39 (т, 1H), 3,56-3,50 (кв., 2H), 2,98 (м, 4H), 2,51 (м, 4H), 2,44-2,40 (т, 2H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=517,2 [M+H] <sup>+</sup>
19		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 10,33 (уш.с, 1H), 9,41 (уш.с, 1H), 8,26-8,24 (м, 1H), 7,68-7,67 (м, 1H), 7,63-7,60 (м, 1H), 7,46-7,41 (м, 3H), 7,31-7,29 (м, 1H), 7,06-7,03 (м, 1H), 6,74-6,71 (м, 2H), 6,41-6,38 (м, 1H), 6,28-6,27 (м, 1H), 5,78-5,74 (м, 1H), 3,54-3,52 (м, 4H), 2,99-2,96 (м, 2H), 2,93-2,89 (м, 2H), 2,01 (с, 3H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=515,3 [M+H] <sup>+</sup>
20		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 10,45 (уш.с, 1H), 9,59 (уш.с, 1H), 8,31-8,30 (м, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,80-7,43 (м, 4H), 7,37 (д, 1H), 7,19-7,09 (м, 3H), 6,51-6,43 (м, 1H), 6,29-6,23 (м, 1H), 5,79-5,76 (м, 1H), 4,10 (с, 2H), 3,51-3,49 (м, 4H), 3,21-3,18 (м, 4H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=531,1 [M+H] <sup>+</sup>
21		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,85 (д, 1H), 7,65-7,60 (м, 2H), 7,42-7,35 (м, 4H), 7,26 (д, 1H), 7,03-7,01 (м, 1H), 6,80-6,87 (м, 2H), 6,41-6,41 (м, 1H), 6,35-6,32 (м, 1H), 5,77-5,74 (м, 1H), 3,83-3,74 (м, 4H), 3,19 (с, 2H), 3,15-3,06 (м, 4H), 2,32 (с, 6H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=558,2 [M+H] <sup>+</sup>
22		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 10,38 (уш.с, 1H), 9,28 (уш.с, 1H), 8,31-8,26 (м, 2H), 7,68-7,62 (м, 2H), 7,48-7,43 (м, 2H), 7,31 (д, 1H), 7,08 (д, 1H), 6,74-6,71 (м, 2H), 6,49-6,40 (м, 1H), 6,29-6,23 (м, 1H), 5,79-5,76 (м, 1H), 3,59-3,57 (м, 4H), 3,34-3,28 (м, 4H), 3,18-3,17 (м, 4H), 3,05-2,97 (м, 4H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=586,2 [M+H] <sup>+</sup>

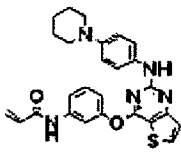
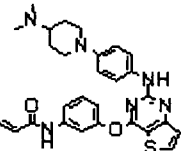
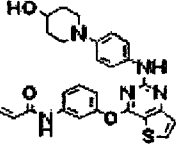
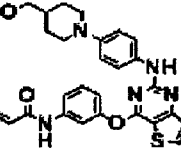
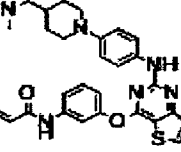
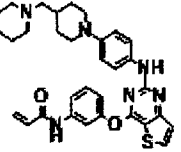
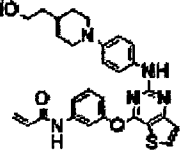
Таблиця 1d

Приклад	Структура	Дані аналізу
23		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 10,34 (уш.с, 1H), 9,26 (уш.с, 1H), 8,27-8,25 (м, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,63-7,60 (м, 1H), 7,47-7,42 (м, 3H), 7,32-7,30 (м, 1H), 7,07-7,03 (м, 1H), 6,77-6,74 (м, 2H), 6,42-6,38 (м, 1H), 6,28-6,22 (м, 2H), 5,79-5,75 (м, 1H), 3,22-3,20 (м, 4H), 3,10-3,08 (м, 4H), 2,91 (с, 3H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=551,2 [M+H] <sup>+</sup>
24		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 10,33 (уш.с, 1H), 9,25 (уш.с, 1H), 8,26-8,24 (д, 1H), 7,68-7,67 (м, 1H), 7,62-7,59 (м, 1H), 7,47-7,41 (м, 3H), 7,31-7,29 (д, 1H), 7,06-7,03 (м, 1H), 6,75-6,72 (м, 2H), 6,43-6,38 (м, 1H), 6,28-6,27 (м, 1H), 5,78-5,74 (м, 1H), 3,27-3,26 (м, 4H), 3,12-3,06 (кв., 2H), 3,06-3,03 (м, 4H), 1,24-1,29 (т, 3H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=565,09 [M+H] <sup>+</sup>
25		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 10,33 (уш.с, 1H), 9,26 (уш.с, 1H), 8,26-8,24 (д, 1H), 7,68-7,67 (м, 1H), 7,63-7,60 (м, 1H), 7,46-7,41 (м, 3H), 7,31-7,30 (д, 1H), 7,06-7,03 (м, 1H), 6,74-6,71 (м, 2H), 6,41-6,38 (м, 1H), 6,28-6,27 (м, 1H), 5,78-5,74 (м, 1H), 3,27-3,24 (м, 4H), 3,04-3,01 (м, 4H), 2,78 (с, 6H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=580,08 [M+H] <sup>+</sup>
26		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8,07 (д, 1H), 7,69 (м, 2H), 7,48 (т, 1H), 7,38 (д, 2H), 7,27 (д, 1H), 7,06 (дд, 1H), 6,82 (д, 2H), 6,44-6,40 (м, 2H), 5,82-5,78 (дд, 1H), 3,12 (м, 4H), 3,08 (м, 2H), 2,77 (м, 4H), 2,29 (с, 1H), 2,09 (м, 3H), 1,98 (м, 2H), 1,64 (м, 2H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=570,3 [M+H] <sup>+</sup>
27		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 10,35 (с, NH), 9,35 (с, NH), 8,25 (д, 1H), 7,68 (м, 2H), 7,41 (м, 3H), 7,30 (д, 1H), 7,04 (д, 1H), 6,71 (д, 2H), 6,45 (дд, 1H), 6,24 (д, 1H), 5,76 (д, 1H), 3,38 (м, 2H), 2,30 (м, 4H), 2,17 (с, 3H), 1,05 (с, 6H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=515,2 [M+H] <sup>+</sup>
28		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,80-7,78 (д, 1H), 7,59 (м, 1H), 7,52 (м, 1H), 7,44-7,22 (м, 3H), 7,06-7,03 (м, 1H), 6,74 (с, 1H), 6,55-6,41 (м, 3H), 6,28-6,15 (м, 1H), 5,80-5,76 (м, 1H), 4,14 (с, 1H), 3,51-3,25 (м, 4H), 2,94-2,91 (м, 1H), 2,63-2,60 (м, 1H), 2,35 (с, 3H), 1,98-1,80 (м, 3H), 1,25-1,12 (м, 2H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=499 [M+H] <sup>+</sup>
29		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 10,37 (с, 1H), 9,27 (с, 1H), 8,29 (д, 1H), 7,71 (д, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,48 (м, 2H), 7,34 (д, 1H), 7,08 (д, 1H), 6,74 (м, 2H), 6,45 (м, 1H), 6,27 (д, 1H), 5,80 (д, 1H), 3,72 (м, 4H), 2,98 (м, 4H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=474,4 [M+H] <sup>+</sup>

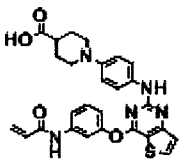
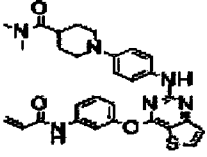
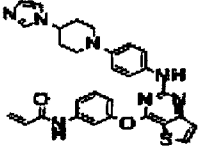
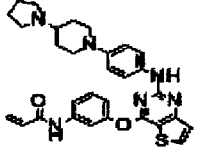
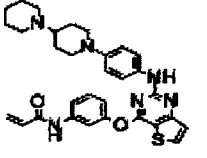
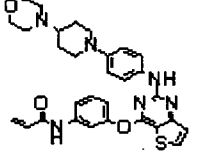
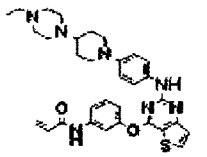
Таблиця 1е

Приклад	Структура	Дані аналізу
30		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,82 (д, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,43 (м, 1H), 7,36 (д, 1H), 7,05 (дд, 1H), 6,80 (с, 2H), 6,77 (д, 2H), 6,45 (дд, 1H), 6,26 (д, 1H), 5,65 (дд, 1H), 3,40 (м, 4H), 2,76 (м, 4H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=490,05 [M+H] <sup>+</sup>
31		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 8,04 (уш.с, 1H), 7,84-7,82 (д, 1H), 7,61-7,57 (м, 2H), 7,43-7,37 (т, 1H), 7,36-7,33 (м, 2H), 7,25 (с, 1H), 7,05-7,02 (м, 2H), 6,79-6,76 (м, 2H), 6,41 (м, 1H), 6,32-6,29 (м, 1H), 5,77-5,74 (м, 1H), 3,88-3,79 (м, 2H), 3,42-3,34 (м, 2H), 2,91-2,81 (м, 4H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=506,00 [M+H] <sup>+</sup>
32		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,86-7,84 (с, 1H), 7,60-7,53 (м, 3H), 7,46-7,43 (м, 1H), 7,40-7,36 (м, 2H), 7,07-7,04 (м, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,79-6,76 (м, 2H), 6,48-6,43 (м, 1H), 6,30-6,21 (м, 1H), 5,82-5,78 (м, 1H), 3,74 (м, 4H), 3,11-3,10 (м, 4H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=522,02 [M+H] <sup>+</sup>
33		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 10,34 (уш.с, 1H), 9,04 (с, 1H), 8,22 (д, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,61-7,55 (м, 1H), 7,45-7,26 (м, 4H), 7,08-7,03 (м, 1H), 6,47-6,23 (м, 6H), 5,76 (д, 1H), 3,16-3,12 (м, 4H), 1,91 (м, 4H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=458,16 [M+H] <sup>+</sup>
34		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,79 (д, 1H), 7,54 (м, 1H), 7,35 (м, 2H), 7,32 (м, 2H), 7,25 (м, 1H), 7,23 (д, 1H), 6,75 (с, 1H), 6,46 (м, 1H), 6,25 (м, 1H), 5,77 (д, 1H), 3,35 (м, 1H), 3,11 (т, 1H), 2,83 (м, 2H), 2,32 (с, 6H), 2,18 (м, 1H), 1,72 (м, 1H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=501,4 [M+H] <sup>+</sup>
35		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 10,33 (с, NH), 9,17 (с, NH), 8,25 (д, 1H), 7,73 (д, 2H), 7,59 (д, 1H), 7,47 (м, 3H), 7,30 (д, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,07 (д, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,47 (м, 2H), 6,27 (д, 1H), 5,77 (д, 1H), 5,00 (м, 1H), 3,62 (м, 1H), 3,44 (м, 3H), 2,51 (м, 2H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=524,2 [M+H] <sup>+</sup>
36		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 10,33 (с, NH), 9,13 (с, NH), 8,24 (д, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,72 (т, 1H), 7,68 (д, 1H), 7,45 (т, 1H), 7,43 (м, 2H), 7,29 (д, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,05 (дд, 1H), 6,91 (с, 1H), 6,42 (м, 3H), 6,26 (дд, 1H), 5,75 (дд, 1H), 4,99 (м, 1H), 3,61 (м, 1H), 3,41 (м, 3H), 2,49 (м, 2H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=524,2 [M+H] <sup>+</sup>

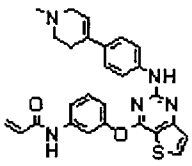
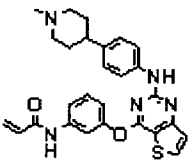
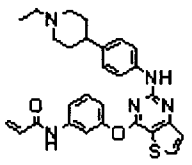
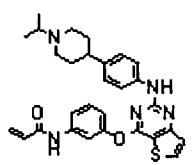
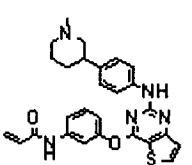
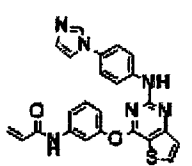
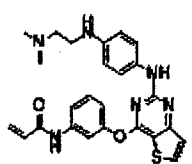
Таблиця 1f

Приклад	Структура	Дані аналізу
37		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 10,36 (с, 1H), 9,22 (с, 1H), 8,26 (д, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,64 (м, 1H), 7,47 (д, 1H), 7,41 (м, 2H), 7,31 (д, 1H), 7,05 (д, 1H), 6,71 (м, 2H), 6,44 (м, 1H), 6,26 (м, 1H), 5,78 (м, 1H), 2,96 (т, 4H), 1,59 (м, 4H), 1,50 (м, 2H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=472,10 [M+H] <sup>+</sup>
38		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 10,37 (с, 1H), 9,27 (с, 1H), 8,29 (д, 1H), 7,71 (д, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,48 (м, 2H), 7,34 (д, 1H), 7,08 (д, 1H), 6,74 (м, 2H), 6,45 (м, 1H), 6,27 (д, 1H), 5,80 (д, 1H), 3,72 (м, 4H), 2,98 (м, 4H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=515 [M+H] <sup>+</sup>
39		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 10,39 (с, 1H), 9,25 (с, 1H), (д, 1H), 7,73 (м, 1H), 7,66 (м, 1H), 7,49 (д, 1H), 7,44 (м, 2H), 7,34 (д, 1H), 7,09 (м, 1H), 6,73 (м, 2H), 6,47 (м, 1H), 6,30 (м, 1H), 5,81 (м, 1H), 4,67 (д, 1H), 3,59 (м, 1H), 3,40 (м, 2H), 2,71 (м, 2H), 1,82 (м, 2H), 1,50 (м, 2H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=488,4 [M+H] <sup>+</sup>
40		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8,05 (с, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,34 (м, 3H), 6,97 (д, 2H), 6,70 (с, 2H), 6,28 (м, 2H), 5,69 (д, 1H), 3,49 (с, 2H), 3,01 (м, 4H), 1,58 (м, 1H), 1,34 (м, 4H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=501,1 [M+H] <sup>+</sup>
41		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,80 (д, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,44 (т, 1H), 7,40 (д, 2H), 7,25 (м, 1H), 7,05 (м, 1H), 6,82 (м, 3H), 6,45 (д, 1H), 6,30 (м, 1H), 5,77 (м, 1H), 3,55 (д, 2H), 2,62 (т, 2H), 2,27 (с, 6H), 2,20 (д, 2H), 1,82 (м, 3H), 1,37 (м, 2H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=529 [M+H] <sup>+</sup>
42		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 10,35 (с, 1H), 9,20 (с, 1H), 8,25 (д, 1H), 7,68 (м, 1H), 7,61 (м, 1H), 7,44 (т, 1H), 7,37 (м, 2H), 7,30 (д, 1H), 7,05 (м, 1H), 6,68 (м, 2H), 6,43 (м, 1H), 6,25 (м, 1H), 5,77 (м, 1H), 3,48 (д, 2H), 2,55 (м, 2H), 2,34 (м, 4H), 2,17 (д, 2H), 1,85 (м, 2H), 1,57 (м, 5H), 1,42 (м, 4H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=569 [M+H] <sup>+</sup>
43		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8,04 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,35 (м, 3H), 7,03 (д, 2H), 6,81 (д, 2H), 6,38 (м, 2H), 5,78 (д, 1H), 3,50 (т, 2H), 3,01 (м, 4H), 1,49 (м, 1H), 1,43 (м, 2H), 1,34 (м, 4H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=515,2 [M+H] <sup>+</sup>

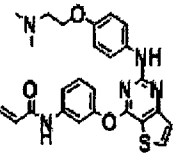
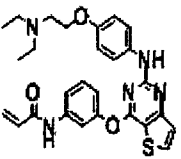
Таблиця 1g

Приклад	Структура	Дані аналізу
44		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 12,17 (уш.с, 1H), 10,31 (уш.с, 1H), 9,23 (уш.с, 1H), 8,25 (д, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,47-7,38 (м, 3H), 7,30 (д, 1H), 7,04 (д, 1H), 6,70 (д, 2H), 6,44-6,38 (м, 1H), 6,25 (дд, 1H), 5,78 (д, 1H), 3,42 (д, 2H), 2,48-2,35 (м, 3H), 1,89-1,85 (м, 2H), 1,63-1,56 (м, 2H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=516,16 [M+H] <sup>+</sup>
45		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 10,35 (с, NH), 9,22 (с, NH), 8,31 (д, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,48 (д, 2H), 7,39-7,31 (м, 3H), 7,28 (д, 1H), 7,07 (м, 1H), 6,73 (д, 2H), 6,48 (м, 1H), 6,29 (м, 1H), 5,79 (м, 1H), 3,55 (д, 2H), 3,04 (с, 3H), 2,72 (с, 3H), 2,67-2,57 (м, 3H), 1,67 (м, 4H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=543,0 [M+H] <sup>+</sup>
46		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8,08 (д, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,68 (м, 2H), 7,43 (т, 1H), 7,39 (м, 2H), 7,27 (м, 2H), 7,06 (д, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,87 (д, 2H), 6,44 (м, 2H), 5,81 (м, 1H), 4,23 (м, 1H), 3,68 (д, 2H), 2,84 (т, 2H), 2,24 (м, 4H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=538,2 [M+H] <sup>+</sup>
47		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8,40 (с, NH), 7,77 (д, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,33 (т, 1H), 7,32 (д, 2H), 7,21 (д, 1H), 7,11 (с, NH), 7,01 (д, 1H), 6,98 (д, 2H), 6,43 (м, 2H), 5,68 (м, 1H), 3,49 (м, 2H), 2,73 (м, 4H), 2,56 (т, 2H), 2,27 (м, 1H), 2,04 (м, 2H), 1,92 (м, 4H), 1,74 (м, 2H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=541,0 [M+H] <sup>+</sup>
48		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8,05 (д, 1H), 7,64 (д, 2H), 7,47 (т, 1H), 7,35 (д, 2H), 7,23 (д, 1H), 7,04 (д, 1H), 6,81 (д, 2H), 6,40 (м, 2H), 5,77 (дд, 1H), 4,78 (м, 2H), 3,61 (м, 2H), 3,25 (м, 2H), 2,67 (м, 2H), 2,56 (м, 2H), 2,46 (м, 1H), 2,01 (м, 2H), 1,71 (м, 2H), 1,51 (м, 2H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=555,0 [M+H] <sup>+</sup>
49		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 10,3 (с, 1H), 9,13 (с, 1H), 8,17 (д, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,34 (д, 1H), 7,32 (м, 2H), 7,29 (д, 1H), 6,98 (д, 1H), 6,63 (д, 2H), 6,34 (дд, 1H), 6,21 (д, 1H), 3,50 (м, 4H), 3,43 (м, 1H), 3,20 (уш.с, 1H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=556,68 [M+H] <sup>+</sup>
50		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 10,34 (с, 1H), 9,23 (с, 1H), (д, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,45 (д, 1H), 7,40 (м, 2H), 7,30 (д, 1H), 7,04 (м, 1H), 6,70 (м, 2H), 6,43 (м, 1H), 6,26 (м, 1H), 5,77 (м, 1H), 3,46 (м, 2H), 2,56 (м, 1H), 2,50 (м, 6H), 2,33 (м, 4H), 2,29 (м, 2H), 1,80 (м, 2H), 1,48 (м, 2H), 0,97 (т, 3H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=584,3 [M+H] <sup>+</sup>

Таблиця 1h

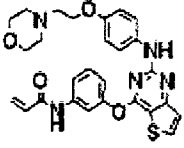
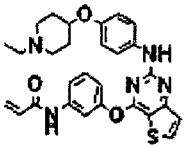
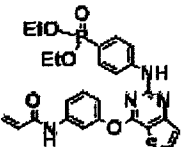
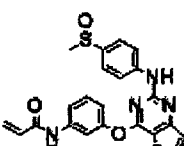
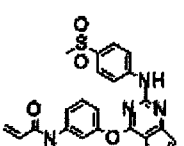
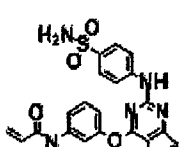
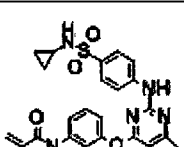
Приклад	Структура	Дані аналізу
51		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,85 (д, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,56 (м, 1H), 7,43 (м, 3H), 7,31 (с, 1H), 7,21 (м, 2H), 7,06 (д, 1H), 6,46 (м, 1H), 6,27 (м, 1H), 5,98 (м, 1H), 5,78 (д, 1H), 3,12 (м, 2H), 2,69 (т, 2H), 2,57 (м, 2H), 2,42 (с, 3H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=484,1 [M+H] <sup>+</sup>
52		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8,13 (с, 1H), 7,83 (д, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,52 (м, 1H), 7,39 (т, 1H), 7,34 (д, 2H), 7,25 (д, 1H), 7,11 (с, 1H), 7,02 (д, 3H), 6,36 (м, 2H), 5,74 (д, 1H), 3,01 (м, 2H), 2,41 (м, 1H), 2,37 (с, 3H), 2,31 (м, 2H), 2,09 (м, 2H), 1,85 (м, 2H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=486,2 [M+H] <sup>+</sup>
53		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8,27 (с, 1H), 7,81 (д, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,33 (м, 3H), 7,25 (д, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,02 (с, 2H), 6,99 (с, 1H), 6,38 (м, 2H), 5,71 (м, 1H), 3,11 (м, 2H), 2,51 (кв., 2H), 2,44 (м, 1H), 2,07 (м, 2H), 1,80 (м, 4H), 1,16 (т, 3H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=500,2 [M+H] <sup>+</sup>
54		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 9,63 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,84 (д, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,35 (т, 1H), 7,20 (м, 4H), 6,94 (м, 3H), 6,67 (м, 1H), 6,39 (м, 1H), 5,65 (м, 1H), 3,35 (м, 2H), 3,28 (м, 1H), 2,67 (м, 2H), 2,50 (м, 1H), 2,40 (м, 2H), 1,84 (м, 2H), 1,35 (д, 6H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=514,2 [M+H] <sup>+</sup>
55		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,83 (д, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,43 (м, 3H), 7,27 (д, 1H), 7,11 (с, 1H), 7,04 (м, 3H), 6,45 (м, 1H), 6,27 (м, 1H), 5,76 (м, 1H), 2,94 (м, 2H), 2,79 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,02 (м, 3H), 1,85 (м, 2H), 1,36 (м, 1H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=486,2 [M+H] <sup>+</sup>
56		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 10,39 (с, NH), 9,67 (с, NH), 8,33 (д, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,73 (м, 3H), 7,58 (м, 2H), 7,47 (т, 1H), 7,34 (м, 3H), 7,08 (м, 2H), 6,43 (м, 1H), 6,27 (м, 1H), 5,74 (м, 1H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=455,0 [M+H] <sup>+</sup>
57		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 10,34 (с, 1H), 9,08 (с, 1H), 8,35 (д, 1H), 8,23 (м, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,57 (м, 1H), 7,42 (м, 2H), 7,28 (д, 1H), 7,04 (м, 1H), 6,42 (м, 2H), 6,28 (м, 2H), 6,02 (д, 1H), 5,74 (дд, 1H), 2,67 (м, 4H), 2,16 (м, 2H), 1,84 (м, 2H), 1,33 (м, 2H), 0,97 (м, 6H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=475,2 [M+H] <sup>+</sup>

Таблиця 1i

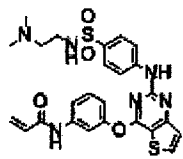
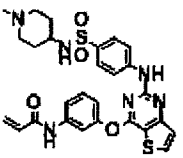
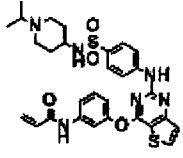
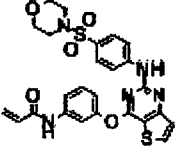
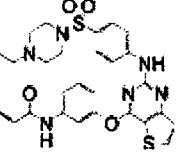
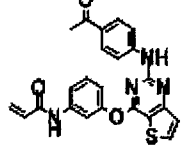
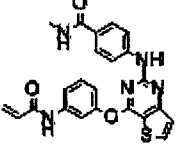
Приклад	Структура	Дані аналізу
58		$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,34 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,22 (д, 1H), 7,68 (д, 1H), 7,62 (м, 1H), 7,44 (м, 1H), 7,27 (м, 2H), 7,04 (м, 1H), 6,42 (м, 3H), 6,24 (дд, 1H), 5,76 (дд, 1H), 3,03 (м, 2H), 2,49-2,32 (м, 10H), 2,15 (с, 3H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=530,2 [M+H] <sup>+</sup>
59		$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,36 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,23 (д, 1H), 7,63 (м, 2H), 7,40 (м, 2H), 7,27 (м, 2H), 7,08 (м, 1H), 6,87 (м, 1H), 6,44 (м, 2H), 6,29 (д, 1H), 5,77 (д, 1H), 5,00 (д, 1H), 3,05 (м, 1H), 2,70 (м, 2H), 2,16 (с, 3H), 1,95 (м, 2H), 1,82 (м, 2H), 1,31 (м, 2H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=501,2 [M+H] <sup>+</sup>
60		$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,39 (уш.с, 1H), 9,12 (уш.с, 1H), 8,97 (уш.с, 1H), 8,26 (д, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,49-7,31 (м, 4H), 7,10-7,06 (м, 1H), 6,57-6,41 (м, 3H), 6,30-6,25 (м, 1H), 5,81-5,77 (м, 1H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=405,09 [M+H] <sup>+</sup>
61		$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,34 (с, NH), 9,30 (с, NH), 8,28 (д, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,60 (дд, 1H), 7,48-7,43 (м, 3H), 7,32 (д, 1H), 7,08 (дд, 1H), 6,72 (д, 2H), 6,44 (м, 1H), 6,29 (м, 1H), 5,79 (м, 1H), 4,00 (м, 2H), 3,63 (м, 2H), 3,27 (с, 3H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=463,2 [M+H] <sup>+</sup>
62		$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,37 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 8,28 (д, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,44 (м, 3H), 7,33 (д, 1H), 7,07 (д, 1H), 6,69 (д, 2H), 6,39 (дд, 1H), 6,29 (д, 1H), 5,79 (д, 1H), 3,95 (т, 2H), 2,60 (т, 2H), 2,22 (с, 6H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=476,2 [M+H] <sup>+</sup>
63		$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,36 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,27 (д, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,45 (м, 3H), 7,32 (д, 1H), 7,07 (д, 1H), 6,69 (д, 2H), 6,41 (дд, 1H), 6,25 (д, 1H), 5,76 (д, 1H), 3,90 (т, 2H), 3,34 (м, 4H), 2,70 (т, 2H), 2,50 (м, 4H), 1,03 (с, 6H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=504,2 [M+H] <sup>+</sup>
64		$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,38 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 8,27 (д, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,47 (м, 3H), 7,33 (д, 1H), 7,05 (д, 1H), 6,70 (м, 2H), 6,44 (дд, 1H), 6,25 (д, 1H), 5,77 (д, 1H), 3,95 (т, 2H), 2,72 (т, 2H), 2,50 (м, 4H), 1,67 (м, 4H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=502,2 [M+H] <sup>+</sup>



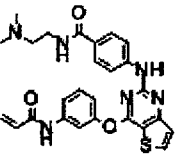
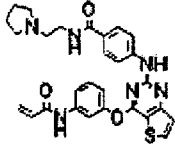
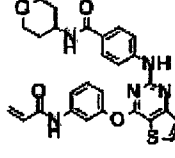
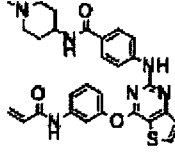
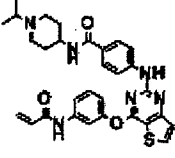
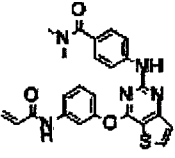
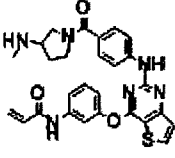
Таблиця 1j

Приклад	Структура	Дані аналізу
65		$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8,14 (с, 1H), 7,80 (д, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,34 (м, 3H), 7,24 (м, 2H), 6,99 (д, 1H), 6,72 (д, 2H), 6,39 (д, 1H), 6,25 (дд, 2H), 5,72 (д, 1H), 4,03 (т, 2H), 3,71 (м, 4H), 2,75 (т, 2H), 2,56 (м, 4H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=518,4 [M+H] <sup>+</sup>
66		$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,82 (д, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,43 (м, 6H), 7,04 (д, 1H), 6,89 (с, 1H), 6,76 (м, 2H), 6,45 (д, 1H), 6,26 (м, 1H), 5,74 (д, 1H), 4,23 (м, 2H), 2,77 (м, 2H), 2,47 (кв., 2H), 2,33 (м, 2H), 2,04 (м, 2H), 1,80 (м, 2H), 1,12 (т, 3H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=516,3 [M+H] <sup>+</sup>
67		$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 10,38 (уш.с, 1H), 9,92 (уш.с, 1H), 8,34 (д, 1H), 7,87-7,31 (м, 8H), 7,09 (д, 1H), 6,46-6,37 (м, 1H), 6,23 (д, 1H), 5,75 (д, 1H), 3,91 (т, 4H), 1,20-1,12 (м, 6H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=525,13 [M+H] <sup>+</sup>
68		$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 10,39 (с, 1H), 9,86 (с, 1H), 8,35 (д, 1H), 7,77 (м, 2H), 7,58 (м, 1H), 7,40 (м, 4H), 7,11 (д, 1H), 6,43 (дд, 1H), 6,25 (д, 1H), 5,77 (д, 1H), 2,65 (с, 3H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=451,1 [M+H] <sup>+</sup>
69		$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 10,40 (с, 1H), 10,09 (с, 1H), 8,55 (м, 1H), 7,80 (м, 3H), 7,62 (м, 3H), 7,50 (м, 2H), 7,10 (м, 1H), 6,54 (дд, 1H), 6,28 (д, 1H), 5,79 (д, 1H), 3,10 (с, 3H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=467,5 [M+H] <sup>+</sup>
70		$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 10,32 (с, 1H), 9,86 (с, 1H), 8,35 (д, 1H), 7,70 (м, 3H), 7,54 (м, 3H), 7,45 (м, 2H), 7,12 (с, 2H), 6,42 (м, 1H), 6,23 (дд, 1H), 5,75 (дд, 1H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=468,1 [M+H] <sup>+</sup>
71		$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 10,38 (с, 1H), 10,02 (с, 1H), 8,36 (д, 1H), 7,78 (м, 3H), 7,68 (м, 2H), 7,57 (м, 2H), 7,36 (м, 1H), 7,10 (м, 1H), 6,48 (м, 1H), 6,21 (дд, 1H), 5,75 (дд, 1H), 1,99 (м, 1H), 0,41 (м, 2H), 0,34 (м, 2H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=508,1 [M+H] <sup>+</sup>

Таблиця 1к

Приклад	Структура	Дані аналізу
72		<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,37 (с, 1H), 9,97 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 7,76 (м, 2H), 7,73-7,21 (м, 6H), 7,09 (м, 1H), 6,40 (м, 1H), 6,21 (дд, 1H), 5,74 (дд, 1H), 2,75 (м, 2H), 2,22 (м, 2H), 2,04 (с, 6H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=539,2 [M+H] <sup>+</sup>
73		<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,40 (с, 1H), 10,00 (с, 1H), 8,37 (д, 1H), 7,74 (м, 3H), 7,46 (м, 6H), 7,12 (д, 1H), 6,44 (дд, 1H), 6,25 (д, 1H), 5,77 (д, 1H), 2,78 (м, 1H), 2,50 (м, 2H), 1,63 (м, 2H), 1,46 (м, 2H), 1,33 (м, 2H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=565,2 [M+H] <sup>+</sup>
74		<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,39 (с, 1H), 10,01 (с, 1H), 8,37 (д, 1H), 7,75 (м, 2H), 7,61-7,43 (м, 6H), 7,12 (м, 1H), 6,40 (м, 1H), 6,24 (дд, 1H), 5,76 (дд, 1H), 2,77 (м, 2H), 2,60 (м, 2H), 1,49 (м, 2H), 1,25 (м, 2H), 1,18 (м, 2H), 0,87 (м, 6H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=593,2 [M+H] <sup>+</sup>
75		<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,40 (с, 1H), 10,14 (с, 1H), 8,38 (д, 1H), 7,78 (м, 3H), 7,59 (м, 1H), 7,50 (м, 1H), 7,44 (м, 4H), 7,10 (м, 1H), 6,38 (м, 1H), 6,22 (дд, 1H), 5,76 (дд, 1H), 3,59 (с, 4H), 2,92 (с, 4H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=538,1 [M+H] <sup>+</sup>
76		<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,41 (с, 1H), 10,13 (с, 1H), 8,39 (д, 1H), 7,60 (м, 8H), 7,10 (м, 1H), 6,41 (м, 1H), 6,25 (м, 1H), 5,75 (м, 1H), 2,76 (м, 4H), 2,38 (м, 4H), 2,29 (кв., 2H), 0,91 (т, 3H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=565,4 [M+H] <sup>+</sup>
77		<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,39 (уш.с, 1H), 9,81 (уш.с, 1H), 8,37 (д, 1H), 7,78-7,71 (м, 4H), 7,62-7,58 (м, 1H), 7,52-7,49 (м, 2H), 7,17-7,09 (м, 1H), 6,48-6,39 (м, 1H), 6,25 (д, 1H), 5,77 (д, 1H), 2,46 (с, 3H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=431,11 [M+H] <sup>+</sup>
78		<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,39 (с, 1H), 9,79 (с, 1H), 8,34 (д, 1H), 8,16 (д, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,57 (м, 4H), 7,46 (м, 1H), 7,42 (м, 1H), 7,11 (м, 1H), 6,48 (м, 1H), 6,28 (дд, 1H), 5,75 (дд, 1H), 2,74 (с, 3H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=446,1 [M+H] <sup>+</sup>

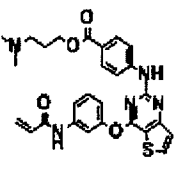
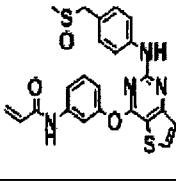
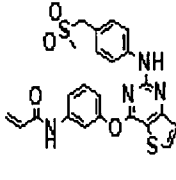
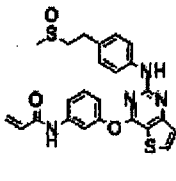
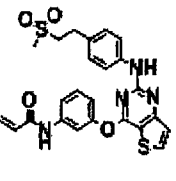
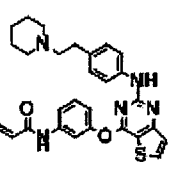
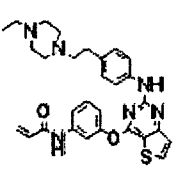
Таблиця 11

Приклад	Структура	Дані аналізу
79		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 10,4 (уш.с, 1H), 9,80 (уш.с, 1H), 8,36-8,34 (м, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,64-7,43 (м, 5H), 7,41 (д, 2H), 7,13-7,10 (м, 1H), 6,46-6,41 (м, 1H), 6,28-6,23 (м, 1H), 5,79-5,75 (м, 1H), 3,31-3,17 (м, 2H), 2,63-2,50 (м, 2H), 2,31 (с, 6H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=503,1 [M+H] <sup>+</sup>
80		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 9,02 (с, 1H), 7,85 (д, 2H), 7,83 (д, 3H), 7,46 (д, 1H), 7,26 (т, 2H), 6,96 (д, 1H), 6,39 (д, 1H), 5,68 (дд, 1H), 3,70 (уш.с, 1H), 3,61 (д, 1H), 2,87 (с, 2H), 2,79 (уш.с, 4H), 1,89 (уш.с, 4H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=529,4 [M+H] <sup>+</sup>
81		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 10,38 (с, 1H), 9,79 (с, 1H), 8,35 (д, 1H), 8,02 (д, 2H), 7,77 (с, 1H), 7,51 (м, 4H), 7,45 (м, 1H), 7,42 (м, 1H), 6,43 (дд, 1H), 6,28 (д, 1H), 5,78 (д, 1H), 3,96 (м, 1H), 3,86 (м, 2H), 3,38 (м, 2H), 1,74 (м, 2H), 1,58 (м, 2H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=516,2 [M+H] <sup>+</sup>
82		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 10,40 (с, 1H), 9,79 (с, 1H), 8,34 (д, 1H), 8,96 (д, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,64 (м, 4H), 7,47 (м, 2H), 7,12 (д, 1H), 6,42 (дд, 1H), 6,28 (д, 1H), 5,77 (д, 1H), 3,69 (м, 1H), 2,75 (м, 2H), 2,16 (с, 3H), 1,92 (м, 2H), 1,73 (м, 2H), 1,55 (м, 2H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=529,2 [M+H] <sup>+</sup>
83		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 10,38 (с, 1H), 9,76 (с, 1H), 8,34 (д, 1H), 7,92 (д, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,60 (м, 5H), 7,41 (м, 2H), 6,41 (дд, 1H), 6,25 (д, 1H), 5,76 (д, 1H), 3,68 (м, 1H), 2,77 (м, 2H), 2,64 (м, 1H), 2,14 (м, 2H), 1,75 (м, 2H), 1,48 (м, 2H), 0,94 (д, 6H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=557,2 [M+H] <sup>+</sup>
84		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 10,34 (с, 1H), 9,74 (с, 1H), 8,31 (д, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,58 (м, 3H), 7,48 (м, 1H), 7,41 (м, 1H), 7,18 (м, 2H), 7,08 (м, 1H), 6,47 (м, 1H), 6,27 (дд, 1H), 5,75 (дд, 1H), 2,92 (с, 6H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=460,1 [M+H] <sup>+</sup>
85		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 10,42 (уш.с, 1H), 9,78 (уш.с, 1H), 8,36-8,34 (м, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,62-7,40 (м, 5H), 7,26 (д, 2H), 7,12-7,09 (м, 1H), 6,48-6,43 (м, 1H), 6,28-6,22 (м, 1H), 5,79-5,75 (м, 1H), 3,52-3,48 (м, 2H), 3,17-2,90 (м, 3H), 2,30-2,17 (м, 3H), 1,93-1,73 (м, 2H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=515,2 [M+H] <sup>+</sup>

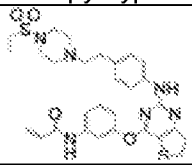
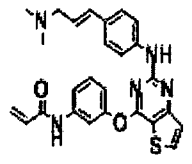
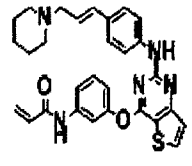
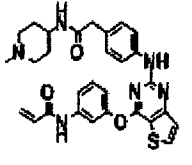
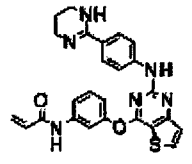
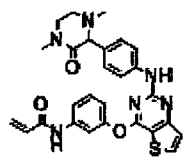
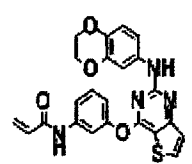
Таблиця 1m

Приклад	Структура	Дані аналізу
86		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 10,5 (уш.с, 1H), 9,80 (уш.с, 1H), 8,30-8,20 (м, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,60-7,40 (м, 5H), 7,35 (д, 2H), 7,20 (м, 1H), 6,50-6,40 (м, 1H), 6,30-6,20 (м, 1H), 5,80-5,70 (м, 1H), 3,60-3,50 (м, 4H), 2,80-2,60 (м, 1H), 2,30-2,00 (м, 7H), 1,80-1,60 (м, 1H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=529,1 [M+H] <sup>+</sup>
87		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 10,50 (уш.с, 1H), 9,80 (уш.с, 1H), 8,40-8,35 (м, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,60-7,30 (м, 4H), 7,25 (д, 1H), 7,10-7,00 (м, 3H), 6,40-6,35 (м, 1H), 6,20-6,15 (м, 1H), 5,75-5,80 (м, 1H), 4,70 (с, 1H), 4,10-4,05 (м, 1H), 3,90-3,70 (м, 2H), 3,30 (с, 1H), 3,20-3,10 (м, 4H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=516,2 [M+H] <sup>+</sup>
88		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 10,36 (с, 1H), 9,76 (с, 1H), 8,35 (д, 1H), 7,76 (д, 1H), 7,58 (м, 3H), 7,45 (м, 1H), 7,39 (м, 1H), 7,15 (м, 2H), 7,08 (м, 1H), 6,47 (м, 1H), 6,22 (дд, 1H), 5,75 (дд, 1H), 3,58 (м, 4H), 3,46 (м, 4H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=502,2 [M+H] <sup>+</sup>
89		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 10,34 (с, 1H), 9,75 (с, 1H), 8,35 (д, 1H), 7,88 (д, 1H), 7,76 (д, 1H), 7,57 (м, 4H), 7,46 (м, 1H), 7,42 (м, 1H), 7,10 (м, 1H), 6,48 (м, 1H), 6,28 (дд, 1H), 5,78 (дд, 1H), 3,45 (м, 4H), 2,28 (м, 4H), 2,10 (с, 3H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=515,2 [M+H] <sup>+</sup>
90		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8,90 (с, 1H), 7,76 (д, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,29-7,22 (м, 2H), 7,14 (д, 2H), 6,85 (д, 1H), 6,29 (д, 1H), 6,24 (с, 1H), 5,60 (д, 1H), 3,66-2,31 (м, 4H), 2,35 (т, 2H), 2,33-2,31 (м, 4H), 1,00 (т, 3H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=528,63 [M+H] <sup>+</sup>
91		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8,27 (д, 1H), 7,79-7,77 (д, 1H), 7,57 (м, 1H), 7,34-7,09 (м, 5H), 6,99 (м, 1H), 6,37-6,31 (м, 1H), 6,20-6,15 (м, 1H), 5,68-5,67 (м, 1H), 5,77-5,74 (м, 1H), 4,16-4,07 (м, 4H), 2,86-2,82 (м, 2H), 2,47 (м, 4H), 2,19 (м, 3H), 1,95 (м, 4H), 1,88-1,39 (м, 5H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=598,2 [M+H] <sup>+</sup>
92		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 9,02 (с, 1H), 7,85 (д, 2H), 7,83 (д, 3H), 7,46 (д, 1H), 7,26 (т, 2H), 6,96 (д, 1H), 6,39 (д, 1H), 5,68 (дд, 1H), 3,70 (уш.с, 1H), 3,61 (д, 1H), 2,87 (с, 2H), 2,79 (уш.с, 4H), 1,89 (уш.с, 4H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=529,4 [M+H] <sup>+</sup>

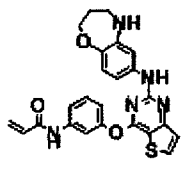
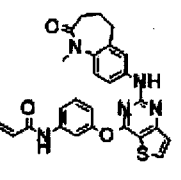
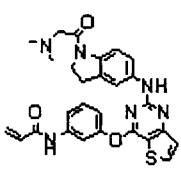
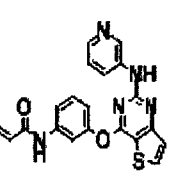
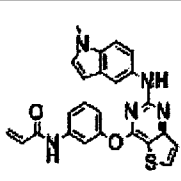
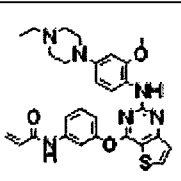
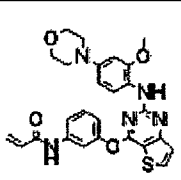
Таблиця 1п

Приклад	Структура	Дані аналізу
93		$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,35 (с, 1H), 9,96 (с, 1H), 8,33 (д, 1H), 7,76 (м, 2H), 7,68 (м, 3H), 7,49(м, 1H), 7,42 (м, 1H), 7,40 (м, 1H), 7,08 (м, 1H), 6,40 (м, 1H), 6,20 (дд, 1H), 5,73 (дд, 1H), 4,20 (т, 2H), 2,30 (т, 2H), 2,12 (с, 6H), 1,76 (м, 2H); MS (ESI $^+$ ): m/z=518,2 [M+H] $^+$
94		$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,36 (с, 1H), 9,58 (с, 1H), 8,32 (д, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,60 (м, 3H), 7,45 (т, 1H), 7,40 (д, 1H), 6,43 (дд, 1H), 6,22 (д, 1H), 5,78 (д, 1H), 3,85 (дд, 2H), 2,27 (с, 3H); MS (ESI $^+$ ): m/z=465,1 [M+H] $^+$
95		$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,38 (с, 1H), 9,62 (с, 1H), 8,32 (д, 1H), 7,73 (т, 1H), 7,62 (м, 3H), 7,47 (т, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,16 (д, 2H), 7,10 (м, 1H), 6,40 (м, 1H), 6,25 (м, 1H), 5,77 (м, 1H), 4,33 (с, 2H), 2,84 (с, 3H); MS (ESI $^+$ ): m/z=481,1 [M+H] $^+$
96		$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 10,36 (с, 1H), 9,45 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,48 (м, 4H), 7,36 (д, 1H), 7,07 (м, 3H), 6,40 (дд, 1H), 6,25 (д, 1H), 5,77 (д, 1H), 3,30 (м, 2H), 2,95 (м, 2H), 2,54 (с, 3H); MS (ESI $^+$ ): m/z=479,1 [M+H] $^+$
97		$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,39 (с, 1H), 9,48 (с, 1H), 8,29 (д, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,48 (м, 4H), 7,35 (д, 1H), 7,05 (м, 3H), 6,42 (м, 1H), 6,25 (м, 1H), 5,76 (м, 1H), 3,31 (м, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,87 (м, 2H); MS (ESI $^+$ ): m/z=495,1 [M+H] $^+$
98		$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,36 (уш.с, 1H), 9,40 (уш.с, 1H), 8,31-8,30 (д, 1H), 7,72-7,71 (м, 1H), 7,64-7,61 (м, 1H), 7,48-7,43 (м, 3H), 7,36-7,34 (д, 1H), 7,09-7,06 (м, 1H), 6,96-6,93 (м, 2H), 6,43-6,39 (м, 1H), 6,29-6,21 (м, 1H), 5,79-5,75 (м, 1H), 2,61 (м, 2H), 2,41 (м, 6H), 1,51 (м, 4H), 1,40 (м, 2H); MS (ESI $^+$ ): m/z=500,2 [M+H] $^+$
99		$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,84 (м, 1H), 7,69 (м, 1H), 7,52 (м, 1H), 7,42-7,33 (м, 3H), 7,06-7,00 (м, 4H), 6,47 (дд, 1H), 6,33 (дд, 1H), 5,75 (дд, 1H), 2,79-2,45 (м, 14H), 1,12 (т, 3H); MS (ESI $^+$ ): m/z=529,4 [M+H] $^+$

Таблиця 10

Приклад	Структура	Дані аналізу
100		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,82 (т, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,57 (м, 1H), 7,39 (м, 3H), 7,28 (м, 2H), 7,03 (м, 4H), 6,67 (м, 1H), 6,41 (м, 1H), 5,75 (м, 1H), 3,33 (с, 4H), 2,97 (м, 2H), 2,71 (м, 2H), 2,59 (уш.с, 6H), 1,38 (т, 3H)
101		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 10,39 (с, 1H), 9,58 (с, 1H), 8,31 (д, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,52 (м, 4H), 7,38 (д, 1H), 7,12 (м, 3H), 6,37 (м, 3H), 6,11 (м, 1H), 5,75 (д, 1H), 2,98 (д, 2H), 2,15 (с, 6H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=472,2 [M+H] <sup>+</sup>
102		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8,40 (м, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,86 (м, 1H), 7,44 (м, 2H), 7,33 (м, 3H), 7,17 (м, 2H), 7,04 (м, 2H), 6,42 (м, 3H), 6,34 (м, 1H), 5,71 (м, 1H), 3,24 (д, 2H), 2,47 (м, 4H), 1,75 (м, 4H), 1,54 (м, 2H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=512,2 [M+H] <sup>+</sup>
103		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 10,35 (с, 1H), 9,43 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 7,89 (д, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,45 (м, 3H), 7,36 (д, 1H), 7,05 (м, 3H), 6,44 (дд, 1H), 6,25 (д, 1H), 5,76 (д, 1H), 3,43 (м, 1H), 2,70 (м, 2H), 2,14 (с, 3H), 1,94 (м, 2H), 1,66 (м, 2H), 1,40 (м, 2H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=543,3 [M+H] <sup>+</sup>
104		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 10,36 (с, 1H), 9,22 (с, 1H), 8,26 (д, 2H), 7,70 (с, 1H), 7,64 (м, 1H), 7,47 (д, 1H), 7,41 (м, 1H), 7,31 (д, 1H), 7,05 (д, 2H), 6,71 (м, 1H), 6,44 (м, 1H), 6,26 (м, 2H), 5,78 (м, 1H), 2,96 (м, 2H), 1,59 (м, 2H), 1,50 (м, 1H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=471,2 [M+H] <sup>+</sup>
105		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 10,27 (уш.с, 1H), 9,35 (уш.с, 1H), 8,18 (д, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,42-7,38 (м, 3H), 7,26-7,24 (д, 1H), 6,99 (д, 1H), 6,96-6,92 (м, 2H), 6,34-6,29 (м, 1H), 6,18-6,13 (м, 1H), 5,68-5,67 (м, 1H), 3,45-3,44 (м, 2H), 3,13-3,09 (м, 1H), 2,84-2,80 (м, 1H), 2,72 (с, 3H), 1,90 (с, 3H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=515,2 [M+H] <sup>+</sup>
106		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 9,47 (с, NH), 8,35 (м, 2H), 8,23 (дд, 1H), 7,82-7,75 (м, 2H), 7,38 (д, 1H), 7,09 (м, 1H), 6,92 (м, 1H), 6,58 (м, 1H), 4,12 (с, 4H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=447,4 [M+H] <sup>+</sup>

Таблиця 1р

Приклад	Структура	Дані аналізу
107		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,37 (с, 1H), 9,24 (с, 1H), 8,28 (д, 1H), 7,73 (м, 1H), 7,60 (м, 1H), 7,47 (дд, 1H), 7,32 (д, 1H), 7,08 (м, 2H), 6,82 (м, 1H), 6,57 (м, 1H), 6,42 (дд, 1H), 5,77 (дд, 1H), 4,77 (с, 1H), 3,85 (м, 2H), 3,02 (м, 2H), 1,81 (м, 2H); MS (ESI $^+$ ): m/z=460,1 [M+H] $^+$
108		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,50 (уш.с, 1H), 9,60 (уш.с, 1H), 8,32-8,30 (м, 1H), 7,78-7,77 (м, 1H), 7,62-7,59 (м, 1H), 7,48-7,39 (м, 3H), 7,36-7,34 (м, 1H), 7,07-7,01 (м, 2H), 6,46-6,41 (м, 1H), 6,25-6,20 (м, 1H), 5,76-5,72 (м, 1H), 3,12 (с, 3H), 2,36 (м, 2H), 2,04-2,02 (м, 2H), 1,93-1,89 (м, 2H); MS (ESI $^+$ ): m/z=486,1 [M+H] $^+$
109		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 9,47 (с, 1H), 8,28 (д, 1H), 7,80 (д, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,45 (м, 2H), 7,33 (д, 1H), 7,20 (м, 1H), 7,07 (м, 1H), 6,41 (м, 1H), 6,23 (м, 1H), 5,75 (м, 1H), 4,07 (т, 2H), 3,12 (с, 2H), 2,91 (м, 2H), 2,23 (с, 6H); MS (ESI $^+$ ): m/z=515,1 [M+H] $^+$
110		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,35 (с, 1H), 9,68 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,50 (д, 1H), 8,06 (д, 2H), 7,75 (с, 1H), 7,56 (м, 1H), 7,38 (м, 2H), 7,05 (м, 2H), 6,42 (м, 1H), 6,23 (дд, 1H), 5,70 (дд, 1H); MS (ESI $^+$ ): m/z=390,10 [M+H] $^+$
111		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,40 (с, 1H), 9,43 (уш.м, 1H), 8,29 (д, 1H), 7,78 (м, 2H), 7,64 (д, 1H), 7,48 (т, 1H), 7,33 (д, 1H), 7,21 (м, 3H), 7,10 (м, 1H), 6,42 (м, 1H), 6,28 (д, 1H), 6,20 (м, 1H), 5,76 (м, 1H); MS (ESI $^+$ ): m/z=441,7 [M+H] $^+$
112		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, CDCl $_3$ ) $\delta$ 8,44 (уш.с, 1H), 7,96 (д, 1H), 7,94 (д, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,45 (д, 2H), 7,31 (м, 1H), 7,20 (д, 1H), 6,98 (д, 1H), 6,43 (с, 1H), 6,35 (с, 1H), 6,27-6,24 (м, 2H), 5,65 (д, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,10 (уш.с, 4H), 2,47 (уш.с, 4H), 2,45 (дд, 2H), 1,12 (т, 3H); MS (ESI $^+$ ): m/z=531,2 [M+H] $^+$
113		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,35 (с, 1H), 8,26 (д, 1H), 7,71 (м, 2H), 7,64 (м, 2H), 7,44 (дд, 1H), 7,31 (д, 1H), 7,07 (м, 1H), 6,59 (м, 1H), 6,40 (дд, 1H), 6,29 (м, 2H), 5,77 (дд, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,73 (м, 4H), 3,03 (м, 4H); MS (ESI $^+$ ): m/z=504,08 [M+H] $^+$

Таблиця 1q

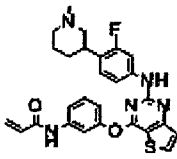
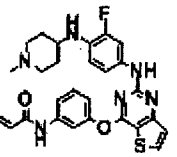
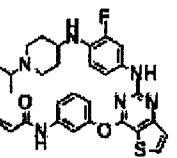
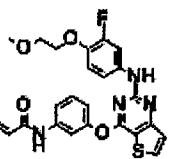
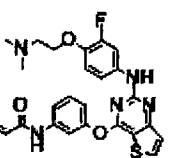
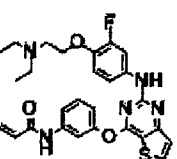
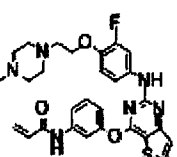
Приклад	Структура	Дані аналізу
114		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,38 (уш.с, 1H), 8,31-8,30 (д, 1H), 7,84-7,72 (м, 3H), 7,63-7,60 (м, 1H), 7,48-7,43 (т, 1H), 7,36-7,34 (м, 1H), 7,09-7,06 (м, 1H), 6,84 (с, 1H), 6,61-6,58 (м, 1H), 6,49-6,40 (м, 1H), 6,29-6,24 (м, 1H), 5,80-5,76 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,18 (м, 2H), 2,54 (с, 3H), 1,91-1,71 (м, 6H); MS (ESI $^+$ ): $m/z=516,2$ [M+H] $^+$
115		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,64 (уш.с, 1H), 8,31-8,29 (м, 1H), 7,82-7,76 (м, 3H), 7,70 (м, 1H), 7,44 (м, 1H), 7,35-7,33 (м, 1H), 7,05 (м, 1H), 6,85 (м, 1H), 6,55 (м, 1H), 6,45 (м, 1H), 6,27 (м, 1H), 5,80 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,32 (м, 2H), 3,20-2,95 (м, 3H), 2,72 (с, 3H), 1,95-1,80 (м, 3H), 1,60 (м, 1H); MS (ESI $^+$ ): $m/z=516,1$ [M+H] $^+$
116		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,30 (с, 1H), 9,27 (с, 1H), 8,28 (д, 1H), 7,70 (м, 1H), 7,68 (м, 1H), 7,45 (дд, 1H), 7,35 (м, 2H), 7,18 (м, 1H), 7,07 (м, 1H), 6,74 (м, 1H), 6,44 (дд, 1H), 6,27 (дд, 1H), 5,78 (дд, 1H), 3,97 (т, 2H), 3,60 (с, 3H), 3,56 (м, 4H), 2,63 (т, 2H), 2,46 (м, 4H); MS (ESI $^+$ ): $m/z=548,1$ [M+H] $^+$
117		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,93 (м, 1H), 7,87 (д, 2H), 7,84 (с, 1H), 7,49 (м, 2H), 7,41 (с, 1H), 7,29 (д, 1H), 7,14 (д, 1H), 7,02 (д, 1H), 6,37 (м, 2H), 5,70 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,63 (т, 2H), 2,85 (т, 2H), 2,75 (м, 4H), 1,90 (м, 4H); MS (ESI $^+$ ): $m/z=558,9$ [M+H] $^+$
118		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,37 (с, 1H), 9,79 (с, 1H), 8,35 (д, 1H), 7,78 (м, 2H), 7,58 (м, 3H), 7,32 (м, 2H), 7,30 (д, 1H), 7,10 (д, 1H), 6,44 (дд, 1H), 6,25 (д, 1H), 5,78 (д, 1H), 3,73 (с, 3H), 2,62 (м, 2H), 2,16 (с, 3H), 2,03 (м, 2H), 1,78 (м, 2H), 1,50 (м, 2H); MS (ESI $^+$ ): $m/z=559,2$ [M+H] $^+$
119		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,86 (д, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,43 (м, 3H), 7,28 (м, 1H), 6,99 (т, 2H), 6,76 (т, 1H), 6,40 (м, 2H), 5,73 (м, 1H), 3,71 (м, 4H), 3,17 (с, 2H), 2,95 (м, 4H), 2,31 (с, 6H); MS (ESI $^+$ ): $m/z=575,9$ [M+H] $^+$
120		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,36 (уш.с, 1H), 9,56 (уш.с, 1H), 8,33-8,31 (д, 1H), 7,74 (м, 1H), 7,61-7,43 (м, 3H), 7,39-7,38 (м, 1H), 7,27 (м, 1H), 7,10-7,07 (м, 1H), 6,87 (м, 1H), 6,43-6,39 (м, 1H), 6,28-6,22 (м, 1H), 5,79-5,75 (м, 1H), 3,24 (м, 4H), 2,98 (м, 4H), 2,93 (с, 3H); MS (ESI $^+$ ): $m/z=591,06$ [M+Na] $^+$



Таблиця 1г

Приклад	Структура	Дані аналізу
121		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,35 (уш.с, 1H), 9,55 (уш.с, 1H), 8,32-8,30 (д, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,60-7,43 (м, 3H), 7,39-7,37 (д, 1H), 7,28-7,25 (м, 1H), 7,09-7,06 (м, 1H), 6,89-6,82 (т, 1H), 6,47-6,38 (м, 1H), 6,28-6,22 (м, 1H), 5,78-5,75 (м, 1H), 3,20-3,07 (м, 6H), 2,94 (м, 4H), 1,26-1,21 (т, 3H)
122		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 9,53 (с, 1H), 8,30 (м, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,46 (м, 3H), 7,38 (д, 1H), 7,25 (м, 1H), 7,07 (д, 1H), 6,84 (д, 1H), 6,41 (м, 1H), 6,26 (д, 1H), 3,63 (м, 4H), 2,86 (м, 4H); MS (ESI $^+$ ): m/z=492,54 [M+H] $^+$
123		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, CDCl $_3$ ) $\delta$ 7,86 (д, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,53 (м, 2H), 7,46 (м, 2H), 7,29 (д, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,05 (м, 1H), 6,93 (м, 1H), 6,78 (т, 1H), 6,45 (дд, 1H), 6,25 (м, 1H), 5,79 (дд, 1H), 3,87 (м, 2H), 3,15 (д, 2H), 2,39 (т, 2H), 1,23 (д, 6H); MS (ESI $^+$ ): m/z=520,2 [M+H] $^+$
124		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, CDCl $_3$ ) $\delta$ 7,86 (д, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,42 (м, 2H), 6,97 (м, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,77 (д, 1H), 6,46 (т, 1H), 6,40 (д, 1H), 6,29 (дд, 1H), 5,76 (д, 1H), 3,42 (д, 2H), 3,09 (м, 2H), 2,95 (м, 2H), 2,06 (м, 6H); MS (ESI $^+$ ): m/z=559,2 [M+H] $^+$
125		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, CDCl $_3$ ) $\delta$ 7,87 (д, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,25 (д, 1H), 7,01 (д, 1H), 7,00 (д, 1H), 6,82 (т, 1H), 6,47 (м, 2H), 5,70 (м, 1H), 4,42 (т, 1H), 4,37 (м, 1H), 3,33 (м, 4H); 2,58 (м, 4H), 2,35 (м, 1H), 1,95 (м, 2H), 1,78 (м, 2H), 1,63 (м, 4H), 1,46 (м, 2H); MS (ESI $^+$ ): m/z=573,0 [M+H] $^+$
126		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,33 (с, 1H), 9,49 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,46 (м, 2H), 7,20 (д, 1H), 7,05 (д, 1H), 6,40 (дд, 1H), 6,26 (д, 1H), 5,77 (д, 1H), 3,68 (м, 4H), 3,19 (д, 2H), 2,71 (м, 1H), 2,67 (м, 4H), 2,20 (м, 2H), 1,81 (м, 2H), 1,47 (м, 2H); MS (ESI $^+$ ): m/z=575,1 [M+H] $^+$
127		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, CDCl $_3$ ) $\delta$ 7,98 (с, 1H), 7,91 (д, 1H), 7,45 (м, 2H), 7,32 (м, 2H), 7,04 (м, 3H), 6,43 (м, 2H), 5,78 (м, 1H), 3,04 (м, 2H), 2,78 (м, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,17 (м, 2H), 1,85 (м, 4H); MS (ESI $^+$ ): m/z=504,2 [M+H] $^+$

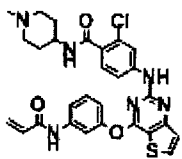
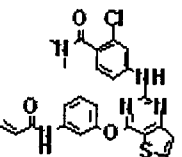
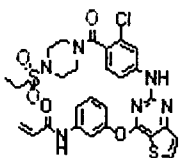
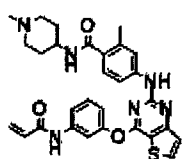
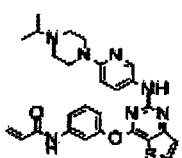
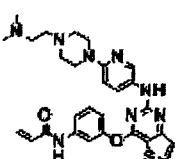
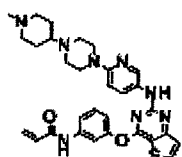
Таблиця 1s

Приклад	Структура	Дані аналізу
128		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,86 (д, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,46 (м, 3H), 7,30 (д, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,02 (м, 2H), 6,91 (м, 1H), 6,45 (м, 1H), 6,29 (м, 1H), 5,78 (м, 1H), 3,09 (м, 1H), 2,92 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 1,95 (м, 2H), 1,77 (м, 3H), 1,44 (м, 1H); MS (ESI <sup>+</sup> ): $m/z=504,2$ [M+H] <sup>+</sup>
129		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 10,36 (с, 1H), 9,27 (с, 1H), 8,27 (д, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,40 (м, 3H), 7,10 (м, 2H), 6,58 (м, 1H), 6,50 (дд, 1H), 6,40 (д, 1H), 5,78 (д, 1H), 4,58 (д, 1H), 3,10 (м, 1H), 2,72 (м, 2H), 2,17 (с, 3H), 2,00 (м, 2H), 1,80 (м, 2H), 1,44 (м, 2H); MS (ESI <sup>+</sup> ): $m/z=519,2$ [M+H] <sup>+</sup>
130		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 10,34 (с, 1H), 9,25 (с, 1H), 8,27 (д, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,36 (м, 3H), 7,10 (м, 2H), 6,55 (м, 1H), 6,40 (дд, 1H), 6,25 (д, 1H), 5,77 (д, 1H), 4,52 (д, 1H), 3,10 (м, 1H), 2,66 (м, 2H), 2,15 (м, 2H), 1,83 (м, 2H), 1,35 (м, 2H), 0,96 (д, 6H); MS (ESI <sup>+</sup> ): $m/z=547,2$ [M+H] <sup>+</sup>
131		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,84 (д, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,46 (дд, 1H), 7,37 (м, 2H), 7,24 (т, 1H), 7,02 (м, 1H), 6,83 (м, 2H), 6,43 (м, 1H), 6,24 (м, 1H), 5,72 (дд, 1H), 4,11 (т, 2H), 3,73 (т, 2H), 3,43 (с, 3H); MS (ESI <sup>+</sup> ): $m/z=481,0$ [M+H] <sup>+</sup>
132		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 10,36 (с, 1H), 9,51 (с, 1H), 8,31 (д, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,54 (м, 2H), 7,45 (м, 1H), 7,28 (м, 1H), 7,15 (м, 1H), 6,90 (м, 1H), 6,40 (м, 1H), 6,21 (м, 1H), 5,70 (м, 1H), 4,00 (т, 2H), 2,59 (т, 2H), 2,20 (с, 6H); MS (ESI <sup>+</sup> ): $m/z=494,2$ [M+H] <sup>+</sup>
133		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 10,37 (с, 1H), 9,50 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 7,74 (м, 1H), 7,56 (м, 2H), 7,44 (дд, 1H), 7,37 (д, 1H), 7,35 (д, 1H), 7,15 (м, 1H), 6,95 (м, 1H), 6,43 (дд, 1H), 6,25 (дд, 1H), 5,65 (дд, 1H), 4,02 (м, 2H), 2,80 (м, 2H), 2,56 (м, 4H), 0,97 (м, 6H); MS (ESI <sup>+</sup> ): $m/z=522,1$ [M+H] <sup>+</sup>
134		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 10,36 (с, 1H), 9,51 (с, 1H), 8,31 (м, 1H), 7,74 (м, 1H), 7,57 (м, 2H), 7,45 (дд, 1H), 7,38 (д, 1H), 7,22 (м, 1H), 7,08 (м, 1H), 6,94 (м, 1H), 6,43 (дд, 1H), 6,24 (дд, 1H), 5,76 (дд, 1H), 4,02 (т, 2H), 2,64 (т, 2H), 2,49 (м, 4H), 2,30 (м, 4H), 2,14 (с, 3H); MS (ESI <sup>+</sup> ): $m/z=549,2$ [M+H] <sup>+</sup>

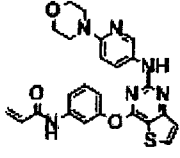
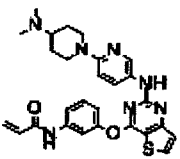
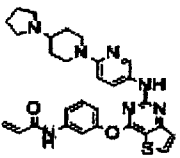
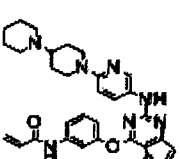
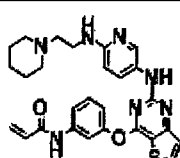
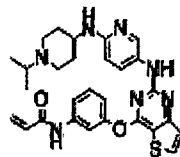
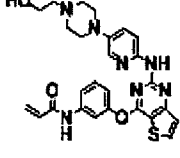
Таблиця 1т

Приклад	Структура	Дані аналізу
135		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,86 (д, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,41 (м, 2H), 7,24 (м, 1H), 7,02 (м, 1H), 6,90 (д, 1H), 6,81 (т, 1H), 6,44 (м, 1H), 6,27 (м, 1H), 5,77 (д, 1H), 4,11 (т, 2H), 3,75 (т, 4H), 2,80 (т, 2H), 2,59 (т, 4H); MS (ESI <sup>+</sup> ): $m/z=536,3$ [M+H] <sup>+</sup>
136		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 10,36 (уш.с, 1H), 9,54 (уш.с, 1H), 8,30-8,29 (д, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,58-7,55 (м, 2H), 7,46-7,41 (т, 1H), 7,37-7,35 (д, 1H), 7,22-7,20 (м, 1H), 7,08-7,05 (м, 1H), 6,97-6,91 (м, 1H), 6,46-6,38 (м, 1H), 6,26-6,21 (м, 1H), 5,77-5,74 (м, 1H), 4,14 (м, 1H), 2,66 (м, 2H), 2,22 (м, 5H), 1,84 (м, 2H), 1,62-1,59 (м, 2H); MS (ESI <sup>+</sup> ): $m/z=520,2$ [M+H] <sup>+</sup>
137		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 10,32 (с, 1H), 9,55 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 7,73 (м, 1H), 7,54 (м, 1H), 7,43 (м, 1H), 7,39 (м, 1H), 7,23 (м, 2H), 7,06 (м, 1H), 6,43 (м, 1H), 6,21 (дд, 1H), 5,75 (дд, 1H), 3,58 (д, 1H), 3,02 (м, 1H), 2,49 (м, 2H), 2,11 (с, 3H), 1,84 (т, 2H), 1,67 (д, 2H), 1,35 (м, 2H); MS (ESI <sup>+</sup> ): $m/z=537,2$ [M+H] <sup>+</sup>
138		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,85 (д, 1H), 7,68 (дд, 2H), 7,47 (м, 1H), 7,39 (м, 1H), 7,20 (дд, 1H), 7,06 (д, 1H), 6,88 (с, 2H), 6,42 (д, 1H), 6,29 (дд, 1H), 5,78 (д, 1H), 3,28 (м, 2H), 2,80 (м, 2H), 2,01 (м, 2H), 1,98 (м, 5H), 1,25 (м, 3H); MS (ESI <sup>+</sup> ): $m/z=575$ [M+H] <sup>+</sup>
139		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 10,6 (уш.с, 1H), 10,4 (с, 1H), 9,57 (с, 1H), 8,33 (д, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,38 (м, 1H), 7,09 (д, 1H), 6,95 (д, 1H), 6,42 (дд, 1H), 6,23 (д, 1H), 5,79 (д, 1H), 3,99 (д, 2H), 3,78 (м, 2H), 3,48 (д, 2H), 3,25 (д, 2H), 2,63 (м, 2H), 2,16 (м, 2H), 1,82 (м, 2H); MS (ESI <sup>+</sup> ): $m/z=591$ [M+H] <sup>+</sup>
140		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,85 (м, 2H), 7,42 (м, 2H), 7,37 (м, 2H), 7,33 (м, 2H), 7,03 (м, 4H), 6,41 (м, 1H), 6,33 (м, 1H), 5,73 (м, 1H), 3,73 (м, 1H), 3,08 (м, 2H), 2,23 (м, 2H), 1,82 (м, 4H); MS (ESI <sup>+</sup> ): $m/z=519,1$ [M+H] <sup>+</sup>
141		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8,04 (д, 1H), 7,68 (д, 1H), 7,57 (м, 1H), 7,49 (д, 1H), 7,42 (т, 3H), 7,24-7,16 (м, 2H), 7,03-7,01 (м, 1H), 6,59 (д, 1H), 6,42-6,38 (м, 2H), 5,79-5,75 (м, 1H), 3,32-3,30 (м, 1H), 2,86-2,82 (м, 2H), 2,31-2,22 (м, 5H), 2,09-1,99 (м, 2H), 1,56-1,45 (м, 2H); MS (ESI <sup>+</sup> ): $m/z=535,16$ [M+H] <sup>+</sup>

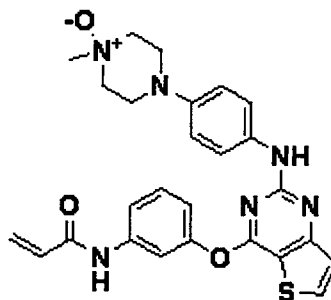
Таблиця 1u

Приклад	Структура	Дані аналізу
142		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 10,24 (с, 1H), 8,40 (м, 2H), 7,61 (с, 1H), 7,45 (м, 1H), 7,26 (м, 4H), 6,87 (м, 1H), 6,39 (дд, 1H), 6,23 (д, 1H), 5,75 (д, 1H), 3,56 (м, 1H), 2,73 (м, 2H), 2,15 (с, 3H), 1,95 (м, 2H), 1,77 (м, 2H), 1,55 (м, 2H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=563,2 [M+H] <sup>+</sup>
143		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8,04 (м, 1H), 7,89 (д, 1H), 7,45 (м, 2H), 7,36 (м, 1H), 7,27 (д, 1H), 7,15 (м, 1H), 7,03 (дд, 1H), 6,98 (дд, 1H), 6,43 (д, 1H), 6,27 (д, 1H), 5,75 (д, 1H), 3,12 (с, 3H), 2,85 (с, 3H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=494 [M+H] <sup>+</sup>
144		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8,32 (д, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,40 (м, 1H), 7,30 (м, 1H), 7,22 (д, 1H), 6,98 (м, 2H), 6,45 (д, 1H), 6,30 (дд, 1H), 5,79 (д, 1H), 4,11 (м, 2H), 3,95 (м, 2H), 3,41 (м, 2H), 3,21 (м, 2H), 1,24 (т, 2H), 1,25 (с, 3H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=627,7 [M+H] <sup>+</sup>
145		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 10,40 (с, 1H), 9,61 (с, 1H), 8,33 (д, 1H), 7,90 (д, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,57 (м, 1H), 7,45 (м, 4H), 7,07 (м, 2H), 6,41 (дд, 1H), 6,25 (д, 1H), 5,76 (д, 1H), 3,64 (м, 1H), 2,74 (м, 2H), 2,15 (с, 6H), 1,94 (м, 2H), 1,73 (м, 2H), 1,49 (м, 2H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=543,2 [M+H] <sup>+</sup>
146		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 10,33 (с, 1H), 9,24 (с, 1H), 8,28 (д, 1H), 8,26 (м, 1H), 7,69 (м, 1H), 7,59 (м, 1H), 7,45 (м, 1H), 7,34 (м, 1H), 7,32 (м, 1H), 7,08 (м, 1H), 6,63 (м, 1H), 6,33 (м, 1H), 6,28 (дд, 1H), 5,77 (дд, 1H), 3,62 (м, 4H), 2,69 (м, 1H), 2,48 (м, 4H), 1,07 (д, 6H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=516,20 [M+H] <sup>+</sup>
147		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 10,36 (с, 1H), 9,22 (с, 1H), 8,32 (м, 1H), 8,26 (м, 1H), 7,78 (м, 1H), 7,68 (м, 1H), 7,58 (м, 1H), 7,41 (м, 2H), 7,31 (м, 1H), 7,05 (м, 1H), 6,64 (м, 1H), 6,42 (м, 3H), 6,24 (дд, 1H), 5,76 (дд, 1H), 3,33 (м, 2H), 2,49-2,37 (м, 10H), 2,13 (с, 6H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=515,2 [M+H] <sup>+</sup>
148		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 10,33 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,27 (м, 1H), 8,25 (м, 1H), 7,75 (м, 1H), 7,68 (м, 1H), 7,58 (м, 1H), 7,43 (м, 1H), 7,31 (м, 1H), 7,04 (м, 1H), 6,60 (м, 1H), 6,43 (м, 1H), 6,28 (дд, 1H), 5,76 (дд, 1H), 3,31 (м, 5H), 2,76 (м, 2H), 2,50 (м, 4H), 2,12 (с, 3H), 1,74 (м, 4H), 1,38 (м, 2H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=571,30 [M+H] <sup>+</sup>

Таблиця 1v

Приклад	Структура	Дані аналізу
149		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,33 (с, 1H), 9,24 (с, 1H), 8,26 (м, 1H), 8,26 (м, 1H), 7,69 (м, 1H), 7,59 (м, 1H), 7,45 (м, 1H), 7,34 (м, 1H), 7,32 (м, 1H), 7,08 (м, 1H), 6,63 (м, 1H), 6,33 (м, 1H), 6,28 (дд, 1H), 5,77 (дд, 1H), 3,65 (м, 4H), 3,57 (м, 4H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=474,2 [M+H] <sup>+</sup>
150		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,35 (с, 1H), 9,18 (с, 1H), 8,28 (м, 1H), 8,25 (м, 1H), 7,73 (м, 1H), 7,59 (м, 1H), 7,45 (м, 1H), 7,40 (м, 1H), 7,30 (м, 1H), 7,03 (м, 1H), 6,64 (м, 1H), 6,43 (м, 1H), 6,28 (дд, 1H), 5,76 (дд, 1H), 3,32 (м, 2H), 2,63 (м, 2H), 2,23 (м, 1H), 2,15 (с, 6H), 1,74 (м, 2H), 1,29 (м, 2H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=516,2 [M+H] <sup>+</sup>
151		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,36 (с, 1H), 9,24 (с, 1H), 8,31 (д, 1H), 8,25 (м, 1H), 7,82 (м, 1H), 7,79 (м, 1H), 7,55 (м, 1H), 7,40 (м, 1H), 7,33 (м, 1H), 7,05 (м, 1H), 6,63 (м, 1H), 6,33 (м, 1H), 6,28 (дд, 1H), 5,77 (дд, 1H), 4,01 (м, 2H), 3,16 (м, 2H), 2,78 (м, 2H), 2,51 (м, 2H), 2,12 (м, 1H), 1,88 (м, 2H), 1,67 (м, 4H), 1,44 (м, 2H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=542,2 [M+H] <sup>+</sup>
152		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,33 (с, 1H), 9,18 (с, 1H), 8,36 (м, 1H), 8,25 (м, 1H), 7,73 (м, 1H), 7,69 (м, 1H), 7,47 (м, 1H), 7,41 (м, 1H), 7,31 (м, 1H), 7,04 (м, 1H), 6,61 (м, 1H), 6,45 (м, 1H), 6,29 (дд, 1H), 5,76 (дд, 1H), 4,08 (м, 2H), 3,43 (м, 1H), 2,65 (м, 2H), 2,49 (м, 4H), 1,72 (м, 2H), 1,39 (м, 4H), 1,36 (м, 4H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=556,2 [M+H] <sup>+</sup>
153		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,33 (с, 1H), 9,24 (с, 1H), 8,31 (д, 1H), 8,26 (м, 1H), 7,82 (м, 1H), 7,79 (м, 1H), 7,58 (м, 1H), 7,42 (м, 1H), 7,32 (м, 1H), 7,05 (м, 1H), 6,63 (м, 1H), 6,33 (м, 1H), 6,28 (дд, 1H), 5,76 (дд, 1H), 3,67 (м, 4H), 3,28 (м, 4H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=516,2 [M+H] <sup>+</sup>
154		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,34 (с, 1H), 9,08 (с, 1H), 8,35 (д, 1H), 8,23 (м, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,57 (м, 1H), 7,42 (м, 2H), 7,28 (д, 1H), 7,04 (м, 1H), 6,42 (м, 2H), 6,28 (м, 2H), 6,02 (д, 1H), 5,74 (дд, 1H), 2,67 (м, 4H), 2,16 (м, 2H), 1,84 (м, 2H), 1,33 (м, 2H), 0,97 (м, 6H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=530,2 [M+H] <sup>+</sup>
155		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,39 (с, 1H), 10,05 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,37 (д, 1H), 8,31 (д, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,45-7,63 (м, 4H), 7,10 (д, 1H), 6,39 (м, 1H), 6,22 (дд, 1H), 5,75 (дд, 1H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=452,1 [M+H] <sup>+</sup>
156		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,38 (уш.с, 1H), 9,33 (с, 1H), 8,31-8,29 (д, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,65-7,61 (м, 2H), 7,48-7,43 (т, 1H), 7,36-7,34 (д, 1H), 7,09-7,02 (м, 2H), 6,48-6,41 (м, 1H), 6,27-6,21 (м, 1H), 5,78-5,75 (м, 1H), 4,52-4,41 (м, 1H), 3,53-3,44 (м, 2H), 3,03 (м, 4H), 2,66-2,48 (м, 6H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=518 [M+H] <sup>+</sup>

Приклад 157: одержання N-(3-(2-(4-(4-метил-4-оксипіперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламіду

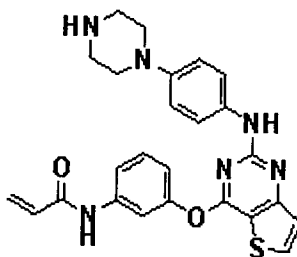


Сполуку (100 мг, 0,21 ммоль), одержану згідно з прикладом 1, розчиняли в дихлорметані (2 мл) і додавали мета-хлорпероксибензойну кислоту (71 мг, 0,42 ммоль), а потім перемішували при 45 °С протягом 12 годин. Після завершення реакції реакційну суміш розбавляли дихлорметаном і промивали насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$ . Органічний шар сушили з безводним сульфатом натрію, а потім фільтрували і переганяли в умовах зниженого тиску, і розділяли залишок методом колонкової хроматографії (хлороформ з аміаком/метанол=4/1 (співвідношення об'ємів) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (вихід: 25 мг, 40 %).

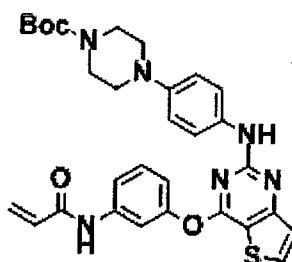
$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10,38 (с, NH), 9,27 (с, NH), 8,28 (д, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,46 (м, 3H), 7,33 (д, 1H), 7,05 (д, 1H), 6,78 (д, 2H), 6,43 (м, 1H), 6,28 (м, 1H), 5,76 (м, 1H), 3,57 (м, 4H), 2,98 (с, 3H), 2,95 (м, 2H), 2,50 (м, 2H);

MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z=503,1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 158: одержання N-(3-(2-(4-(піперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід



Стадія 1) одержання складного трет-бутилового ефіру 4-(4-(4-(3-акрилоїламінофенокс)тієно[3,2-d]піримідин-2-іламіно)феніл)піперазин-1-карбонової кислоти



Повторювали методику, описану на стадії 4 прикладу 1, за винятком використання трет-бутил-4-(4-амінофеніл)піперазин-1-карбоксилату замість 4-(4-метилпіперазин-1-іл)бензоламіну, з одержанням вказаної в заголовку сполуки (вихід: 610 мг, 91 %).

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,82-7,80 (м, 1H), 7,59-7,52 (м, 3H), 7,43-7,34 (м, 3H), 7,06-7,03 (м, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,80-6,77 (м, 2H), 6,47-6,41 (м, 1H), 6,27-6,24 (м, 1H), 5,79-5,75 (м, 1H), 3,57 (м, 4H), 3,02-2,99 (м, 4H), 1,48 (с, 9H).

Стадія 2) одержання N-(3-(2-(4-(піперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід

Сполуку (600 мг, 1,05 ммоль), одержану на стадії 1, розчиняли в дихлорметані (10 мл), додавали трифтороцтову кислоту (1,62 мл, 21,0 ммоль), а потім перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Після завершення реакції реакційну суміш переганяли в умовах зниженого тиску для видалення розчинника, підлугувували насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  (pH 8) і двічі екстрагували хлороформом. Органічний шар розділяли, промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили з безводним сульфатом натрію, а потім фільтрували і переганяли в умовах зниженого тиску. Залишок розділяли методом колонкової хроматографії

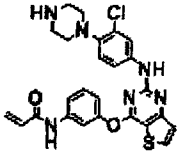
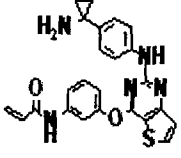
(хлороформ/метанол=10/1 (співвідношення об'ємів)) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (вихід: 316 мг, 72 %).

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,28 (уш.с, 1H), 9,15 (уш.с, 1H), 8,26-8,24 (м, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,62-7,59 (м, 1H), 7,50-7,41 (м, 1H), 7,31-7,29 (м, 1H), 7,06-7,00 (м, 1H), 6,74-6,71 (м, 2H), 6,44-6,38 (м, 1H), 6,27-6,21 (м, 1H), 5,78-5,74 (м, 1H), 3,31 (м, 4H), 3,04-2,96 (м, 4H);

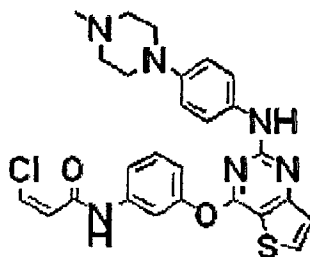
MS (ESI<sup>+</sup>): m/z=473,4 [M+H]<sup>+</sup>.

Повторювали методику, описану в прикладі 158, за винятком використання на стадії 4 трет-бутил-4-(4-аміно-2-хлорфеніл)піперазин-1-карбоксилату або складного трет-бутилового ефіру [1-(4-амінофеніл)циклопропіл]карбамінової кислоти замість трет-бутил-4-(4-амінофеніл)піперазин-1-карбоксилату, з одержанням сполук прикладів 159 і 160, які представлені нижче в таблиці 2.

Таблиця 2

Приклад	Структура	Дані аналізу
159		<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,54 (уш.с, 1H), 8,30 (д, 1H), 7,86-7,71 (м, 2H), 7,59 (д, 1H), 7,47-7,41 (м, 2H), 7,35 (д, 1H), 7,05 (м, 1H), 6,92 (м, 1H), 6,39-6,50 (м, 1H), 6,27-6,16 (м, 1H), 5,77-5,74 (м, 1H), 2,99-2,89 (м, 8H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=507,13 [M+H] <sup>+</sup>
160		<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,85 (д, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,55 (м, 1H), 7,42 (м, 2H), 7,15 (д, 2H), 7,11 (д, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,42 (д, 1H), 6,25 (дд, 1H), 5,79 (д, 1H), 0,96 (м, 2H), 0,89 (м, 2H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=444 [M+H] <sup>+</sup>

Приклад 161: одержання (Z)-3-хлор-N-(3-(2-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід



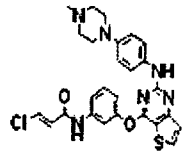
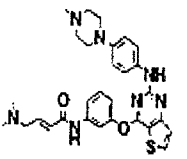
Сполуку (50 мг, 0,12 ммоль), одержану на стадії 5 прикладу 1, розчиняли в піридині (1,5 мл) і додавали цис-3-хлоракрилову кислоту (18 мг, 0,17 ммоль) і гідрохлорид N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіімід (44 мг, 0,23 ммоль), а потім перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Після завершення реакції реакційну суміш розбавляли змішаним розчинником (хлороформ/2-пропанол=3/1 (співвідношення об'ємів)) і промивали насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили з безводним сульфатом натрію, а потім фільтрували і переганяли в умовах зниженого тиску. Залишок розділяли методом колонкової хроматографії (дихлорметан/метанол=6/1 (співвідношення об'ємів)) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (вихід: 15 мг, 24 %).

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,24 (с, 1H), 7,82 (д, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,44 (д, 1H), 7,39 (д, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,26 (д, 1H), 7,08 (м, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,81 (д, 2H), 6,62 (д, 1H), 6,34 (д, 1H), 3,13 (т, 4H), 2,59 (т, 4H), 2,36 (с, 3H);

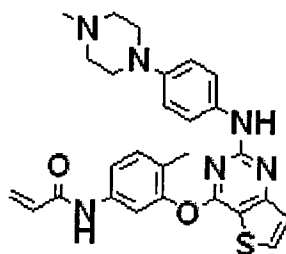
MS (ESI<sup>+</sup>): m/z=521,4 [M+H]<sup>+</sup>.

Повторювали методику, описану в прикладі 161, за винятком використання транс-3-хлоракрилової кислоти і (E)-4-(диметиламіно)-2-бутенової кислоти з одержанням сполук прикладів 162 і 163, які представлені нижче в таблиці 3.

Таблиця 3

Приклад	Структура	Дані аналізу
162		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,82 (д, 1H), 7,62 (м, 2H), 7,55 (д, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,41 (д, 1H), 7,35 (д, 2H), 7,25 (д, 1H), 7,08 (д, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,81 (д, 2H), 6,40 (д, 1H), 3,14 (т, 4H), 2,61 (т, 4H), 2,38 (с, 3H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=521,3 [M+H] <sup>+</sup>
163		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,80 (д, 1H), 7,56 (м, 2H), 7,41 (д, 2H), 7,36 (д, 2H), 7,25 (д, 1H), 6,99 (д, 1H), 6,95 (м, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,80 (д, 2H), 6,07 (м, 1H), 3,12 (т, 4H), 3,10 (д, 2H), 2,59 (т, 4H), 2,36 (с, 3H), 2,27 (с, 6H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=544,2 [M+H] <sup>+</sup>

Приклад 164: одержання N-(4-метил-3-(2-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід



5

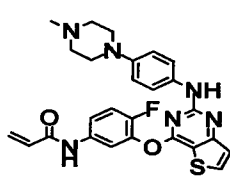
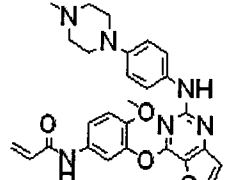
Здійснювали методику, аналогічну використаній в прикладі 1, за винятком використання на стадії 3 2-метил-5-нітрофенолу (25 ммоль) замість 3-нітрофенолу, з одержанням вказаної в заголовку сполуки (30 мг, підсумковий вихід: 34 %).

10  $^1\text{H-NMR}$  (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10,27 (с, 1H), 9,21 (с, 1H), 8,25 (д, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,33 (м, 4H), 6,69 (м, 2H), 6,39 (м, 1H), 6,25 (м, 1H), 5,75 (д, 1H), 2,96 (м, 4H), 2,42 (м, 4H), 2,20 (с, 3H), 2,07 (с, 3H);

MS (ESI<sup>+</sup>): m/z=501,2 [M+H]<sup>+</sup>.

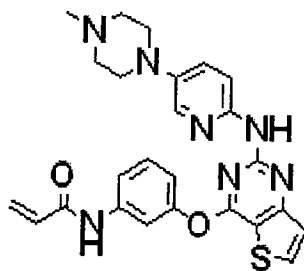
15 Здійснювали методику, аналогічну використаній в прикладі 164, за винятком використання 2-фтор-5-нітрофенолу і 2-метокси-5-нітрофенолу, з одержанням сполук прикладу 165 і прикладу 166, відповідно.

Таблиця 4

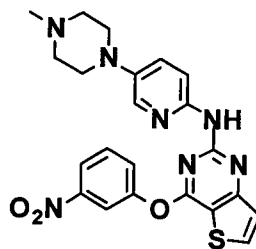
Приклад	Структура	Дані аналізу
165		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ 10,40 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,31 (д, 1H), 7,83 (м, 1H), 7,64 (м, 1H), 7,46 (дд, 1H), 7,38 (м, 2H), 7,34 (д, 1H), 6,71 (м, 1H), 6,41 (дд, 1H), 6,27 (дд, 1H), 5,79 (дд, 1H), 3,00 (м, 4H), 2,44 (м, 4H), 2,22 (с, 3H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=505,2 [M+H] <sup>+</sup>
166		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ 10,18 (с, 1H), 9,20 (с, 1H), 8,24 (д, 1H), 7,63 (м, 2H), 7,35 (д, 2H), 7,29 (д, 1H), 7,20 (д, 1H), 6,69 (д, 2H), 6,36 (дд, 1H), 6,22 (дд, 1H), 5,75 (дд, 1H), 3,68 (с, 3H), 2,98 (м, 4H), 2,44 (м, 4H), 2,20 (с, 3H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=517,2 [M+H] <sup>+</sup>

Приклад 167: одержання N-(3-(2-(5-(4-метилпіперазин-1-іл)піридин-2-іламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід





Стадія 1) одержання N-(5-(4-метилпіперазин-1-іл)піридин-2-іл)-4-(3-нітрофенокс)тієно[3,2-d]піримідин-2-аміну



5 0,6 г (1,94 ммоль) сполуки, одержаної на стадії 3 прикладу 1, і 0,75 г (3,88 ммоль) 5-(4-метилпіперазин-1-іл)піридин-2-аміну розчиняли в 8 мл 1,4-діоксану, додавали 178 мг (0,2 ммоль) трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) і 122 мг (0,2 ммоль) 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтилу і перемішували протягом 5 хвилин при кімнатній температурі. Додавали 1,27 г (3,88 ммоль) карбонату цезію і перемішували протягом 3 годин при 100 °С. Після завершення реакції одержану суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували через тонкий шар целіту, розбавляли дихлорметаном і промивали водою. Органічний шар розділяли, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і переганяли в умовах зниженого тиску. Одержаний залишок розділяли методом колонкової хроматографії (дихлорметан/метанол (20/1, об./об.)) з одержанням 630 мг вказаної в заголовку сполуки (вихід: 70 %).

15 <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,42 (с, 1H), 8,33 (м, 2H), 8,20 (м, 1H), 7,91 (м, 2H), 7,80 (м, 1H), 7,59 (м, 1H), 7,39 (м, 1H), 7,05 (м, 1H), 3,05 (м, 4H), 2,49 (м, 4H), 2,22 (с, 3H).

Стадія 2) одержання N-(3-(2-(5-(4-метилпіперазин-1-іл)піридин-2-іламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід

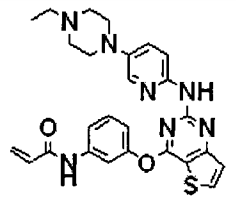
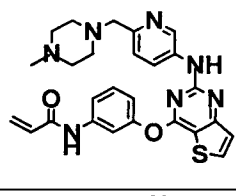
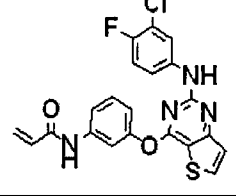
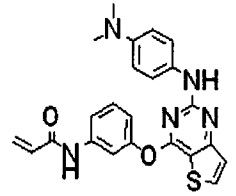
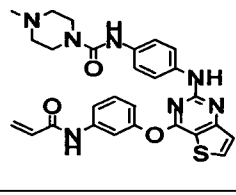
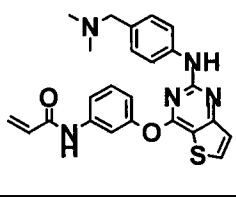
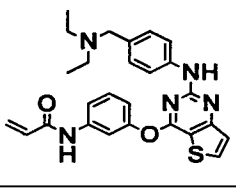
20 Послідовно повторювали методику, описану на стадіях 5 і 6 прикладу 1, за винятком використання одержаної на стадії 1 сполуки (1,35 ммоль) замість N-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)-4-(3-нітрофенокс)тієно[3,2-d]піримідин-2-аміну, з одержанням 50 мг вказаної в заголовку сполуки (підсумковий вихід: 34 %).

25 <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,50 (с, 1H), 9,37 (с, 1H), 8,10 (д, 1H), 7,90 (д, 1H), 7,72 (м, 1H), 7,64 (м, 2H), 7,47 (дд, 1H), 7,37 (д, 1H), 7,09 (м, 2H), 6,42 (дд, 1H), 6,25 (дд, 1H), 5,77 (дд, 1H), 3,01 (м, 4H), 2,42 (м, 4H), 2,22 (с, 3H);

MS (ES<sup>+</sup>): m/z=488,3[M+H]<sup>+</sup>.

30 Повторювали методику, описану в прикладі 167, або аналогічну методику, за винятком використання на стадії 1 прикладу 167 різних амінопохідних формули Z-NH<sub>2</sub> (Z має те ж значення, що і визначене в даному винаході) замість 5-(4-метилпіперазин-1-іл)піридин-2-аміну, з одержанням вказаних в заголовку сполук прикладів 168-205, які представлені в таблицях 5а-5f.

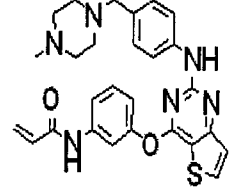
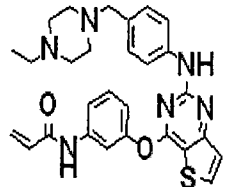
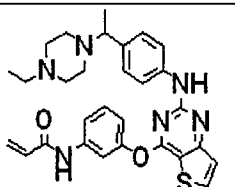
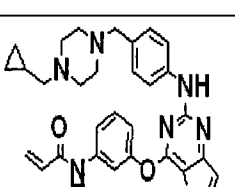
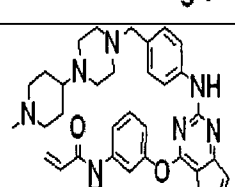
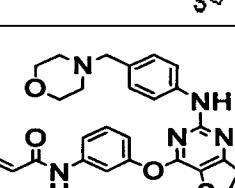
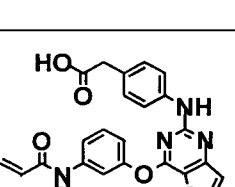
Таблиця 5а

Приклад	Структура	Дані аналізу
168		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,94 (д, 1H), 7,91 (д, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,60 (м, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,43 (д, 1H), 7,41 (д, 1H), 7,31 (д, 1H), 7,10 (дд, 1H), 7,02 (дд, 1H), 6,45 (дд, 1H), 6,23 (м, 1H), 5,79 (дд, 1H), 3,14 (т, 4H), 2,62 (т, 4H), 2,48 (кв., 2H), 1,14 (т, 3H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=502,4 [M+H] <sup>+</sup>
169		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 10,35 (с, 1H), 9,62 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 7,99 (м, 1H), 7,71 (м, 1H), 7,54 (м, 1H), 7,37 (м, 2H), 7,06 (м, 2H), 6,41 (м, 1H), 6,21 (дд, 1H), 5,74 (дд, 1H), 3,45 (м, 2H), 2,32 (м, 8H), 2,12 (с, 3H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=502,2 [M+H] <sup>+</sup>
170		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 10,35 (уш.с, 1H), 9,71 (уш.с, 1H), 8,33-8,31 (м, 1H), 7,85-7,84 (м, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,56-7,37 (м, 3H), 7,17-7,11 (т, 1H), 7,08-7,05 (м, 1H), 6,45-6,36 (м, 1H), 6,25-6,20 (м, 1H), 5,77-5,73 (м, 1H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=441,3 [M+H] <sup>+</sup>
171		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 10,35 (с, 1H), 9,12 (с, 1H), 8,25 (д, 1H), 7,63 (м, 2H), 7,42 (м, 4H), 7,06 (м, 1H), 6,50 (м, 3H), 6,24 (м, 1H), 5,77 (м, 1H), 2,78 (с, 3H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=432,3 [M+H] <sup>+</sup>
172		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 10,60 (с, 1H), 9,45 (с, 1H), 8,29 (с, 2H), 7,70 (м, 1H), 7,58 (м, 1H), 7,46 (м, 3H), 7,34 (м, 1H), 7,17 (м, 2H), 7,09 (м, 1H), 6,40 (дд, 1H), 6,26 (дд, 1H), 5,77 (дд, 1H), 3,42 (м, 4H), 2,29 (м, 4H), 2,17 (с, 3H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=530,2 [M+H] <sup>+</sup>
173		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 10,34 (с, 1H), 9,46 (с, 1H), 8,29 (д, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,60 (м, 1H), 7,48 (м, 3H), 7,35 (д, 1H), 7,07 (д, 1H), 6,99 (д, 2H), 6,40 (м, 1H), 6,23 (м, 1H), 5,75 (м, 1H), 3,22 (с, 2H), 2,06 (с, 6H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=446,4 [M+H] <sup>+</sup>
174		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,87-7,83 (м, 2H), 7,48 (м, 1H), 7,42-7,37 (т, 1H), 7,33-7,30 (м, 2H), 7,20-7,17 (м, 2H), 7,10 (уш.с, 1H), 7,02-6,99 (м, 1H), 6,43-6,37 (м, 2H), 5,73-5,69 (м, 1H), 3,48 (с, 2H), 2,71-2,64 (м, 4H), 1,08-1,03 (т, 6H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=473,96 [M+H] <sup>+</sup>

Таблиця 5b

Приклад	Структура	Дані аналізу
175		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8,06 (с, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,36 (м, 1H), 7,33 (м, 3H), 7,04 (м, 3H), 7,02 (с, 1H), 6,39 (д, 1H), 6,27 (дд, 1H), 5,72 (д, 1H), 3,48 (с, 2H), 3,18 (м, 4H), 2,03 (м, 2H); MS (ESI <sup>+</sup> ): $m/z=458,17$ [M+H] <sup>+</sup>
176		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 9,75 (уш.с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,87 (д, 2H), 7,46 (м, 2H), 7,37 (д, 1H), 7,21 (м, 3H), 6,96 (д, 1H), 6,63 (дд, 1H), 6,36 (дд, 1H), 5,67 (д, 1H), 3,85 (с, 2H), 3,02 (м, 4H), 2,17 (м, 4H); MS (ESI <sup>+</sup> ): $m/z=472,2$ [M+H] <sup>+</sup>
177		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8,07 (д, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,48-7,42 (м, 3H), 7,28 (д, 1H), 7,10-7,03 (м, 3H), 6,43-6,38 (м, 2H), 5,80-5,76 (м, 1H), 3,59-3,47 (м, 2H), 2,91-2,74 (м, 3H), 2,50-2,47 (м, 6H), 2,30-2,22 (м, 7H), 2,01-1,99 (м, 1H), 1,72-1,71 (м, 1H); MS (ESI <sup>+</sup> ): $m/z=515,22$ [M+H] <sup>+</sup>
178		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8,03 (с, 1H), 7,80 (д, 1H), 7,78-7,28 (м, 4H), 7,19 (с, 2H), 6,88 (д, 1H), 6,57 (дд, 1H), 6,27 (д, 1H), 5,59 (д, 1H), 3,78 (с, 2H), 2,75 (т, 4H), 1,82 (т, 4H), 1,53-1,51 (м, 2H); MS (ESI <sup>+</sup> ): $m/z=486,3$ [M+H] <sup>+</sup>
179		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 10,42 (уш.с, 1H), 9,61 (уш.с, 1H), 8,32 (д, 1H), 7,74-7,08 (м, 9H), 6,45-6,40 (д, 1H), 6,26 (дд, 1H), 5,77 (дд, 1H), 3,74-3,62 (м, 2H), 2,75-2,71 (м, 2H), 2,13-2,06 (м, 2H), 1,88-1,85 (м, 2H), 1,62-1,52 (м, 3H); MS (ESI <sup>+</sup> ): $m/z=502,18$ [M+H] <sup>+</sup>
180		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 10,33 (уш.с, 1H), 9,45 (уш.с, 1H), 8,28 (д, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,50-7,42 (м, 3H), 7,34 (д, 1H), 7,08-7,05 (м, 1H), 6,98 (д, 2H), 6,46-6,37 (м, 1H), 6,27-6,21 (м, 1H), 5,75 (дд, 1H), 3,33-3,21 (м, 2H), 2,76-2,72 (м, 2H), 2,11 (с, 6H), 1,99-1,96 (м, 1H), 1,84-1,77 (м, 2H), 1,66-1,62 (м, 2H), 1,28-1,04 (м, 2H); MS (ESI <sup>+</sup> ): $m/z=529,23$ [M+H] <sup>+</sup>
181		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 10,36 (с, NH), 9,47 (с, NH), 8,32 (д, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,52 (м, 3H), 7,38 (д, 1H), 7,11 (д, 1H), 7,02 (д, 1H), 6,43 (дд, 1H), 6,24 (д, 1H), 5,76 (д, 1H), 3,59 (с, 1H), 3,47 (м, 1H), 3,31 (м, 4H), 2,76 (м, 2H), 2,43 (м, 4H), 1,86 (м, 2H), 1,79 (м, 2H), 1,36 (м, 2H); MS (ESI <sup>+</sup> ): $m/z=571,2$ [M+H] <sup>+</sup>

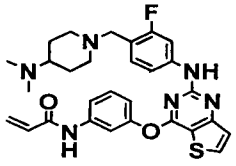
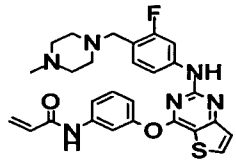
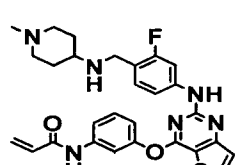
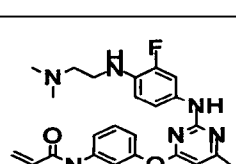
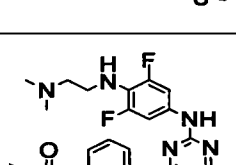
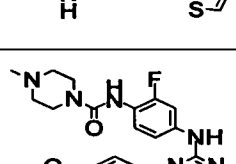
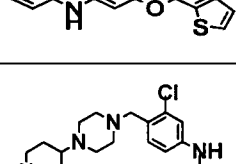
Таблиця 5с

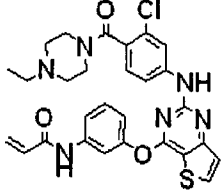
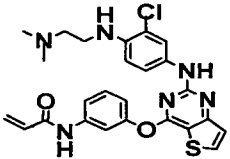
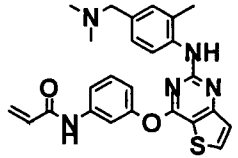
Приклад	Структура	Дані аналізу
182		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 7,97 (д, 1H), 7,55 (м, 1H), 7,45 (м, 1H), 7,30 (м, 3H), 7,25 (д, 1H), 6,95 (м, 3H), 6,29 (м, 2H), 6,02 (м, 1H), 3,41 (с, 2H), 2,55 (м, 8H), 2,36 (с, 3H); MS (ESI <sup>+</sup> ): $m/z=501,11$ [M+H] <sup>+</sup>
183		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8,08 (д, 1H), 8,02 (м, 1H), 7,61 (м, 1H), 7,46 (м, 3H), 7,27 (д, 1H), 7,08 (м, 3H), 6,46 (д, 1H), 6,39 (д, 1H), 5,78 (м, 1H), 3,47 (с, 2H), 2,56 (уш., 8H), 2,46 (кв., 2H), 1,13 (т, 3H); MS (ESI <sup>+</sup> ): $m/z=515,4$ [M+H] <sup>+</sup>
184		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8,10 (с, 1H), 7,82 (д, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,47 (м, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,37 (д, 1H), 7,34 (д, 1H), 7,26 (д, 1H), 7,10 (м, 3H), 7,02 (д, 1H), 6,42 (м, 1H), 6,25 (м, 1H), 5,73 (м, 1H), 3,29 (кв., 1H), 2,46 (м, 8H), 2,39 (кв., 2H), 1,34 (д, 3H), 1,06 (т, 3H); MS (ESI <sup>+</sup> ): $m/z=529,3$ [M+H] <sup>+</sup>
185		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,85-7,83 (д, 1H), 7,50-7,22 (м, 6H), 7,14-7,11 (м, 2H), 7,06-7,01 (м, 2H), 6,46-6,41 (м, 2H), 6,30-6,21 (м, 1H), 5,78-5,75 (м, 1H), 3,46 (с, 2H), 2,51 (м, 6H), 2,28 (д, 2H), 1,76 (м, 2H), 0,88-0,83 (м, 1H), 0,53-0,47 (м, 2H), 0,12-0,07 (м, 2H); MS (ESI <sup>+</sup> ): $m/z=541,4$ [M+H] <sup>+</sup>
186		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,84 (д, 1H), 7,61 (м, 2H), 7,49 (м, 1H), 7,43 (д, 3H), 7,19 (д, 2H), 6,97 (с, 1H), 6,45 (д, 1H), 6,26 (д, 1H), 5,78 (д, 1H), 3,48 (д, 2H), 3,43 (с, 1H), 2,89 (д, 2H), 2,57 (м, 4H), 2,46 (м, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,91 (т, 2H), 1,70 (м, 3H), 1,60 (с, 2H)
187		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,82 (м, 2H), 7,62 (с, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,38 (м, 2H), 7,13 (м, 3H), 7,04 (д, 1H), 6,42 (дд, 1H), 6,24 (м, 1H), 5,76 (дд, 1H), 3,68 (м, 4H), 3,47 (с, 2H), 2,40 (м, 4H); MS (ESI <sup>+</sup> ): $m/z=488,17$ [M+H] <sup>+</sup>
188		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 10,40 (с, 1H), 9,42 (с, 1H), 8,29 (д, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,47 (м, 4H), 7,04 (м, 2H), 6,44 (дд, 1H), 6,25 (д, 1H), 5,71 (д, 1H), 3,70 (с, 3H); MS (ESI <sup>+</sup> ): $m/z=447,64$ [M+H] <sup>+</sup>

Таблиця 5б

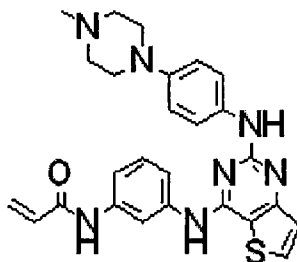
Приклад	Структура	Дані аналізу
189		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 10,37 (уш.с, 1H), 9,49 (уш.с, 1H), 8,30 (д, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,59-7,47 (м, 4H), 7,37 (д, 1H), 7,03-7,00 (м, 3H), 6,48-6,41 (м, 1H), 6,31-6,29 (м, 1H), 5,79-5,92 (м, 1H), 3,59 (с, 3H), 3,55 (с, 3H), 3,16 (с, 2H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=511,11 [M+H] <sup>+</sup>
190		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 10,4 (с, 1H), 9,39 (с, 1H), 8,29 (д, 1H), 7,49 (д, 2H), 7,44 (м, 3H), 7,35 (д, 1H), 7,08 (дд, 1H), 6,95 (д, 2H), 6,42 (кв., 1H), 6,24 (дд, 1H), 5,77 (дд, 1H), 3,51 (м, 2H), 2,60 (м, 2H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=433 [M+H] <sup>+</sup>
191		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,83 (д, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,41 (д, 1H), 7,38 (м, 1H), 7,35 (м, 2H), 7,03 (м, 2H), 7,00 (с, 1H), 6,43 (д, 1H), 6,31 (т, 3H), 5,74 (дд, 1H), 2,53 (м, 2H), 2,48 (м, 2H), 2,30 (с, 6H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=460 [M+H] <sup>+</sup>
192		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,81 (д, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,38-7,29 (м, 4H), 7,25-7,19 (м, 3H), 7,00 (д, 1H), 6,40 (д, 1H), 6,34 (дд, 1H), 5,72 (д, 1H), 3,66 (с, 2H), 3,42-3,40 (м, 2H), 2,40-2,38 (м, 4H), 1,58-1,55 (м, 4H), 1,01 (т, 3H)
193		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 9,01 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,86 (д, 2H), 7,71 (с, 1H), 7,46 (м, 2H), 7,28 (м, 1H), 7,00 (м, 1H), 6,95 (д, 1H), 6,78 (с, 1H), 6,43 (м, 2H), 5,69 (м, 1H), 3,90 (с, 2H), 3,84 (с, 3H), 2,94 (м, 4H), 1,15 (м, 6H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=504,2 [M+H] <sup>+</sup>
194		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8,10 (д, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,61-7,56 (м, 2H), 7,47-7,42 (м, 1H), 7,32 (д, 1H), 7,20-7,05 (м, 3H), 6,50-6,33 (м, 2H), 5,78 (д, 1H), 3,58 (с, 2H), 2,32 (с, 6H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=464,15 [M+H] <sup>+</sup>
195		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8,10 (д, 1H), 7,78-7,77 (м, 1H), 7,59-7,42 (м, 3H), 7,32 (д, 1H), 7,15-7,04 (м, 3H), 6,43-6,38 (м, 2H), 5,78 (дд, 1H), 3,59-3,57 (м, 2H), 2,91-2,88 (м, 1H), 2,88-2,75 (м, 2H), 2,52-2,48 (м, 1H), 2,32-2,20 (м, 6H), 2,09,1,92 (м, 1H), 1,78-1,63 (м, 1H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=533,21 [M+H] <sup>+</sup>

Таблиця 5е

Приклад	Структура	Дані аналізу
196		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8,16 (д, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,50-7,44 (м, 3H), 7,33 (д, 1H), 7,19-7,05 (м, 3H), 6,51-6,34 (м, 2H), 5,80 (дд, 1H), 3,49-3,45 (м, 2H), 2,98-2,94 (м, 2H), 2,41-2,01 (м, 9H), 1,90-1,81 (м, 2H), 1,69-1,42 (м, 2H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=547,22 [M+H] <sup>+</sup>
197		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 10,36 (с, 1H), 9,71 (с, 1H), 8,33 (д, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,50 (м, 4H), 7,29 (м, 1H), 7,07 (м, 2H), 6,43 (дд, 1H), 6,24 (дд, 1H), 5,76 (дд, 1H), 3,36 (с, 2H), 2,33 (м, 8H), 2,08 (с, 3H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=519,2 [M+H] <sup>+</sup>
198		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8,11 (д, 1H), 7,74-7,73 (м, 1H), 7,60-7,58 (м, 2H), 7,45 (т, 1H), 7,32 (д, 1H), 7,17-7,12 (м, 2H), 7,07-7,04 (м, 1H), 6,48-6,33 (м, 2H), 5,79-5,76 (м, 1H), 3,78-3,77 (м, 2H), 2,94-2,90 (м, 2H), 2,55-2,52 (м, 1H), 2,30 (с, 3H), 2,15-1,89 (м, 4H), 1,53-1,49 (м, 2H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=533,21 [M+H] <sup>+</sup>
199		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 10,35 (с, 1H), 9,27 (с, 1H), 8,27 (м, 1H), 7,72 (м, 1H), 7,57 (м, 1H), 7,46 (м, 1H), 7,35 (м, 2H), 7,15 (м, 1H), 7,06 (м, 1H), 6,52 (м, 2H), 6,43 (м, 3H), 6,23 (дд, 1H), 5,76 (дд, 1H), 3,05 (м, 2H), 2,44 (м, 2H), 2,17 (с, 3H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=493,2 [M+H] <sup>+</sup>
200		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 10,33 (с, 1H), 9,51 (с, 1H), 8,29 (д, 1H), 7,74 (м, 1H), 7,46 (м, 1H), 7,41 (м, 1H), 7,37 (м, 1H), 7,23 (м, 2H), 7,05 (м, 1H), 6,43 (м, 1H), 6,21 (дд, 1H), 5,75 (дд, 1H), 4,30 (м, 1H), 3,11 (м, 2H), 2,33 (т, 2H), 2,12 (с, 6H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=511,2 [M+H] <sup>+</sup>
201		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 10,39 (с, 1H), 9,70 (с, 1H), 8,37 (д, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,80 (д, 1H), 7,60 (м, 2H), 7,50 (м, 2H), 7,27 (м, 1H), 7,12 (м, 2H), 6,43 (м, 1H), 6,31 (м, 1H), 5,82 (м, 1H), 3,41 (м, 4H), 2,33 (м, 4H), 2,24 (с, 3H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=548,2 [M+H] <sup>+</sup>
202		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,86 (д, 1H), 7,66 (м, 3H), 7,38 (м, 2H), 7,28 (д, 1H), 7,21 (м, 2H), 7,13 (с, 1H), 7,03 (м, 1H), 6,45 (м, 1H), 6,27 (м, 1H), 5,77 (м, 1H), 3,54 (с, 2H), 2,65 (м, 8H), 2,26 (с, 3H), 1,90 (м, 4H), 1,45 (м, 4H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=618,2 [M+H] <sup>+</sup>

Приклад	Структура	Дані аналізу
203		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8,07 (д, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,42 (д, 2H), 7,29 (д, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,41 (с, 1H), 6,38 (д, 1H), 5,77 (дд, 1H), 3,76-3,74 (м, 2H), 3,26-3,24 (м, 2H), 2,48 (дд, 2H), 2,44 (д, 2H), 2,37 (м, 1H), 1,09 (т, 3H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=563,4 [M+H] <sup>+</sup>
204		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 10,33 (с, 1H), 9,22 (с, 1H), 8,24 (м, 1H), 7,75 (м, 1H), 7,57 (м, 1H), 7,42 (м, 1H), 7,30 (м, 2H), 7,14 (м, 1H), 7,06 (м, 1H), 6,52 (м, 2H), 6,43 (м, 3H), 6,23 (дд, 1H), 5,76 (дд, 1H), 3,05 (м, 2H), 2,44 (м, 2H), 2,17 (с, 3H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=509,1 [M+H] <sup>+</sup>
205		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,97 (с, 1H), 7,86 (д, 1H), 7,83 (д, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,41 (т, 1H), 7,28 (д, 1H), 7,06 (м, 2H), 6,99 (д, 1H), 6,81 (с, 1H), 6,46 (дд, 1H), 6,30 (дд, 1H), 5,79 (дд, 1H), 3,38 (с, 2H), 2,28 (с, 3H), 2,26 (с, 6H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=459,94 [M+H] <sup>+</sup>

Приклад 206: одержання N-(3-(2-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іламіно)феніл)акриламіду



5

Повторювали методику, описану в прикладі 1, за винятком використання на стадії 3 прикладу 1 3-нітробензоламіну (0,05 ммоль) замість 3-нітрофенолу, з одержанням 5 мг вказаної в заголовку сполуки (підсумковий вихід: 55 %).

10  $^1\text{H-NMR}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,10 (м, 1H), 7,90 (д, 1H), 7,51 (м, 3H), 7,42 (м, 1H), 7,28 (т, 1H), 7,10 (д, 1H), 6,89 (д, 2H), 6,39 (м, 2H), 5,79 (д, 1H), 3,29 (м, 4H), 2,68 (м, 4H), 2,38 (с, 3H);  
MS (ESI<sup>+</sup>): m/z=486,2 [M+H]<sup>+</sup>.

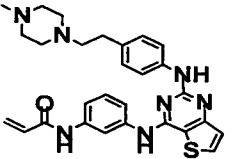
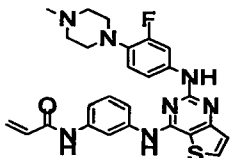
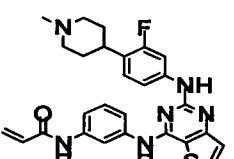
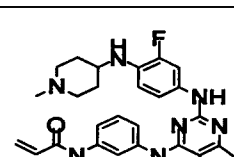
15 Повторювали методику, описану в прикладі 206, або аналогічну методику, за винятком використання в прикладі 1 різних амінопохідних формули Z-NH<sub>2</sub> (Z має те ж значення, що і визначене в даному винаході) замість 5-(4-метилпіперазин-1-іл)піридин-2-аміну, з одержанням вказаних в заголовку сполук прикладів 207-217, представлених в таблицях 6a і 6b.

Таблиця 6а

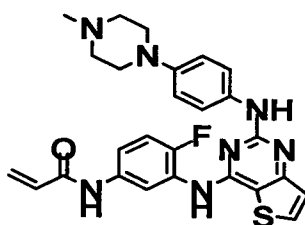
Приклад	Структура	Дані аналізу
207		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 8,14 (с, NH), 7,80 (д, 1H), 7,68 (д, 1H), 7,59 (с, NH), 7,42 (м, 2H), 7,32 (м, 2H), 7,00 (м, 2H), 6,49 (д, 1H), 6,31 (м, 1H), 5,77 (д, 1H), 3,00 (д, 2H), 2,75 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,08 (м, 2H), 1,75 (м, 4H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=500,2 [M+H] <sup>+</sup>
208		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,12 (с, NH), 9,59 (с, NH), 8,80 (с, NH), 8,01 (м, 2H), 7,59 (м, 3H), 7,41 (д, 1H), 7,31 (т, 1H), 7,19 (д, 1H), 6,80 (д, 2H), 6,48 (м, 1H), 6,25 (д, 1H), 5,78 (д, 1H), 3,01 (уш., 4H), 2,71 (м, 1H), 2,61 (уш., 4H), 1,01 (д, 6H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=514,2 [M+H] <sup>+</sup>
209		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,20 (с, 1H), 9,53 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,07 (м, 2H), 7,67 (д, 2H), 7,50 (м, 2H), 7,29 (дд, 1H), 7,18 (д, 1H), 7,02 (д, 2H), 6,46 (дд, 1H), 6,25 (дд, 1H), 5,74 (дд, 1H), 2,88 (м, 2H), 2,35 (м, 1H), 2,22 (с, 3H), 2,01 (м, 2H), 1,62 (м, 4H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=485,2 [M+H] <sup>+</sup>
210		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 8,09 (с, 1H), 7,66-7,65 (д, 1H), 7,59-7,56 (м, 2H), 7,51 (уш.с, 1H), 7,40-7,31 (м, 3H), 7,23-7,21 (д, 1H), 7,17-7,14 (м, 2H), 7,09 (с, 1H), 6,75 (с, 1H), 6,50-6,44 (м, 1H), 5,81-5,77 (м, 1H), 6,30 (м, 1H), 2,97-2,80 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 1,97-1,75 (м, 6H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=485,2 [M+H] <sup>+</sup>
211		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,13 (с, 1H), 9,49 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,04 (м, 2H), 7,62 (м, 2H), 7,53 (м, 1H), 7,40 (м, 1H), 7,28 (м, 1H), 7,16 (м, 1H), 6,75 (м, 2H), 6,44 (м, 1H), 6,24 (м, 1H), 5,74 (м, 1H), 3,95 (т, 2H), 2,57 (т, 2H), 2,19 (с, 6H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=475,2 [M+H] <sup>+</sup>
212		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,20 (с, 1H), 9,50 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,05 (м, 2H), 7,63 (м, 2H), 7,55 (м, 1H), 7,42 (м, 1H), 7,31 (м, 1H), 7,17 (м, 1H), 6,76 (м, 2H), 6,47 (м, 1H), 6,25 (м, 1H), 5,75 (м, 1H), 3,91 (т, 2H), 2,34 (т, 2H), 2,14 (с, 6H), 1,80 (м, 2H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=489,2 [M+H] <sup>+</sup>
213		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,14 (с, 1H), 9,54 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,06-8,03 (м, 2H), 7,69-7,67 (м, 2H), 7,56-7,54 (м, 1H), 7,45-7,42 (м, 1H), 7,32-7,27 (м, 1H), 7,19-7,18 (д, 1H), 7,05-7,02 (м, 2H), 6,47-6,41 (м, 1H), 6,29-6,22 (м, 1H), 5,77-5,73 (м, 1H), 2,67 (м, 4H), 2,38 (с, 6H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=459,1 [M+H] <sup>+</sup>



Таблиця 6б

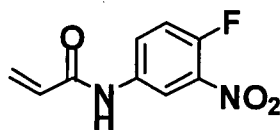
Приклад	Структура	Дані аналізу
214		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8,13 (с, 1H), 7,68-7,66 (д, 1H), 7,59-7,56 (м, 2H), 7,42-7,32 (4H), 7,24-7,22 (д, 1H), 7,16-7,13 (м, 2H), 7,05 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,50-6,44 (м, 1H), 6,22 (м, 1H), 5,82-5,78 (м, 1H), 2,81-2,52 (м, 12H), 2,32 (с, 3H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=514,2 [M+H] <sup>+</sup>
215		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 10,06 (с, NH), 9,50 (с, NH), 9,02 (с, NH), 8,00 (д, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,46 (д, 1H), 7,37 (м, 2H), 7,25 (т, 1H), 7,12 (д, 1H), 6,81 (т, 1H), 6,41 (м, 1H), 6,19 (д, 1H), 5,64 (д, 1H), 2,91 (м, 4H), 2,41 (м, 4H), 2,13 (с, 3H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=504,2 [M+H] <sup>+</sup>
216		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 10,12 (с, NH), 9,60 (с, NH), 9,21 (с, NH), 8,08 (д, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,77 (д, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,41 (м, 2H), 7,34 (т, 1H), 7,21 (д, 1H), 7,07 (т, 1H), 6,45 (м, 1H), 6,26 (д, 1H), 5,72 (д, 1H), 2,85 (м, 2H), 2,60 (м, 1H), 1,90 (м, 2H), 1,64 (м, 4H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=503,2 [M+H] <sup>+</sup>
217		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 10,23 (с, NH), 9,49 (с, NH), 8,84 (с, NH), 8,02 (д, 1H), 7,57 (м, 2H), 7,41 (д, 1H), 7,29 (м, 2H), 7,18 (д, 1H), 6,65 (т, 1H), 6,48 (м, 1H), 6,43 (м, 1H), 5,75 (д, 1H), 4,50 (д, 1H), 3,11 (м, 1H), 2,70 (м, 2H), 2,16 (с, 3H), 2,01 (м, 2H), 1,80 (м, 2H), 1,40 (м, 2H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=518,2 [M+H] <sup>+</sup>

Приклад 218: одержання N-(4-фтор-3-(2-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іламіно)феніл)акриламіду



5

Стадія 1) одержання N-(4-фтор-3-нітрофеніл)акриламіду

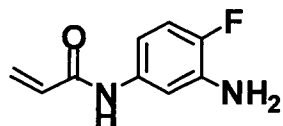


2 г (12,81 ммоль) 4-фтор-3-нітроаніліну і 3,2 г (38,43 ммоль) бікарбонату натрію розбавляли 20 мл тетрагідрофурану і 5 мл дистильованої води, повільно при 0 °C додавали 1,14 мл (14,09 ммоль) акрилоїлхлориду і перемішували протягом 1 години. Після завершення реакції одержану суміш розбавляли етилацетатом і промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Органічний шар розділяли, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і переганяли в умовах зниженого тиску з одержанням 2 г вказаної в заголовку сполуки (вихід: 74 %).

$^1\text{H-NMR}$  (300 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  10,58 (с, 1H), 8,58 (м, 1H), 7,91 (м, 1H), 7,54 (т, 1H), 6,35 (м, 2H), 5,81 (м, 1H).

15

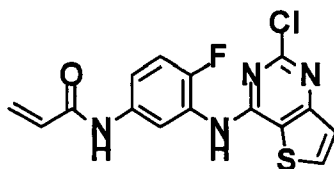
Стадія 2) одержання N-(3-аміно-4-фторфеніл)акриламіду



2,65 г (47,59 ммоль) заліза і 0,31 мл (3,80 ммоль) 12н водної соляної кислоти розбавляли 40 мл 50 % водного етанолу і перемішували протягом 1 години при 100 °С. Додавали 2,00 г (9,51 ммоль) сполуки, одержаної на стадії 1, і перемішували протягом 1 години при 100 °С. Після завершення реакції одержану суміш фільтрували через тонкий шар целіту для видалення заліза і переганяли в умовах зниженого тиску. Одержаний залишок розбавляли дихлорметаном і промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Органічний шар розділяли, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і переганяли в умовах зниженого тиску. Одержаний залишок розділяли методом колонкової хроматографії (н-гексан/етилацетат (1/1, об./об.)) з одержанням 1,5 г вказаної в заголовку сполуки (вихід: 75 %).

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,87 (с, 1H), 7,17 (м, 1H), 6,89 (т, 1H), 6,75 (м, 1H), 6,39 (м, 1H), 6,20 (м, 1H), 5,70 (м, 1H), 5,16 (с, 2H).

Стадія 3) одержання N-(3-(2-хлортієно[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-4-фторфеніл)акриламід



Сполуку, одержану на стадії 2 прикладу 1, і 461 мг (2,22 ммоль) сполуки, одержаної на стадії 2, розчиняли в 5 мл 1-пропанолу, додавали 0,6 мл (3,33 ммоль) діізопропілетиламіну і перемішували протягом 24 годин при 110 °С. Після завершення реакції одержану суміш охолоджували до 0 °С з утворенням твердої речовини і фільтрували в умовах зниженого тиску при промиванні пропанолом. Одержану тверду речовину сушили в умовах зниженого тиску з одержанням 270 мг вказаної в заголовку сполуки (вихід: 36 %).

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,31 (с, 1H), 10,22 (с, 1H), 8,25 (д, 1H), 7,86 (м, 1H), 7,59 (м, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,32 (т, 1H), 6,42 (м, 1H), 6,29 (м, 1H), 5,76 (м, 1H).

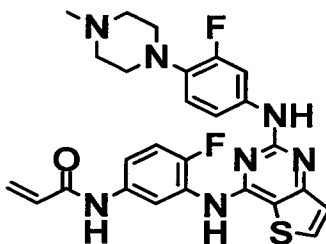
Стадія 4) одержання N-(4-фтор-3-(2-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іламіно)феніл)акриламід

100 мг (0,30 ммоль) сполуки, одержаної на стадії 3, розчиняли в 3 мл 2-бутанолу, додавали 55 мг (0,28 ммоль) 4-(4-метилпіперазин-1-іл)бензоламіну і 42 мкл (0,57 ммоль) трифтороцтової кислоти і перемішували протягом 5 годин при 100 °С. Після завершення реакції одержану суміш розбавляли етилацетатом і промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Органічний шар розділяли, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і переганяли в умовах зниженого тиску. Одержаний залишок розділяли методом колонкової хроматографії (дихлорметан/метанол (10/1, об./об.)) з одержанням 77 мг вказаної в заголовку сполуки (вихід: 50 %).

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,26 (с, 1H), 9,38 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,82 (д, 1H), 7,62 (м, 1H), 7,44 (д, 2H), 7,30 (т, 1H), 7,15 (д, 1H), 6,68 (м, 2H), 6,40 (м, 1H), 6,22 (м, 1H), 5,73 (м, 1H), 2,96 (м, 4H), 2,42 (м, 4H), 2,20 (с, 3H);

MS (ESI<sup>+</sup>): m/z=504,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 219: одержання N-(4-фтор-3-(2-(3-фтор-4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іламіно)феніл)акриламід



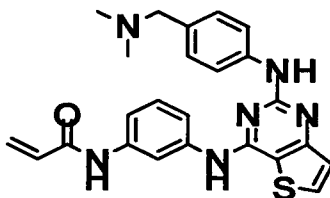
Здійснювали методику, аналогічну описаній на стадії 4 прикладу 218, за винятком використання на стадії 4 прикладу 218 3-фтор-4-(4-метилпіперазин-1-іл)аніліну (0,03 ммоль)

замість 4-(4-метилпіперазин-1-іл)бензоламіну, з одержанням 8 мг вказаної в заголовку сполуки (підсумковий вихід: 50 %).

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,25 (с, 1H), 9,50 (с, 1H), 9,08 (с, 1H), 8,07 (д, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,59 (м, 2H), 7,26 (м, 2H), 7,19 (д, 1H), 6,78 (т, 1H), 6,38 (м, 1H), 6,27 (м, 1H), 5,75 (м, 1H), 2,87 (м, 4H), 2,25 (м, 4H), 2,21 (с, 3H);

MS (ESI<sup>+</sup>): m/z=522,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 220: одержання N-(3-(2-(4-диметиламінометилфеніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іламіно)феніл)акриламід



Здійснювали методику, аналогічну описаній на стадії 4 прикладу 218, за винятком використання 0,67 г (1,94 ммоль) N-(3-(2-хлортієно[3,2-d]піримідин-4-іламіно)феніл)акриламід, одержаного на стадіях 1-3 прикладу 218, і 0,29 г (1,94 ммоль) 4-((диметиламіно)метил)аніліну з одержанням 0,69 г вказаних в заголовку сполук (вихід: 80 %).

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,11 (д, 2H), 7,63 (дд, 3H), 7,55 (м, 4H), 7,18 (м, 2H), 7,05 (с, 1H), 6,45 (д, 1H), 6,30 (кв., 1H), 5,74 (д, 1H), 3,38 (с, 2H), 2,01 (с, 6H);

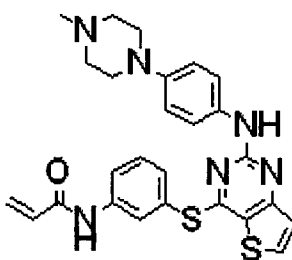
MS (ESI<sup>+</sup>): m/z=467,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Здійснювали методику, аналогічну описаній в прикладі 220, за винятком використання 4-(піперидин-1-іл)метилфеніламіну і 2-метокси-4-(піперидин-1-іл)метилфеніламіну з одержанням вказаних в заголовку сполук прикладів 221 і 222, представлених в таблиці 7.

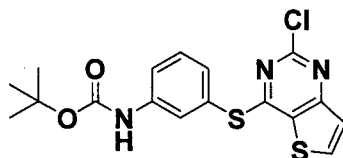
Таблиця 7

Приклад	Структура	Дані аналізу
221		<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,36 (с, NH), 8,32 (д, 1H), 8,30 (м, 2H), 7,61 (д, 1H), 7,36 (д, 1H), 7,09 (д, 1H), 6,88 (с, NH), 6,61 (д, 1H), 6,42 (дд, 1H), 6,23 (д, 1H), 5,75 (д, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,33 (с, 2H), 2,28 (уш., 4H), 1,48 (уш., 4H), 1,24 (уш., 2H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=485,2 [M+H] <sup>+</sup>
222		<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,36 (с, NH), 8,32 (д, 1H), 8,30 (м, 2H), 7,61 (д, 1H), 7,48 (т, 1H), 7,36 (д, 1H), 7,09 (д, 1H), 6,88 (с, NH), 6,61 (д, 1H), 6,42 (дд, 1H), 6,23 (д, 1H), 5,75 (д, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,33 (с, 2H), 2,28 (уш., 4H), 1,48 (уш., 4H), 1,24 (уш., 2H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=516,1 [M+H] <sup>+</sup>

Приклад 223: одержання N-(3-(2-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілтію)феніл)акриламід



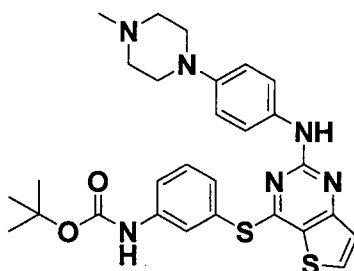
Стадія 1) одержання трет-бутил-3-(2-хлортієно[3,2-d]піримідин-4-ілтію)фенілкарбамату



1,1 г (5,32 ммоль) сполуки, одержаної на стадії 2 прикладу 1, розчиняли в 30 мл N, N-диметилсульфонамиду, додавали 1,2 г (5,32 ммоль) трет-бутил-3-меркаптофенілкарбамату і 3,4 г (10,6 ммоль) карбонату цезію і перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі.  
 5 Після завершення реакції до одержаної суміші додавали дистильовану воду з одержанням твердої речовини, і фільтрували одержану суміш в умовах зниженого тиску при промиванні дистильованою водою. Одержану тверду речовину сушили в умовах зниженого тиску з одержанням 1,5 г вказаної в заголовку сполуки (вихід: 70 %).

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,92 (д, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,45-7,36 (м, 3H), 1,54 (с, 9H).

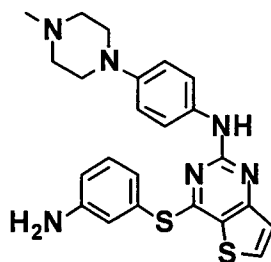
10 Стадія 2) одержання трет-бутил-3-(2-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно)тісно[3,2-d]піримидин-4-ілтію)фенілкарбамату



15 1,5 г (3,72 ммоль) сполуки, одержаної на стадії 1, розчиняли в 30 мл 2-бутанолу і додавали 0,8 г (3,72 ммоль) 4-(4-метилпіперазин-1-іл)бензоламіну і 0,4 мл (3,72 ммоль) трифтороцтової кислоти. Суміш перемішували протягом 10 годин при 100 °С до завершення реакції, розбавляли дихлорметаном і промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Органічний шар сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і переганяли в умовах зниженого тиску. Залишок розділяли методом колонкової хроматографії (дихлорметан/метанол (20/1, об./об.)) з одержанням 1,0 г вказаної в заголовку сполуки (вихід: 46 %).

20 <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,73 (д, 1H), 7,63 (м, 1H), 7,60 (м, 1H), 7,39-7,30 (м, 2H), 7,28-7,21 (м, 2H), 7,15 (д, 1H), 6,76 (д, 2H), 3,25 (м, 4H), 2,58 (м, 4H), 2,33 (с, 3H), 1,54 (с, 9H).

Стадія 3) одержання 4-(3-амінофенілтію)-N-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)тісно[3,2-d]піримидин-2-аміну



25 1,0 г (1,82 ммоль) сполуки, одержаної на стадії 2, розчиняли в 20 мл дихлорметану, додавали 10 мл трифтороцтової кислоти і перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Після завершення реакції одержану суміш переганяли в умовах зниженого тиску для видалення розчинника, одержаний залишок підлговували (рН 8) насиченим водним розчином бікарбонату натрію і екстрагували хлороформом. Органічний шар розділяли, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і переганяли в умовах зниженого тиску, і сушили з одержанням 603 мг вказаної в заголовку сполуки (вихід: 75 %).

30 <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,96 (д, 1H), 7,33 (д, 2H), 7,21 (т, 1H), 7,17 (д, 1H), 7,02 (м, 1H), 6,94 (м, 2H), 6,80 (д, 2H), 3,14 (м, 4H), 2,65 (м, 4H).

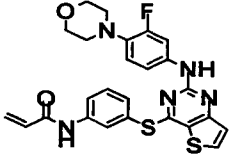

35 Стадія 4) одержання N-(3-(2-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно)тісно[3,2-d]піримидин-4-ілтію)феніл)акриламіду

Здійснювали методику, схожу з описаною на стадії 6 прикладу 1, за винятком використання сполуки, одержаної на стадії 3, замість сполуки, одержаної на стадії 5, з одержанням 452 мг вказаної в заголовку сполуки (вихід: 67 %).

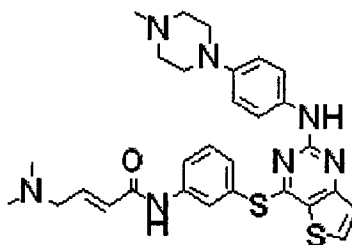
<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,78 (м, 1H), 7,75 (д, 1H), 7,46-7,41 (м, 3H), 7,20 (д, 2H), 7,18 (д, 1H), 6,77 (д, 2H), 6,41 (д, 1H), 6,21 (дд, 1H), 5,78 (д, 1H), 3,12 (м, 4H), 2,60 (м, 4H), 2,36 (с, 3H); MS (ESI<sup>+</sup>): m/z=503,7 [M+H]<sup>+</sup>.

Повторювали методику, описану в прикладі 223, або аналогічну методику, за винятком використання на стадії 2 прикладу 223 3-фтор-4-морфолін-4-ілфеніламіну і 3-фтор-4-(1-метилпіперидин-4-іл)ідро хлори замість 4-(4-метилпіперазин-1-іл)ідро хлори, з одержанням вказаних в заголовку сполук прикладів 224 і 225, представлених в таблиці 8.

Таблиця 8

Приклад	Структура	Дані аналізу
224		<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,37 (с, 1H), 9,57 (с, 1H), 8,24 (д, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,98 (м, 1H), 7,50 (т, 1H), 7,41 (м, 1H), 7,31 (м, 2H), 7,15 (м, 1H), 6,73 (м, 1H), 6,42 (м, 1H), 6,27 (м, 1H), 5,74 (м, 1H), 3,70 (м, 4H), 2,85 (м, 4); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=508,1 [M+H] <sup>+</sup>
225		<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,60 (с, 1H), 8,53 (д, 1H), 8,36 (д, 1H), 8,00 (д, 1H), 7,62 (т, 1H), 7,46 (д, 2H), 7,32 (д, 1H), 6,93 (д, 2H), 3,83 (д, 2H), 3,48 (д, 2H), 3,12 (м, 4H), 2,83 (с, 3H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=520,2 [M+H] <sup>+</sup>

Приклад 226: одержання €-4-(диметиламіно)-N-(3-(2-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілтіо)феніл)бут-2-енаміду



15

40 мг (0,09 ммоль) сполуки, одержаної на стадії 2 прикладу 223, розчиняли в 1,5 мл піридину, додавали 22 мг (0,14 ммоль) ідро хлориду (E)-4-(диметиламіно)-2-бутенової кислоти і 35 мг (0,18 ммоль) ідро хлориду N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодііміду і перемішували протягом 30 хвилин при 80 °С. Після завершення реакції одержану суміш розбавляли сумішшю хлороформ/2-пропанол (3/1 (об./об.)) і промивали насиченим сольовим розчином. Органічний шар розділяли, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і переганяли в умовах зниженого тиску. Одержаний залишок розділяли методом колонкової хроматографії (дихлорметан/метанол=6/1 (об./об.)) з одержанням 2 мг вказаної в заголовку сполуки (вихід: 4 %).

20

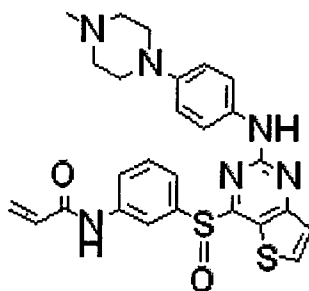
<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,10 (м, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,50 (т, 1H), 7,42 (м, 1H), 7,21 (м, 3H), 6,90 (м, 1H), 6,74 (д, 2H), 6,28 (д, 1H), 3,20 (д, 2H), 3,10 (т, 4H), 2,66 (т, 4H), 2,39 (с, 3H), 2,17 (с, 6H);

MS (ESI<sup>+</sup>): m/z=560,2 [M+H]<sup>+</sup>.

25

Приклад 227: одержання N-(3-(2-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно)-тієно[3,2-d]піримідин-4-ілсульфініл)феніл)акриламід

30

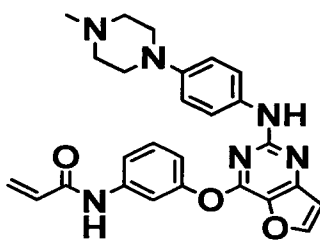


11 мг (0,02 ммоль) сполуки, одержаної згідно з прикладом 223, розчиняли в 1,0 мл дихлорметану, додавали 20 мг (0,04 ммоль) мета-хлорпероксибензойної кислоти і перемішували протягом 60 хвилин при кімнатній температурі. Після завершення реакції одержану суміш розбавляли хлороформом і промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Органічний шар розділяли, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і переганяли в умовах зниженого тиску. Одержаний залишок розділяли методом колонкової хроматографії (дихлорметан/метанол=6/1 (об./об.)) з одержанням 3,0 мг вказаної в заголовку сполуки (вихід: 25 %).

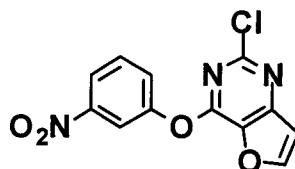
$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,08 (м, 1H), 8,01 (д, 1H), 7,92 (м, 1H), 7,51 (т, 1H), 7,46 (м, 1H), 7,22 (м, 3H), 6,73 (д, 1H), 6,38 (м, 2H), 5,76 (дд, 1H), 3,63-3,56 (м, 4H), 3,42-3,34 (м, 4H), 3,23 (с, 3H);

MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z=519,3$  [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 228: одержання N-(3-((2-((4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)фууро[3,2-d]піримідин-4-іл)окси)феніл)акриламід



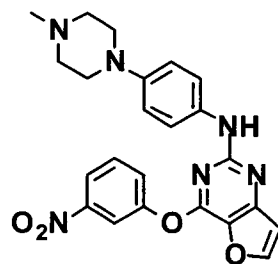
Стадія 1) одержання 2-хлор-4-(3-нітрофенокси)фууро[3,2-d]піримідину



6,4 г (33,9 ммоль) 2,4-дихлорфууро[3,2-d]піримідину (див. міжнародні публікації WO 2008073785 і WO 2008152394) розчиняли в 32 мл метанолу, додавали 5,7 г (40,6 ммоль) 3-нітрофенолу і 12 мл (67,7 ммоль) діізопропілетиламіну і перемішували протягом 24 годин при кімнатній температурі. Після завершення реакції одержану тверду речовину фільтрували і висушували в умовах зниженого тиску з одержанням 6,3 г вказаної в заголовку сполуки (вихід: 64 %).

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,61 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,21 (д, 1H), 7,90 (д, 1H), 7,79 (м, 1H), 7,27 (с, 1H).

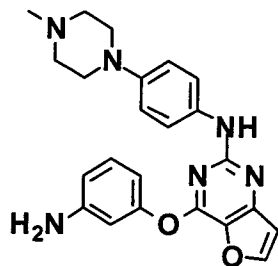
Стадія 2) одержання N-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]-4-(3-нітрофенокси)фууро[3,2-d]піримідин-2-аміну



2,5 г (8,6 ммоль) сполуки, одержаної на стадії 1, розчиняли в 50 мл 2-бутанолу і додавали 2,0 г (10,3 ммоль) 4-(4-метилпіперазин-1-іл)аніліну і 1,5 мл (8,6 ммоль) трифтороцтової кислоти. Реакційну суміш перемішували протягом 12 годин при 100 °С до завершення реакції, розбавляли дихлорметаном і промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Органічний шар розділяли, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і переганяли в умовах зниженого тиску і висушували. Одержаний залишок розділяли методом колонкової хроматографії (дихлорметан/метанол=20/1 (об./об.)) з одержанням 2,0 г вказаної в заголовку сполуки (вихід: 53 %).

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,20 (с, 2H), 7,85 (с, 1H), 7,64 (с, 2H), 7,30 (с, 1H), 6,79 (м, 4H), 3,14 (м, 4H), 2,60 (м, 4H), 2,37 (с, 3H).

Стадія 3) одержання 4-(3-амінофенокси)-N-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]фуро[3,2-d]піримідин-2-аміну



1,3 г (22,4 ммоль) заліза і 2 мл 12н водної соляної кислоти розбавляли 10 мл 50 % водного етанолу і перемішували протягом 10 хвилин при 100 °С. 2,0 г (4,5 ммоль) сполуки, одержаної на стадії 2, розчиняли в 10 мл 50 % водного етанолу, додавали в посудину з активованим залізом і перемішували протягом 1 години при 100 °С. Після завершення реакції одержану суміш фільтрували через тонкий шар целіту для видалення заліза і переганяли в умовах зниженого тиску. Одержаний залишок розбавляли дихлорметаном і промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Органічний шар розділяли, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і переганяли в умовах зниженого тиску з одержанням 1,8 г вказаної в заголовку сполуки (вихід: 97 %).

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,79 (с, 1H), 7,32 (д, 2H), 7,24 (м, 1H), 6,84 (м, 2H), 6,75 (с, 1H), 6,65 (м, 3H), 3,22 (м, 4H), 2,60 (м, 4H), 2,36 (с, 3H).

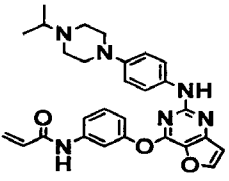
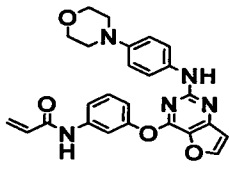
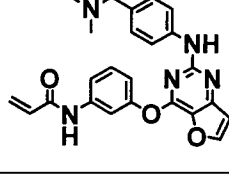
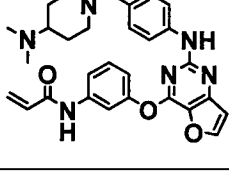
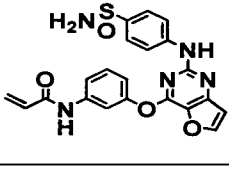
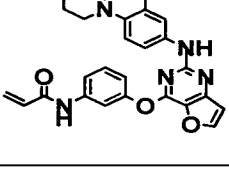
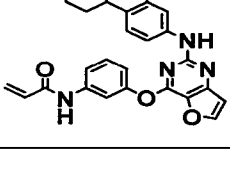
Стадія 4) одержання N-(3-{2-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно]фуро[3,2-d]піримідин-4-ілокси}феніл)акриламіду

1,8 г (4,3 ммоль) сполуки, одержаної на стадії 3, і 1,1 г (23,0 ммоль) бікарбонату натрію розбавляли 20 мл тетрагідрофурану і 5 мл дистильованої води, повільно при 0 °С додавали 0,4 мл (4,3 ммоль) акрилоїлхлориду і перемішували протягом 30 хвилин. Після завершення реакції одержану суміш розбавляли дихлорметаном і промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Органічний шар розділяли, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і переганяли в умовах зниженого тиску і висушували. Одержаний залишок розділяли методом колонкової хроматографії (хлороформ/метанол=20/1 (об./об.)) з одержанням 940 мг цільової сполуки (вихід: 46 %).

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,04 (с, 1H), 7,68 (д, 2H), 7,45 (т, 1H), 7,32 (д, 2H), 7,03 (д, 1H), 6,78 (м, 3H), 6,45 (м, 2H), 5,80 (д, 1H), 3,08 (м, 4H), 2,61 (м, 4H), 2,35 (с, 3H);

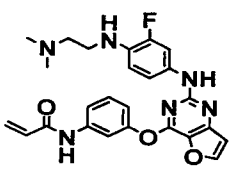
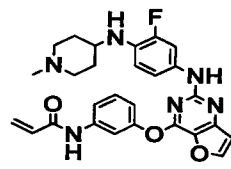
MS (ESI<sup>+</sup>): m/z=470,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Повторювали методику, описану в прикладі 228, або аналогічну методику, за винятком використання на стадії 2 прикладу 228 різних амінопохідних формули Z-NH<sub>2</sub> (Z має те ж значення, що і визначене в даному винаході) замість 4-(4-метилпіперазин-1-іл)бензоламіну, з одержанням вказаних в заголовку сполук прикладів 229-237, представлених в таблицях 9a і 9b.

Приклад	Структура	Дані аналізу
229		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8,04 (с, 1H), 7,67 (д, 2H), 7,45 (т, 1H), 7,31 (д, 2H), 7,04 (д, 1H), 6,78 (м, 3H), 6,40 (м, 2H), 5,79 (д, 1H), 3,23 (м, 4H), 2,76 (м, 5H), 1,15 (д, 6H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=498,2 [M+H] <sup>+</sup>
230		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8,03 (с, 1H), 7,73 (с, 2H), 7,45 (м, 1H), 7,31 (д, 2H), 7,04 (м, 1H), 6,82 (с, 3H), 6,49 (м, 2H), 5,80 (д, 1H), 3,81 (м, 4H), 3,01 (м, 4H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=457,1 [M+H] <sup>+</sup>
231		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8,14 (с, 1H), 7,83 (с, 2H), 7,70 (с, 1H), 7,50 (м, 2H), 7,33 (м, 1H), 7,11 (д, 2H), 6,87 (с, 1H), 6,47 (м, 2H), 5,83 (д, 1H), 3,66 (с, 2H), 2,16 (с, 6H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=429,1 [M+H] <sup>+</sup>
232		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8,03 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,40 (м, 3H), 7,02 (д, 3H), 6,79 (с, 1H), 6,40 (м, 2H), 5,76 (д, 1H), 3,30 (м, 2H), 2,90 (д, 2H), 2,25 (д, 6H), 2,15 (м, 1H), 2,00 (м, 2H), 1,80 (м, 2H), 1,50 (м, 2H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=512,2 [M+H] <sup>+</sup>
233		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8,13 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,60 (м, 3H), 7,45 (м, 2H), 7,05 (м, 1H), 6,89 (с, 1H), 6,69 (м, 1H), 6,38 (м, 2H), 5,77 (д, 1H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=451,1 [M+H] <sup>+</sup>
234		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,96 (с, 1H), 7,64 (уш.с, 1H), 7,58-7,52 (м, 2H), 7,40-7,37 (м, 1H), 7,12 (м, 1H), 7,04 (м, 1H), 6,94-6,92 (м, 2H), 6,80-6,74 (м, 2H), 6,40 (м, 1H), 6,29-6,25 (м, 1H), 5,79-5,75 (м, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,48 (с, 3H), 3,02 (м, 4H), 2,61 (м, 4H), 2,35 (с, 3H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=501,2 [M+H] <sup>+</sup>
235		$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8,07 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,47 (м, 1H), 7,41 (м, 2H), 7,04 (м, 3H), 6,83 (с, 1H), 6,38 (м, 2H), 5,77 (д, 1H), 2,99 (д, 2H), 2,71 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,15 (м, 2H), 1,76 (м, 4H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=487,2 [M+H] <sup>+</sup>



Таблиця 9b

Приклад	Структура	Дані аналізу
236		<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,01 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,43 (м, 2H), 7,28 (кв., 1H), 7,02 (м, 2H), 6,77 (с, 1H), 6,57 (т, 1H), 6,40 (м, 2H), 5,77 (кв., 1H), 3,21 (м, 2H), 2,60 (м, 2H), 2,32 (с, 6H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=476,2 [M+H] <sup>+</sup>
237		<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,04 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,43 (т, 1H), 7,26 (д, 1H), 7,04 (м, 2H), 6,79 (с, 1H), 6,62 (т, 1H), 6,40 (м, 2H), 5,77 (д, 1H), 3,30 (с, 1H), 2,85 (д, 2H), 2,31 (с, 3H), 2,16 (м, 2H), 1,90 (м, 2H), 1,48 (м, 2H); MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z=502,2 [M+H] <sup>+</sup>

## Приклад приготування 1

- 5 Таблетки для перорального введення, які містять як активний інгредієнт кожен із сполук формули (I), одержаних згідно з прикладами 1-237, приготували традиційним способом, основується на рецептурі, представлений в таблиці 10.

Таблиця 10

Інгредієнт	Кількість на таблетку
Активний інгредієнт	100 мг
Кукурудзяний крохмаль	80 мг
Лактоза	80 мг
Стеарат магнію	5 мг

## Приклад приготування 2

- 10 Тверді желатинові капсули для перорального введення, які містять як активний інгредієнт кожен із сполук формули (I), одержаних згідно з прикладами 1-237, приготували традиційним способом, основується на рецептурі, представлений в таблиці 11.

Таблиця 11

Інгредієнт	Кількість на таблетку
Активний інгредієнт	100 мг
Кукурудзяний крохмаль	40 мг
Лактоза	80 мг
Кристалічна целюлоза	80 мг
Стеарат магнію	5 мг

## 15 Приклад приготування 3

Ін'єктовані склади, які містять як активний інгредієнт кожен із сполук формули (I), одержаних згідно з прикладами 1-237, приготували традиційним способом, основується на рецептурі, представлений в таблиці 12, причому при використанні солі сполуки формули (I) значення рН не коректували.

20

Таблиця 12

Інгредієнт	Кількість на таблетку
Активний інгредієнт	20 мг
5 % розчин глюкози	10 мл
HCl (1n)	корект. до рН 4

## Приклад приготування 4

Ін'єктовані складки, які містять як активний інгредієнт кожен із сполук формули (I), одержаних згідно з прикладами 1-237, приготували традиційним способом, основується на рецептурі, представленій в таблиці 13.

Таблиця 13

Інгредієнт	Кількість на таблетку
Активний інгредієнт	20 мг
Поліетиленгліколь 400	2 мл
Стерильна вода	8 мл

5

Тестовий приклад 1: тест на інгібування росту ракових клітин, експресуючих EGFR

Для визначення того, що сполуки згідно з даним винаходом, одержані згідно з прикладами 1-237, селективно інгібують ріст ракових клітин, експресуючих мутантний EGFR, в порівнянні з EGFR WT, був проведений тест на інгібування росту ракових клітин сполуками згідно з даним винаходом, описаний нижче. У тесті використовували лінію клітин A431 злоякісної пухлини шкіри з надекспресією EGFR дикого типу (WT), лінію клітин HCC827 раку легень з делецією всередині рамки зчитування в 19 екзоні домену тирозинкінази EGFR і експресуючу мутантний EGFR L858R/T790M лінію клітин NCI-H1975, що мають резистентність до клінічно схвалених інгібіторів EGFR, таких як гефітініб або ерлотиніб.

10

15

Тест на інгібування росту ракових клітин сполуками згідно з даним винаходом проводили на лініях клітин A431 (ATCC CRL-1555), HCC827 (ATCC CRL-2868) і NCI-H1975 (ATCC CRL-5908).

20

Лінію клітин A431 інкубували в модифікованому по Дульбекко середовищі Ігла з високим вмістом глюкози і з додаванням 10 % ембріональної бичачої сироватки (FBS) і 1 % пеніциліну/стрептоміцину (Gibco BRL), а лінії клітин HCC827 і NCI-H1975 інкубували в середовищі RPMI з додаванням 10 % FBS, 1 % пеніциліну/стрептоміцину і 1 % пірувату натрію.

25

Кожну з ліній ракових клітин, що зберігалися в посудині з рідким азотом, швидко нагрівали при 37 °C і центрифугували для видалення середовища. Одержану в результаті клітинну масу змішували з культуральним середовищем, інкубували в культуральному флаконі при 37 °C і 5 % CO<sub>2</sub> протягом 2-3 діб, і видаляли середовище. Клітини, що залишилися, промивали DPBS (фізіологічним розчином з фосфатним буфером по Дульбекко) і відділяли від флакона за допомогою трипсину-EDTA. Відділені клітини розбавляли культуральним середовищем до концентрації 1×10<sup>5</sup> клітин A431/мл, а у випадку клітин HCC827 і NCI-H1975 проводили розбавлення до 5×10<sup>4</sup> клітин/мл. У кожен ямку 96-ямкового планшета додавали 100 мкл розбавленого розчину клітин і інкубували при 37 °C і 5 % CO<sub>2</sub> протягом 1 доби. Клітини NCI-H1975 інкубували в збідненому середовищі RPMI-1640 з додаванням 0,1 % FBS і 1 % пеніциліну/стрептоміцину для максимального збільшення реакційної активності клітин відносно тестованих сполук на наступну добу.

30

35

Кожну із сполук, одержаних згідно з прикладами 1-237, розчиняли в 99,5 % диметилсульфоксиді (DMSO) до концентрації 25 мМ. У тому випадку, коли тестована сполука не була розчинна в DMSO, до розчину додавали 1 % HCl, і поміщали його на водяну баню при 40 °C на 30 хв. до досягнення повного розчинення. Розчин, що містить тестовану сполуку, в DMSO розбавляли культуральним середовищем до кінцевої концентрації 100 мкМ, а потім проводили послідовні 10-кратні розведення до 10<sup>-6</sup> мкМ (кінцева концентрація DMSO складала менше 1 %).

40

З кожної ямки 96-ямкового планшета видаляли середовище. Потім в кожен ямку, що містить вирощені клітини, додавали 100 мкл тестованої сполуки і інкубували планшет при 37 °C і 5 % CO<sub>2</sub> протягом 72 годин (за винятком клітин NCI-H1975, які інкубували протягом 48 годин). Після видалення з планшета середовища, в кожен ямку додавали 50 мкл 10 % трихлороцтової кислоти, і витримували планшет при 4 °C протягом 1 години для фіксування клітин на дні планшета. З кожної ямки видаляли доданий 10 % розчин трихлороцтової кислоти, планшет висушували, додавали в нього 100 мкл розчину барвника SRB (сульфородамін-В) в концентрації 0,4 %, розчиненого в 1 % оцтової кислоти, і залишали одержану в результаті суміш при кімнатній температурі на 10 хв. для проходження реакції. Після видалення розчину барвника, планшет промивали водою і ретельно висушували. У тому випадку, коли розчин барвника погано змивався водою, використовували 1 % оцтову кислоту. У кожен ямку додавали 150 мкл 10 мМ Tris-основи, і визначали оптичну густину при довжині хвилі 540 нм на мікропланшетному рідері. У випадку NCI-H1975, життєздатність клітин визначали як оптичну густину при довжині хвилі 490 нм з використанням розчину Celltiter 96 Aqueous One solution (MTS, Promega).

50

5 Концентрацію, при якій спостерігається 50 % інгібування ( $GI_{50}$ ), оцінювали на основі різниці між кінцевою густиною тестованих клітин і початковою густиною клітин, які інкубували в планшеті без обробки тестованою сполукою, яку приймали за 100 %. Розрахунок  $GI_{50}$  і аналіз результатів проводили з використанням Microsoft Excel, і результати представлені в таблицях 14а-14f, в яких А означає, що  $GI_{50} \leq 50$  нМ, В означає, що  $GI_{50}$  дорівнює 50-100 нМ, С означає, що  $GI_{50}$  дорівнює 100-1000 нМ, і D означає, що  $GI_{50} \geq 1000$  нМ.

Таблиця 14а

$GI_{50}$

Приклад	HCC827	NCI-H1975	A431
	EGFR DelE746_A750	EGFR L858R/T790M	EGFR WT
1	A	A	D
2	B	B	D
3	A	A	D
4	B	B	D
6	B	A	-
7	A	A	-
8	A	A	D
9	A	A	-
10	A	A	C
11	A	A	C
12	A	A	-
13	A	A	C
14	A	B	-
15	A	A	-
16	B	A	-
17	A	A	-
18	A	A	-
22	A	B	-
23	B	A	D
24	A	B	D
25	B	B	-
26	A	A	D
27	A	A	-
28	B	A	-
29	B	A	D
30	C	A	D
31	A	A	D
32	A	A	D
35	A	A	-
36	B	A	-

Таблиця 14b

$GI_{50}$

Приклад	HCC827	NCI-H1975	A431
	EGFR DelE746_A750	EGFR L858R/T790M	EGFR WT
37	C	A	D
38	A	A	-
40	A	B	-
41	A	A	-
42	A	A	D
45	A	A	-

Продовження таблиці 14b

46	A	A	-
47	A	A	-
48	A	A	D
49	A	A	-
50	A	C	D
51	A	A	D
52	A	A	D
53	A	A	D
54	A	A	D
55	A	A	-
56	B	A	-
57	A	C	-
59	A	C	-
60	C	C	-
61	B	A	-
62	A	A	D
65	A	A	D
66	A	A	D
69	B	A	-
71	B	A	-
72	A	A	-
76	A	B	D
77	A	A	-
78	B	B	-
79	A	C	-
80	A	A	D

Таблиця 14с

G150

Приклад	HCC827	NCI-H1975	A431
	EGFR DelE746_A750	EGFR L858R/T790M	EGFR WT
82	A	A	D
83	A	A	C
84	B	B	-
90	A	A	D
92	A	A	-
93	B	B	-
94	A	A	D
95	A	A	-
97	B	A	-
98	A	A	-
99	B	A	D
100	A	A	D
102	A	B	-
103	C	A	-
106	B	A	-
107	A	A	D
108	B	B	-
109	A	A	D
111	B	A	-
112	A	A	D

Продовження таблиці 14с

114	B	A	-
115	A	A	-
116	A	A	-
117	A	B	-
118	A	B	-
119	A	A	-
120	A	A	D
121	B	A	-
122	A	A	D
123	B	B	-
124	A	A	-
125	A	A	D

Таблиця 14d

G150

Приклад	HCC827	NCI-H1975	A431
	EGFR DelE746_A750	EGFR L858R/T790M	EGFR WT
126	A	A	-
127	A	A	-
128	A	A	D
129	A	A	D
130	A	A	-
131	B	A	-
132	A	A	-
133	A	A	-
134	A	A	-
135	B	A	-
136	A	A	-
138	A	A	-
139	A	A	-
140	B	B	-
142	A	A	D
143	B	A	-
144	A	B	-
148	A	A	-
154	B	B	-
156	A	B	-
158	A	C	D
159	A	A	D
160	A	A	-
165	A	A	D
167	A	A	D
168	A	A	D
169	A	B	-
172	B	A	-
173	A	A	C
174	A	A	-
175	A	A	-
176	A	A	D

Таблица 14е

GI<sub>50</sub>

Приклад	HCC827	NCI-H1975	A431
	EGFR DelE746_A750	EGFR L858R/T790M	EGFR WT
178	A	A	D
180	A	A	D
181	A	A	D
182	A	A	D
183	A	A	D
184	A	A	D
185	A	A	D
186	A	A	D
187	B	A	D
189	A	A	D
190	A	A	-
191	A	A	-
196	A	B	-
197	A	A	-
199	A	A	D
201	A	B	-
202	B	A	-
203	A	A	D
205	A	A	-
206	A	A	D
207	A	A	-
208	A	A	-
209	A	A	-
210	A	A	-
211	A	A	-
212	B	B	-
213	B	A	-
214	B	A	-
215	A	A	-
216	A	A	-
217	A	B	-
218	A	B	D

Таблица 14f

GI<sub>50</sub>

Приклад	HCC827	NCI-H1975	A431
	EGFR DelE746_A750	EGFR L858R/T790M	EGFR WT
219	A	A	D
220	A	A	-
221	A	A	-
222	B	B	-
223	A	A	D
224	A	A	-
225	A	A	-
228	A	A	C
229	A	A	C
232	B	B	-

234	A	A	D
235	A	A	-
237	A	A	D
Ерлотиніб	A	D	B
Лапатиніб	C	D	B
BIBW2992	A	A	A

Як представлено в таблицях 14a-14f, майже всі сполуки згідно з даним винаходом продемонстрували чудову протиракову активність за допомогою селективного інгібування росту клітин HCC827 і NCI-H1975 недрібноклітинного раку легень (NSCLC), експресуючих мутантні EGFR (GI<sub>50</sub>=A або B), за відсутності протиракової активності на клітинах A431, експресуючих EGFR WT (GI<sub>50</sub>=D). Такі механізми інгібування сполук згідно з даним винаходом значно відрізняються від таких у комерційно доступних інгібіторів тирозинкіназ EGFR (наприклад, ерлотиніб і лапатиніб) або у розроблюваних речовин (BIBW2992).

Як представлено в таблиці 14f, ерлотиніб як інгібітор EGFR першого покоління був дуже ефективним інгібітором росту лінії клітин NSCLC, експресуючих мутантні EGFR (HCC827, GI<sub>50</sub>=A), тоді як він не виявляв інгібувальну активність відносно лінії клітин NSCLC, експресуючих EGFR з точковою мутацією T790M (NCI-H1975, GI<sub>50</sub>=D). Крім того, представлений на даний час на ринку лапатиніб, який інгібує як EGFR, так і HER-2, продемонстрував слабку інгібувальну активність (HCC827, GI<sub>50</sub>=C) або її відсутність (NCI-H1975, GI<sub>50</sub>=D) відносно клітинних ліній NSCLC. Крім того, BIBW2992, необоротний інгібітор з хіназоліновою структурою (Boehringer Ingelheim), що знаходиться на даний час на III фазі клінічних випробувань, продемонстрував сильну інгібувальну активність відносно рап-HER і ефективно інгібував ріст всіх ліній клітин, розкритих в таблицях 14a-14f, включаючи клітинну лінію A431 (GI<sub>50</sub>=A). Проте, такий необоротний інгібітор з хіназоліновою структурою може мати серйозні небажані побічні ефекти (наприклад, діарея, шкірний висип і втрата маси тіла) при обробці в кількості, достатній для інгібування EGFR T790M, а тому все ще зберігається потреба в розробці безпечного лікарського засобу для подолання проблем розвитку резистентності EGFR T790M. Таким чином, сполуки згідно з даним винаходом продемонстрували суттєво поліпшену інгібувальну активність відносно мутантних EGFR, включаючи EGFR T790M, за відсутності інгібувальної активності відносно EGFR WT, експресованих нормальними клітинами, що дозволяє передбачити, що сполуки згідно з даним винаходом можуть бути застосовні як більш ефективні і безпечні протиракові засоби для пацієнтів з NSCLC.

Тестовий приклад 2: тест на інгібування активності кінази EGFR WT і L858R/T790M

Інгібувальну активність сполук згідно з даним винаходом, одержаних згідно з прикладами 1-237, відносно кінази EGFR WT і EGFR L858R/T790M визначали з використанням набору для оцінки кіназної активності z-lyte (Invitrogen, PV3191). Використані в тесті кінази придбавали у Invitrogen.

Кожну із сполук, одержаних згідно з прикладами 1-237, приготувляли у вигляді 10 мМ розчину в DMSO, з нього приготувляли розчин, що містить 4 % DMSO, і розбавляли його до концентрації від 1 мкМ до 0,0001 мкМ. Потім для кожної з кіназ розраховували приблизне значення K<sub>d</sub>, і розбавляли кіназним буфером (50 мМ HEPES (pH 7,4), 10 мМ MgCl<sub>2</sub>, 1 мМ EGTA і 0,01 % BRIJ-35) до концентрації від 1 до 100 нг/набір для аналізу. Тест проводили у 384-ямкових плоскодонних планшетах з полістиролу. У кожному ямку додавали 5 мкл розбавленого розчину кожної сполуки, і послідовно додавали в неї 10 мкл суміші пептидного субстрату і кінази у придатній концентрації і 5 мкл 5-300 мкМ розчину ATP, і інкубували планшет в мішалці при кімнатній температурі протягом 60 хвилин. Через 60 хв. до одержаної суміші додавали 10 мкл забарвлюючого реагенту для ініціації флуоресцентної реакції пептидного субстрату, і для гасіння реакції в планшет додавали термінуючий розчин. У кожній ямці визначали значення інтенсивності флуоресценції за допомогою флуориметра (Molecular Device) при 400 нм (фільтр збудження) і 520 нм (фільтр випромінювання). Інгібувальну активність тестованих сполук відносно кіназ визначали у вигляді фосфорилування (у %) в порівнянні з контрольною групою відповідно до протоколу набору, і вимірювали по осі x концентрацію, при якій спостерігалася 50 % інгібування (IC<sub>50</sub>). Розрахунок IC<sub>50</sub> і аналіз результатів проводили за допомогою Microsoft Excel. Результати представлені в таблиці 15, в якій A означає, що IC<sub>50</sub> ≤ 50 нМ, B означає, що IC<sub>50</sub> дорівнює 50-100 нМ, C означає, що IC<sub>50</sub> дорівнює 100-1000 нМ, і D означає, що IC<sub>50</sub> ≥ 1000 нМ.

Таблиця 15

IC<sub>50</sub>

Приклад	EGFR WT	EGFR L858R/T790M
1	C	A
2	D	A
48	C	A
115	D	A
122	D	A
206	C	A
215	D	A
Ерлотиніб	A	C
Лапатиніб	B	D
BIBW2992	A	A

5 Як представлено в таблиці 15, сполуки згідно з даним винаходом продемонстрували відносно низьку інгібувальну активність відносно EGFR WT, пов'язану з несприятливими ефектами (IC<sub>50</sub>=C або D), тоді як вони продемонстрували чудову інгібувальну активність відносно мутантних EGFR L858R/T790M, що мають резистентність до комерційно доступних інгібіторів тирозинкіназ (наприклад, ерлотиніб і лапатиніб) (IC<sub>50</sub>=A). Як і в результатах тестового прикладу 1, такі механізми інгібування сполук згідно з даним винаходом значно відрізняються від таких у комерційно доступних інгібіторів тирозинкіназ EGFR (наприклад, ерлотиніб і лапатиніб) або у розроблюваних речовин (BIBW2992), які сильно інгібують EGFR WT (IC<sub>50</sub>=A або B). Таким чином, сполуки згідно з даним винаходом являють собою ефективні і безпечні лікарські засоби, застосовні для пацієнтів з NSCLC, демонструючи ефективно чудову інгібувальну активність відносно мутантних EGFR, включаючи EGFR T790M, при відсутності інгібувальної активності відносно EGFR WT, експресованих в нормальних клітинах.

15 Тестовий приклад 3: тест на інгібування активності кіназ ВТК і JAK3

Визначали інгібувальну активність сполук згідно з даним винаходом, одержаних згідно з прикладами 1-237, відносно кіназ ВТК і JAK3, відповідно. Повторювали методику з тестового прикладу 2, за винятком того, що замість кінази EGFR використовували кінази ВТК і JAK3 (Invitrogen). Результати представлені в таблицях 16а-16с, в яких А означає, що IC<sub>50</sub>≤50 нМ, В означає, що IC<sub>50</sub> дорівнює 50-100 нМ, С означає, що IC<sub>50</sub> дорівнює 100-1000 нМ, і D означає, що IC<sub>50</sub>≥1000 нМ.

Таблиця 16а

IC<sub>50</sub>

Приклад	ВТК	JAK3
1	A	A
3	A	B
7	A	B
9	A	A
11	A	A
21	A	B
28	A	A
29	A	A
36	B	B
40	B	B
41	B	B
42	A	B
44	B	B
47	B	B
48	A	A



Продовження таблиці 16а

50	A	B
51	A	B
53	A	A
55	B	A
57	A	B
59	A	B
62	A	A
66	A	B
67	A	A
68	B	A
70	A	A
72	A	A
73	A	B
74	A	B
79	A	A

Таблиця 16б

IC<sub>50</sub>

Приклад	ВТК	ЖАКЗ
82	A	A
83	A	A
85	A	A
88	B	B
89	A	B
91	A	B
95	B	B
99	A	B
103	A	A
104	A	A
105	B	A
125	A	A
127	B	B
129	A	A
130	B	A
141	A	B
142	A	A
145	A	A
146	B	B
148	A	B
151	B	B
152	A	B
154	A	B
169	A	B
173	A	A
174	A	B
177	A	A
179	A	A
180	A	A
181	A	A

Таблиця 16с

IC<sub>50</sub>

Приклад	ВТК	JAK3
182	A	B
183	B	B
187	B	B
199	A	A
203	A	B
219	A	A
223	A	A
228	A	A
229	A	A
232	A	A
233	A	A
237	A	A

Як представлено в таблицях 16а-16с, сполуки згідно з даним винаходом продемонстрували чудову інгібувальну активність відносно кіназ ВТК і JAK (IC<sub>50</sub>=A або B).

5 Тестовий приклад 4: тест на інгібування активності кіназ BMX, ITX і RLK

Сполуку, одержану згідно з прикладом 1, досліджували на інгібувальну активність відносно кіназ сімейства TEC, тобто BMX, ITK, TEX і RLK. Вимірювання проводили по такій же методиці, що і описана в прикладі 2, за винятком того, що замість ферменту EGFR використовувалися ферменти BMX, ITK, TEC і RLK (Invitrogen). Результати представлені в таблиці 17. Буква А в таблиці означає, що IC<sub>50</sub>≤50 нМ, В означає, що IC<sub>50</sub> дорівнює 50-100 нМ, С означає, що IC<sub>50</sub> дорівнює 100-1000 нМ, і D означає, що IC<sub>50</sub>≥1000 нМ.

10

Таблиця 17

IC<sub>50</sub>

Приклад	BMX	ITK	RLK
1	A	B	A

15 Як представлено в таблиці 17, сполука прикладу 1 згідно з даним винаходом інгібувала кінази сімейства TEC, такі як кінази ВТК, BMX, ITK і RLK (IC<sub>50</sub>=A або B).

Тестовий приклад 5: тест на протиракову ефективність на безтимусних мишах з ксенотрансплантованими раковими клітинами NCI-H1975

Сполуку згідно з даним винаходом (приклад 2) піддавали тесту на протиракову ефективність і токсичність на безтимусних мишах з ксенотрансплантованими раковими клітинами NCI-H1975, які виявляють резистентність, зумовлену одержаною точковою мутацією EGFR T790M, до дії ерлотинібу, раніше схваленого для лікування недрібноклітинного раку легень. Для оцінки протиракової ефективності і токсичності сполуки згідно з даним винаходом в тесті також використовувався BIBW2992 (Boehringer Ingelheim), який на даний час демонструє чудову активність відносно резистентного недрібноклітинного раку легень і знаходиться в активній розробці.

20

25

Клітини NCI-H1975 (клітини раку легень) придбавали у Американській колекції типових культур (ATCC). Після формування пухлини шляхом підшкірної ін'єкції 1×10<sup>8</sup> клітин/0,3 мл суспензії злякисних пухлинних клітин в спину мишей проводили пересівання клітин, і використовували в тесті пухлину щонайменше третього покоління.

30

При проведенні тесту витягнуто з кожної окремої миші пухлину шостого покоління розрізали на частини по 30 мг, і підшкірно пересаджували в праві боки мишей з використанням троакара 12 калібру. Об'єм пухлини (V) розраховували з наведеного нижче рівняння 1 після вимірювання більшого діаметра (L) і меншого діаметра (S) за допомогою штангенциркуля двічі на тиждень протягом 18 діб проведення тесту. Всі тестовані речовини вводили перорально один раз на добу протягом 10 діб, і розраховували ступінь інгібування росту пухлини (IR: ступінь інгібування росту пухлини (%), розрахований відносно контролю з введенням носія) і максимальну втрату маси тіла (mBWL: максимальна втрата маси тіла, розрахована відносно маси тіла

35

безпосередньо перед введенням) з використанням наведених нижче рівнянь 2 і 3. Результати представлені в таблиці 6 і на фіг. 1 і 2.

Рівняння 1

$$V=L \times S^2/2,$$

5 де L являє собою більший діаметр і S являє собою менший діаметр.

Рівняння 2

$$IR(\%)=(1-(RTG \text{ в групі з обробкою тестованою речовиною})/(RTG \text{ в контрольній групі})) \times 100,$$

де RTG являє собою відносний ріст пухлини, який являє собою середній об'єм пухлини на конкретну добу, оснований на добовому середньому об'ємі пухлини.

10 Рівняння 3

$$mBWL(\%)=(1-(\text{середня маса тіла на } x \text{ добу}/\text{середня маса тіла безпосередньо перед введенням})) \times 100,$$

де x добу являє собою добу, на яку втрата маси тіла є найбільшою за час проведення тесту.

У наступній таблиці 18 представлені результати для IR і mBWL на моделі NCI-H1975 in vivo.

15

Таблиця 18

Сполука	BIBW2992	Сполука прикладу 2
Доза	50 мг/кг	70 мг/кг
IR <sup>1)</sup>	77 %	75 %
mBWL <sup>2)</sup>	9,1 %	-7,6 %

1) виміряно на 16-ту добу після введення;

2) виміряно на 10-ту добу після введення.

Сполука згідно з даним винаходом не інгібувала EGFR WT і демонструвала чудову активність відносно мутантних EGFR, специфічних для недрібноклітинного раку легень (активний мутант: EGFR DelR746\_A750, EGFR L858R; набута мутація: EGFR T790M). Як представлено в таблиці 18 і фіг. 1 і 2, інгібітори EGFR продемонстрували схожу з BIBW2992 ефективність на NCI-H1975, тваринній моделі, найбільш важкій для досягнення ефективності (IR=77 % в порівнянні з 75 %), і при цьому вони не продемонстрували яких-небудь несприятливих побічних ефектів, виникаючих внаслідок фармакологічної дії, таких як шкірні захворювання і втрата маси тіла (BIBW2992: 9,1 % втрати маси тіла, сполука прикладу 2: 7,6 % приросту маси тіла при терапевтично еквівалентній дозі). Вказані експериментальні результати показують, що сполуки згідно з даним винаходом селективно і ефективно інгібують ріст злоякісної пухлини і резистентність до дії ліків, викликану мутацією EGFR, не виявляючи при цьому несприятливих побічних ефектів.

Тестовий приклад 6: інгібування індукованого колагеном артриту у мишей

30 Для оцінки ефективності сполуки згідно з даним винаходом при ревматоїдному артриті сполуку піддавали тесту на інгібування артриту в моделі індукованого колагеном артриту (CIA) на мишах. Модель CIA є широко використовуваною репрезентативною моделлю аутоімунного артриту, в якій артрит індукується ін'єкцією суміші колагену II типу і імунологічного ад'юванту конкретної лінії мишей, що має головний комплекс гістосумісності (MHC) класу II з H-2<sup>a</sup> або H-2<sup>b</sup>, і тим самим аномально активуються CD4<sup>+</sup> Т-клітини і В-клітини, специфічно чутливі до колагену II типу.

40 Самців мишей DBA/1J (у віці 8 тижнів) спочатку імунізували внутрішньошкірно ін'єкцією 0,7 мл суспензії рідини, в якій емульговані рівні об'єми 2 мг/мл колагену II типу і повного ад'юванту Фрейнда з додаванням бактерій туберкульозу. Через 21 добу мишей повторно імунізували, як описано вище, за винятком того, що застосовували суспензію рідини, в якій були емульговані рівні об'єми 2 мг/мл колагену II типу і неповного ад'юванту Фрейнда, що не містить бактерії туберкульозу. Через 1 тиждень після повторної імунізації, мишей оцінювали по шкалі клінічних показників, оснований на таблиці 10, і групували сім тварин таким чином, що середній бал в експериментальній групі складав від 1 до 2. Тестовані зразки і носії в заданих концентраціях вводили перорально в кількості 10 мл на масу тіла кожного дня протягом 14 днів за допомогою Sonde. Артрит оцінювали по шкалі клінічних показників (David D. Brand et al., Nature Protocol. 2(5), 1269, 2007) три рази на добу.

45 Сполука прикладу 1 знижувала набряк і запалення до останньої доби (14-та доба) тесту в групах з введенням 10 мг/кг і 30 мг/кг в порівнянні з контрольною групою, і суттєво знижувала набряк, запалення і запальну гіперемію в групі з введенням 30 мг/кг (фіг. 3).

50

Як представлено в таблицях 16a, 16b і 16c і на фіг. 3, сполука згідно з даним винаходом інгібувала активність кіназ ВТК і JAK3, і інгібування знижувало набряк, запалення і запальну гіперемію, а також вміст антиколагенового антитіла в моделі аутоімунного артриту СІА в порівнянні з контрольною групою, а також знижувало утворення пануса в гістопатологічному тестуванні. Описані вище результати в моделі артриту на гризунах дозволяють передбачити, що сполука згідно з даним винаходом може забезпечувати клінічні ефекти у пацієнтів з ревматоїдним артритом.

Крім того, сполука згідно з даним винаходом значно знижувала секрецію інтерлейкіну-6 (IL-6) і TNF- $\alpha$  в мононуклеарних клітинах периферичної крові людини (PBMC) і спленоцитах мишей, в надлишку секретованого Т-лімфоцитами, В-лімфоцитами, Cytes і макрофагами після їх обробки форбол-12-міристат-13-ацетатом (РМА), фітогемаглютиніном (РНА), лономіцином і іншими стимулюючими лімфоцити речовинами в порівнянні з контрольною групою. Це показує, що сполука згідно з даним винаходом інгібує активацію лімфоцитів.

Таблиця 19

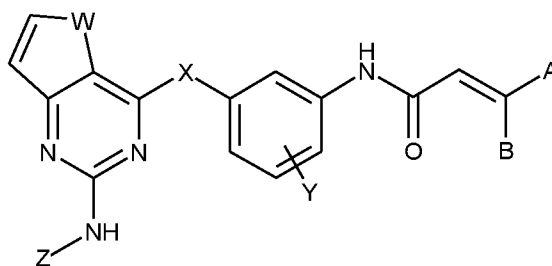
Оцінка по шкалі клінічних показників артриту

Бал	Опис
0	Відсутність набряку і запальної гіперемії лап, кісточок і гомілковостопних суглобів
1	Запальна гіперемія і помірний набряк кісточок або гомілковостопних суглобів
2	Запальна гіперемія і помірний набряк, як правило, від гомілковостопних суглобів до кісточок
3	Запальна гіперемія і набряк від гомілковостопних суглобів до суглобів пальців стопи
4	Важкий набряк або спастична тетраплегія у всіх суглобах, лапах і пальцях стоп

Хоч даний винахід був описаний, посилаючись на вказані вище конкретні варіанти здійснення, потрібно розуміти, що фахівці в даній галузі техніки можуть внести в даний винахід різні модифікації і зміни, які також входять в обсяг даного винаходу, визначений прикладеною формулою винаходу.

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль:

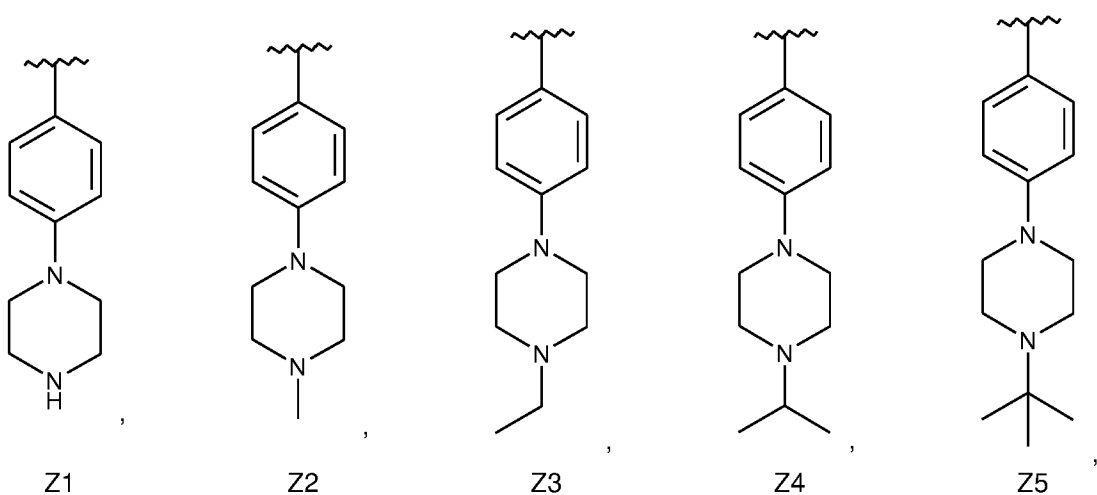


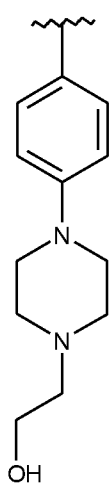
(I)

де  
 W являє собою S;  
 X являє собою O, NH, S, SO або SO<sub>2</sub>;  
 Y являє собою атом водню, атом галогену, C<sub>1-6</sub>алкіл або C<sub>1-6</sub>алкокси;  
 кожний з A і B незалежно являє собою атом водню, атом галогену або ді(C<sub>1-6</sub>алкіл)амінометил;

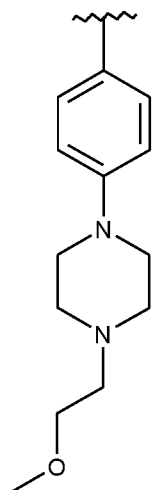
Z являє собою арил або гетероарил, що містить один або декілька замісників, вибраних з групи, що складається з атома водню, атома галогену, гідрокси, нітро, ціано, C<sub>1-6</sub>алкілу, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>алкілкарбонілу, C<sub>1-6</sub>алкоксикарбонілу, ді(C<sub>1-6</sub>алкіл)аміноC<sub>2-6</sub>алкоксикарбонілу, аміно, C<sub>1-6</sub>алкіламіно, ді(C<sub>1-6</sub>алкіл)аміно, карбамоїлу, C<sub>1-6</sub>алкілкарбамоїлу, ді(C<sub>1-6</sub>алкіл)карбамоїлу, ді(C<sub>1-6</sub>алкіл)аміноC<sub>2-6</sub>алкілкарбамоїлу, сульфаміноїлу, C<sub>1-6</sub>алкілсульфаміноїлу, ді(C<sub>1-6</sub>алкіл)сульфаміноїлу, ді(C<sub>1-6</sub>алкіл)аміноC<sub>2-6</sub>алкілсульфаміноїлу, C<sub>1-6</sub>алкілсульфонілу, C<sub>1-6</sub>алкілсульфінілу, ді(C<sub>1-6</sub>алкіл)фосфонілу, гідроксіC<sub>1-6</sub>алкілу, гідроксикарбонілC<sub>1-6</sub>алкілу, C<sub>1-6</sub>алкоксіC<sub>1-6</sub>алкілу, C<sub>1-6</sub>алкілсульфонілC<sub>1-6</sub>алкілу, C<sub>1-6</sub>алкілсульфінілC<sub>1-6</sub>алкілу, ді(C<sub>1-6</sub>алкіл)фосфонілуC<sub>1-6</sub>алкілу, гідроксіC<sub>2-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>алкоксіC<sub>2-6</sub>алкокси, аміноC<sub>1-6</sub>алкілу, C<sub>1-</sub>

- 6алкіламіноC<sub>1-6</sub>алкілу, ді(C<sub>1-6</sub>алкіл)аміноC<sub>1-6</sub>алкілу, ді(C<sub>1-6</sub>алкіл)аміноацетилу, аміноC<sub>2-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>алкіламіноC<sub>2-6</sub>алкокси, ді(C<sub>1-6</sub>алкіл)аміноC<sub>2-6</sub>алкокси, гідроксіC<sub>2-6</sub>алкіламіно, C<sub>1-6</sub>алкоксіC<sub>2-6</sub>алкіламіно, аміноC<sub>2-6</sub>алкіламіно, C<sub>1-6</sub>алкіламіноC<sub>2-6</sub>алкіламіно, ді(C<sub>1-6</sub>алкіл)аміноC<sub>2-6</sub>алкіламіно, гетероарилу, гетероциклу, гетероциклічного окси, гетероциклічного тіо, гетероциклічного
- 5 сульфінілу, гетероциклічного сульфонілу, гетероциклічного сульфоамілу, гетероциклічного C<sub>1-6</sub>алкілу, гетероциклічного C<sub>1-6</sub>алкокси, гетероциклічного аміно, гетероциклічного C<sub>1-6</sub>алкіламіно, гетероциклічного аміноC<sub>1-6</sub>алкілу, гетероциклічного карбонілу, гетероциклічного C<sub>1-6</sub>алкілкарбонілу, гетероциклічного карбонілC<sub>1-6</sub>алкілу, гетероциклічного C<sub>1-6</sub>алкілтіо, гетероциклічного C<sub>1-6</sub>алкілсульфінілу, гетероциклічного C<sub>1-6</sub>алкілсульфонілу, гетероциклічного
- 10 амінокарбонілу, гетероциклічного C<sub>1-6</sub>алкіламінокарбонілу, гетероциклічного амінокарбонілC<sub>1-6</sub>алкілу, гетероциклічного карбоксамідо і гетероциклічного C<sub>1-6</sub>алкілкарбоксамідо;  
арил належить до C<sub>6-12</sub>циклічного або біциклічного ароматичного кільця;  
кожний з гетероарилів незалежно належить до 5-12-членного циклічного або біциклічного ароматичного гетерокільця, що містить один або декілька N, O або S;
- 15 кожний з гетероциклів незалежно належить до насиченого або частково ненасиченого 3-12-членного циклічного або біциклічного гетерокільця, що містить один або декілька N, O, S, SO або SO<sub>2</sub>, в якому атом вуглецю, що утворює гетероцикл, необов'язково містить один або декілька замісників, вибраних з групи, що складається з C<sub>1-6</sub>алкілу, гідрокси, гідроксіC<sub>1-6</sub>алкілу, гідроксикарбонілу, C<sub>1-6</sub>алкокси, аміно, C<sub>1-6</sub>алкіламіно, ді(C<sub>1-6</sub>алкіл)аміно, ді(C<sub>1-6</sub>алкіл)аміноC<sub>1-6</sub>алкілу, ді(C<sub>1-6</sub>алкіл)амінокарбонілу, гетероциклу, гетероциклічного C<sub>1-6</sub>алкілу і гетероарилу, і в
- 20 якому, за умови, що гетероцикл необов'язково включає атом азоту, атом азоту необов'язково містить замісник, вибраний з групи, що складається з атома водню, C<sub>1-6</sub>алкілу, моногалогенC<sub>1-6</sub>алкілу, дигалогенC<sub>1-6</sub>алкілу, тригалогенC<sub>1-6</sub>алкілу, C<sub>3-6</sub>циклоалкілу, гідроксіC<sub>2-6</sub>алкілу, C<sub>1-6</sub>алкоксіC<sub>2-6</sub>алкілу, C<sub>1-6</sub>алкілкарбонілу, гідроксіC<sub>1-6</sub>алкілкарбонілу, C<sub>1-6</sub>алкоксикарбонілу, карбамоїлу, C<sub>1-6</sub>алкілкарбамоїлу, ді(C<sub>1-6</sub>алкіл)карбамоїлу, сульфоамілу, C<sub>1-6</sub>алкілсульфоамілу, ді(C<sub>1-6</sub>алкіл)сульфоамілу, C<sub>1-6</sub>алкілсульфонілу, аміноC<sub>2-6</sub>алкілу, C<sub>1-6</sub>алкіламіноC<sub>2-6</sub>алкілу, ді(C<sub>1-6</sub>алкіл)аміноC<sub>2-6</sub>алкілу, ді(C<sub>1-6</sub>алкіл)аміноC<sub>1-6</sub>алкілкарбонілу, гетероциклу, гетероциклічного окси, гетероциклічного тіо, гетероциклічного сульфінілу, гетероциклічного сульфонілу, гетероциклічного C<sub>1-6</sub>алкілу, гетероциклічного карбонілу, гетероциклічного C<sub>1-6</sub>алкілкарбонілу, гетероциклічного C<sub>1-6</sub>алкілсульфінілу і гетероциклічного C<sub>1-6</sub>алкілсульфонілу (причому, якщо атом азоту утворює третинний амін, то він необов'язково знаходиться в формі N-оксиду); і
- 25 необов'язково, C<sub>1-6</sub>алкіл є частково ненасиченим або містить C<sub>3-6</sub>циклоалкільний фрагмент, а атом вуглецю в гетероциклі знаходиться в карбонільній формі.
- 30 2. Сполука за п. 1, де Z вибирають з групи, що складається з формул Z1-Z203:
- 35

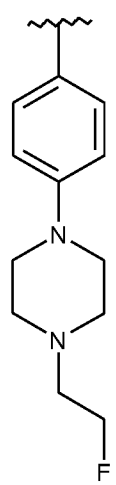




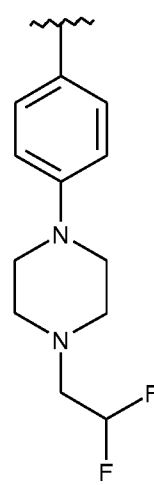
Z6



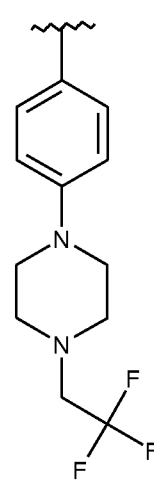
Z7



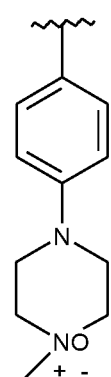
Z8



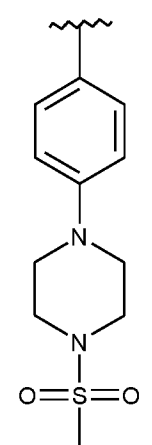
Z9



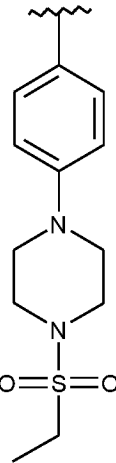
Z10



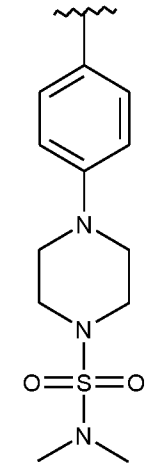
Z11



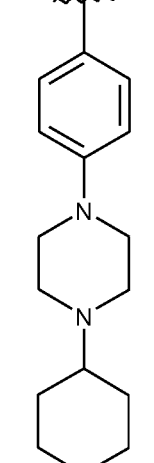
Z12



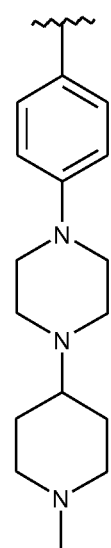
Z13



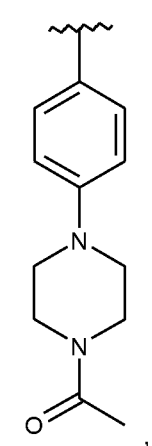
Z14



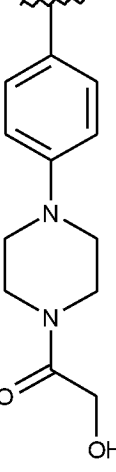
Z15



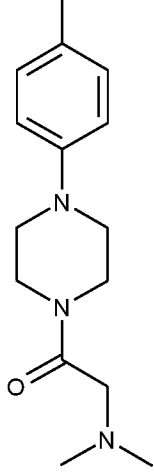
Z16



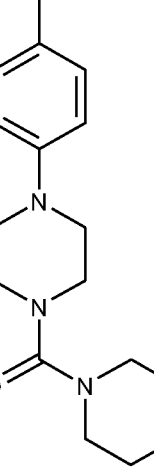
Z17



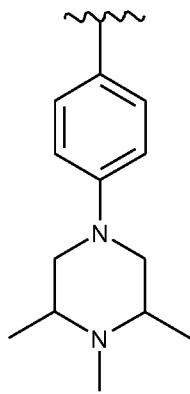
Z18



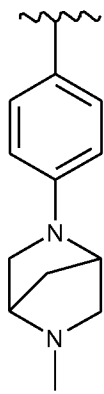
Z19



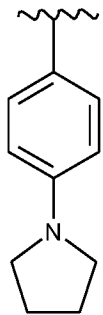
Z20



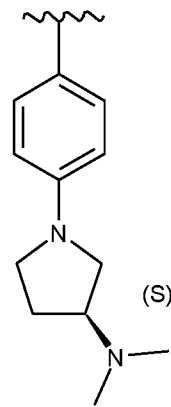
Z21



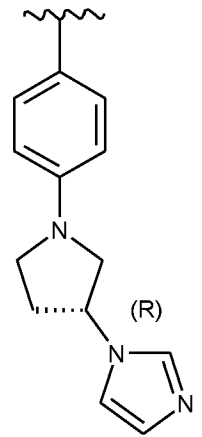
Z22



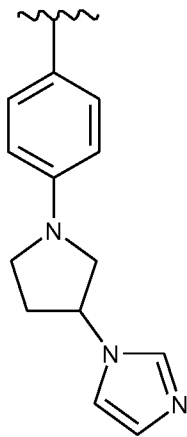
Z23



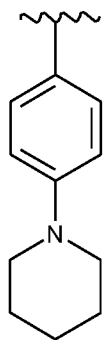
Z24



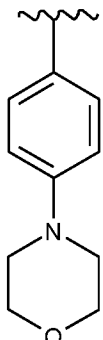
Z25



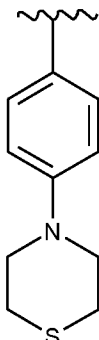
Z26



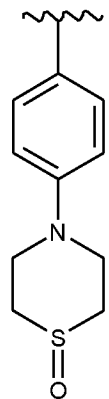
Z27



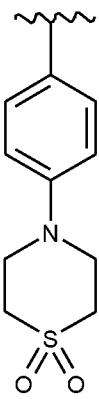
Z28



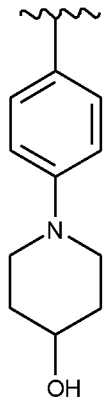
Z29



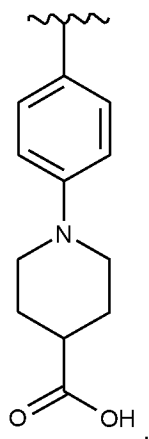
Z30



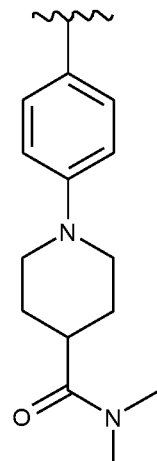
Z31



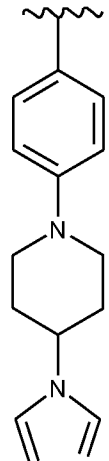
Z32



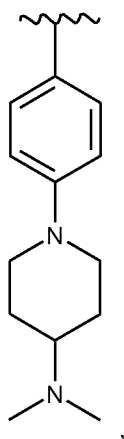
Z33



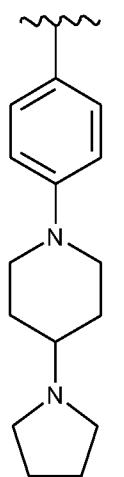
Z34



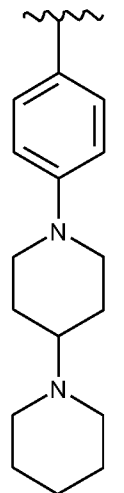
Z35



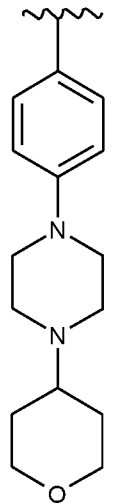
Z36



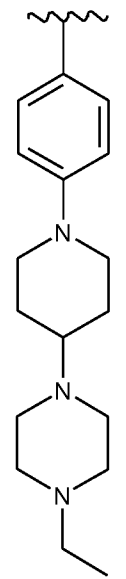
Z37



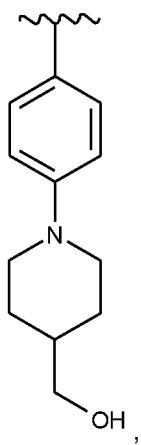
Z38



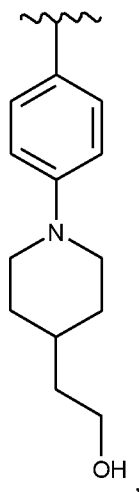
Z39



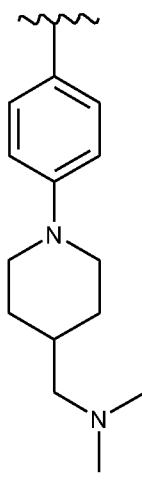
Z40



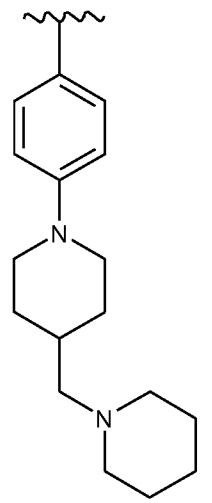
Z41



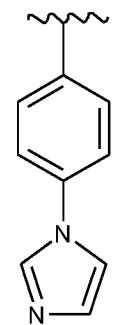
Z42



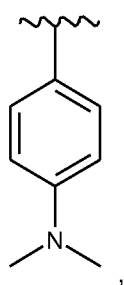
Z43



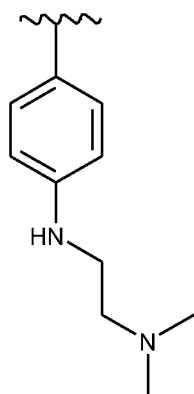
Z44



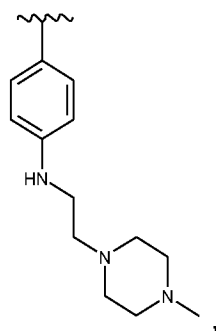
Z45



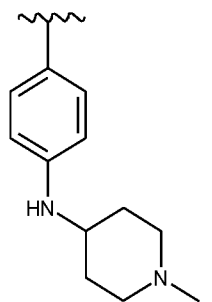
Z46



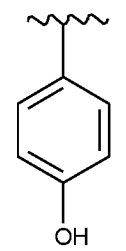
Z47



Z48

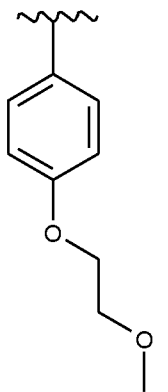


Z49

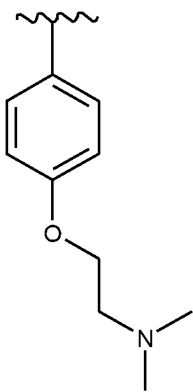


Z50

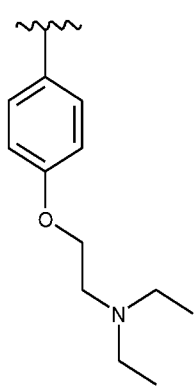




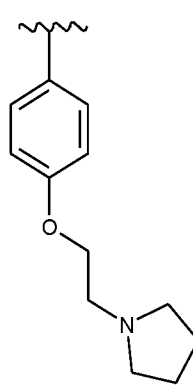
Z51



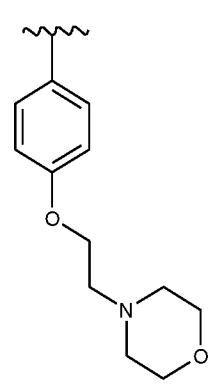
Z52



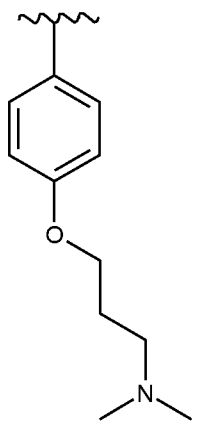
Z53



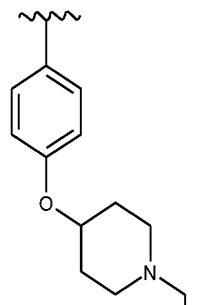
Z54



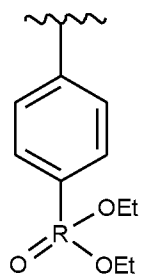
Z55



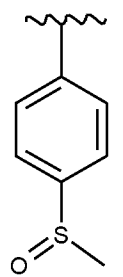
Z56



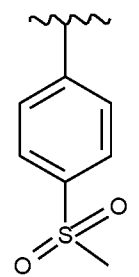
Z57



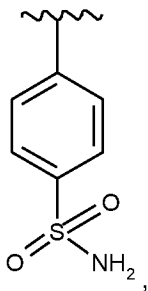
Z58



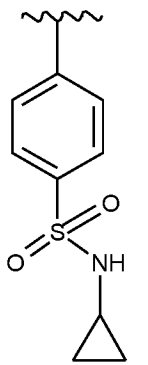
Z59



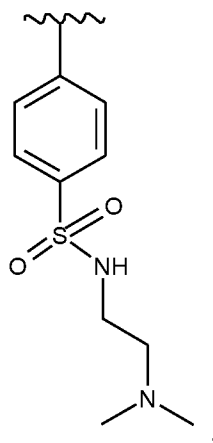
Z60



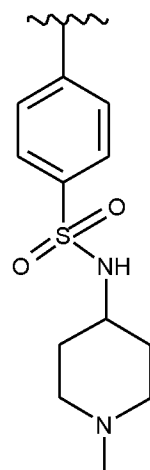
Z61



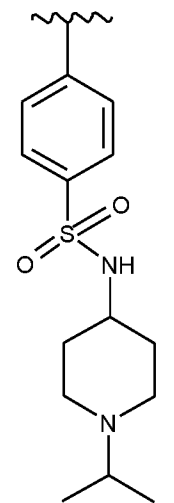
Z62



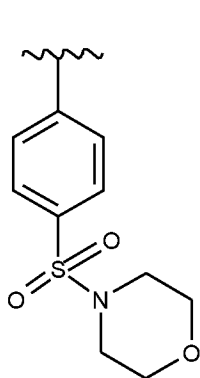
Z63



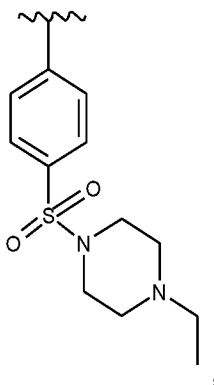
Z64



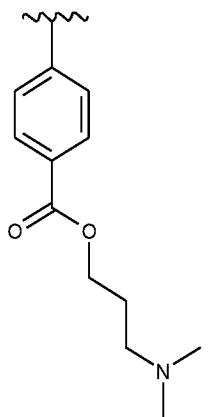
Z65



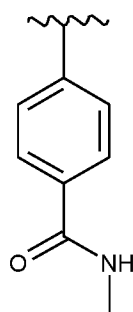
Z66



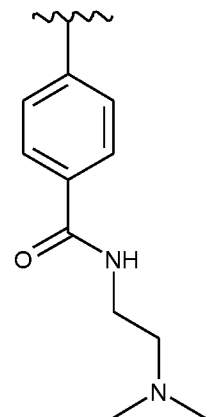
Z67



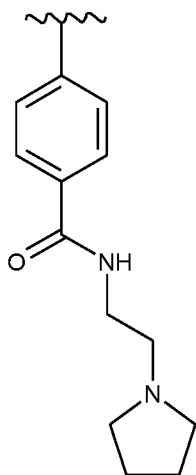
Z68



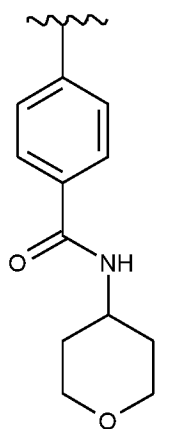
Z69



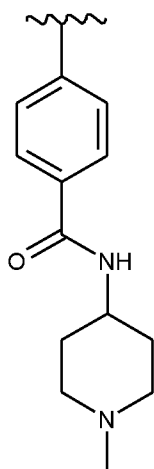
Z70



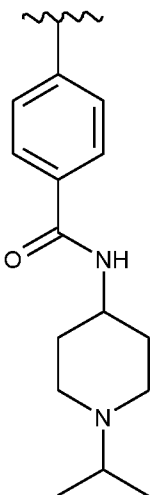
Z71



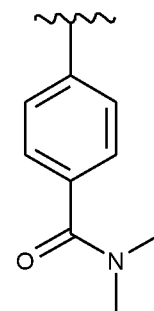
Z72



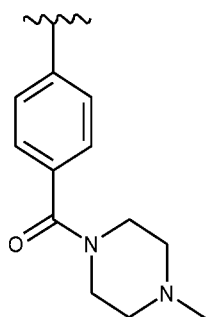
Z73



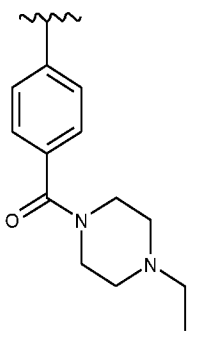
Z74



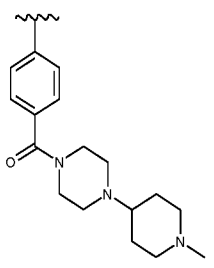
Z75



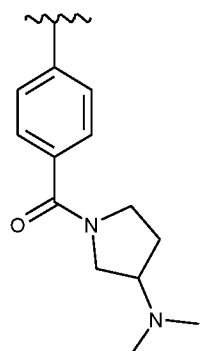
Z76



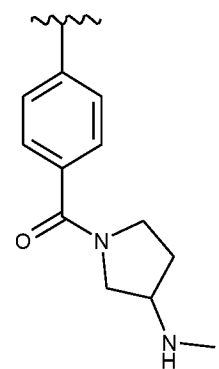
Z77



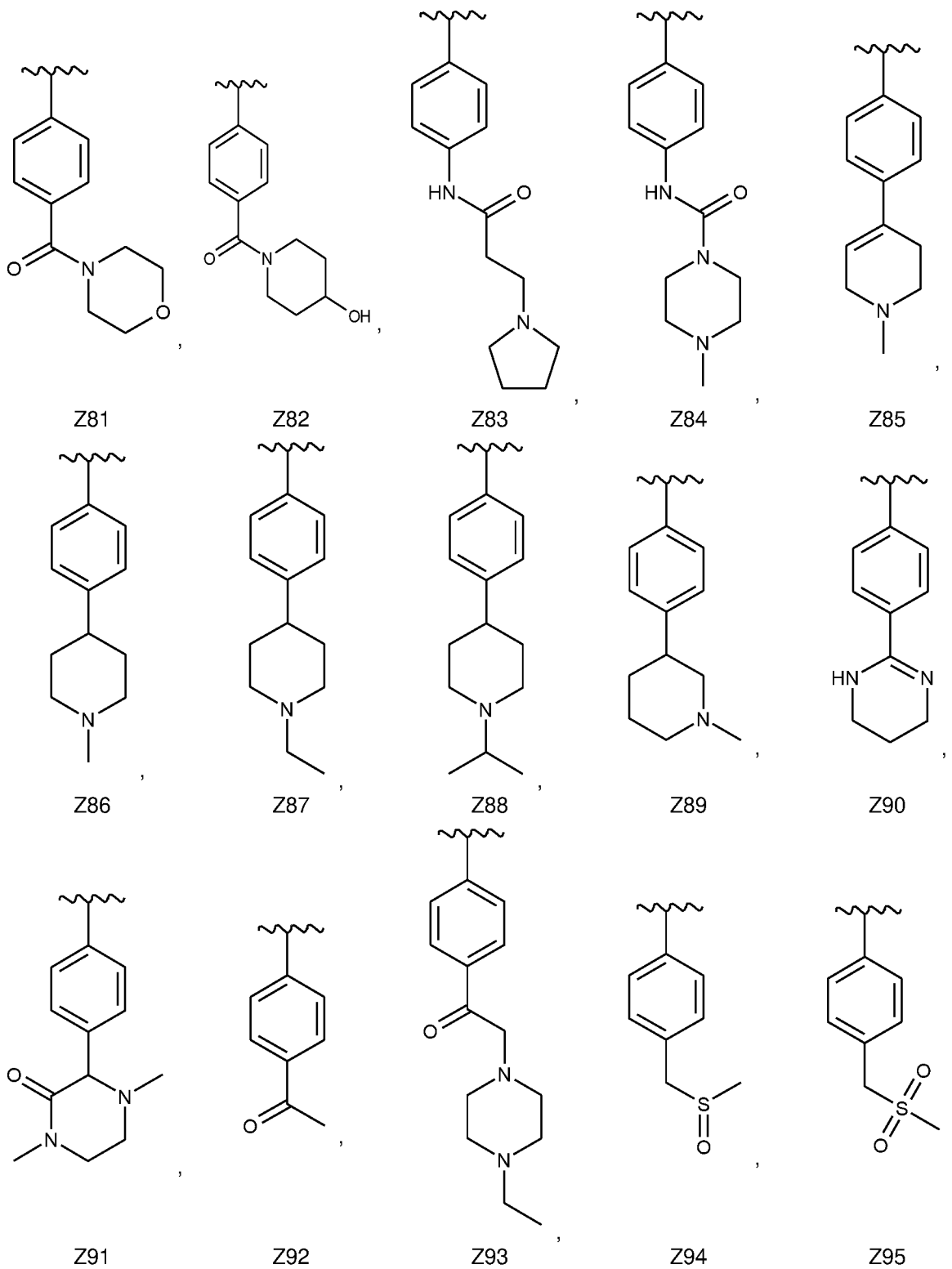
Z78

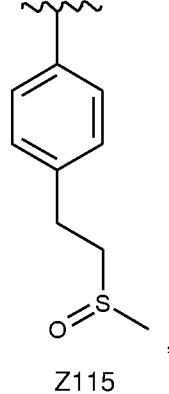
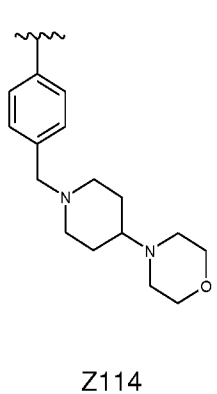
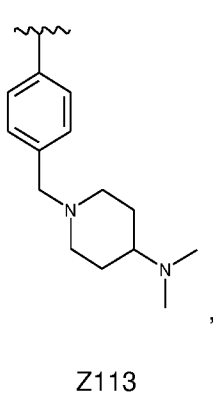
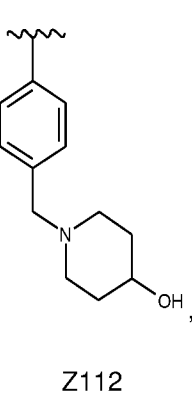
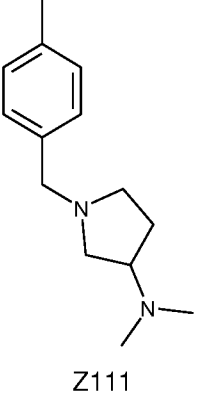
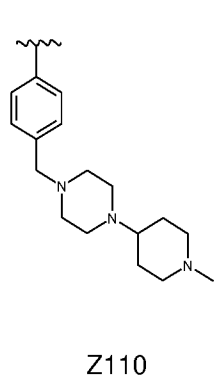
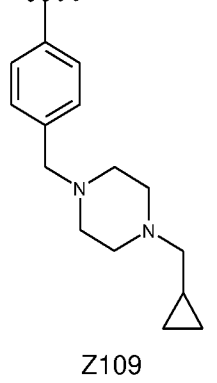
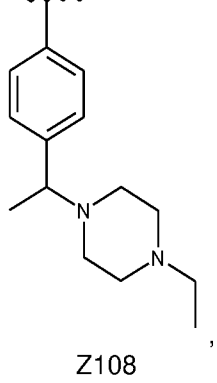
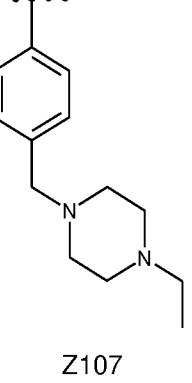
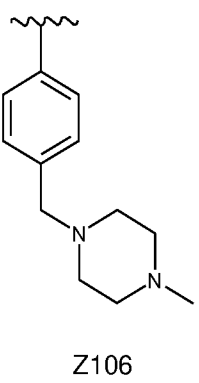
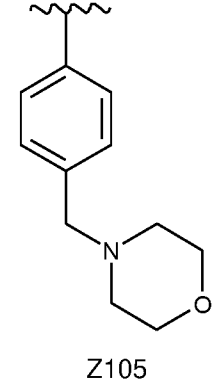
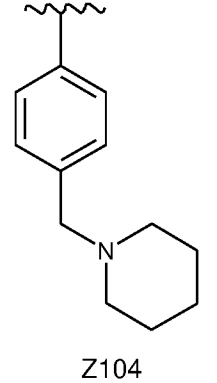
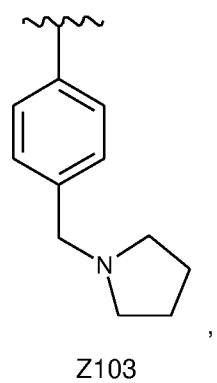
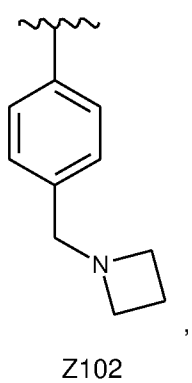
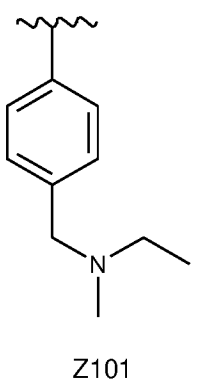
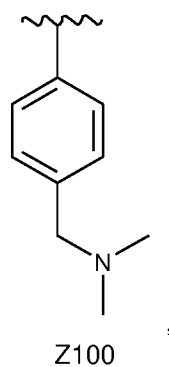
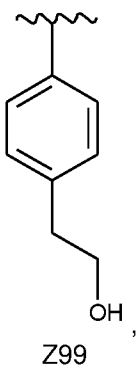
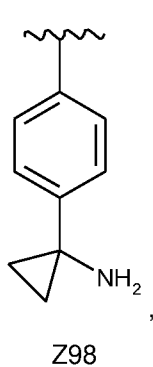
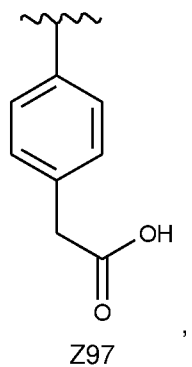
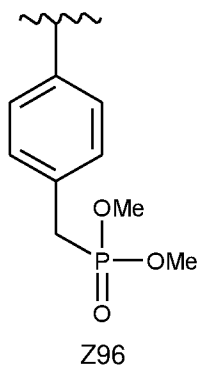


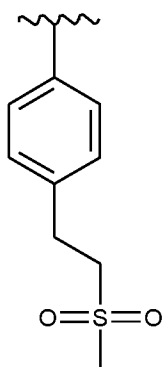
Z79



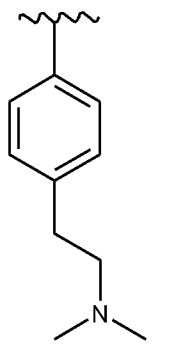
Z80



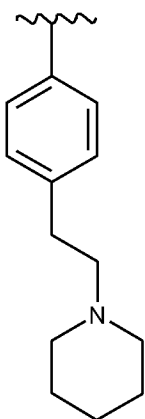




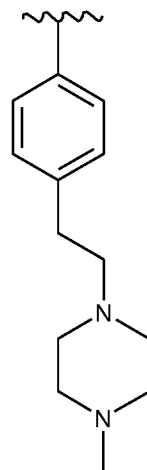
Z116



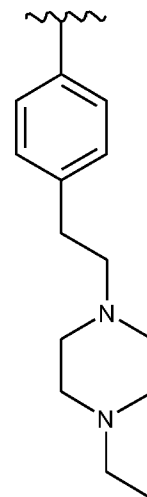
Z117



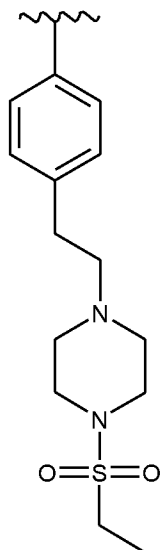
Z118



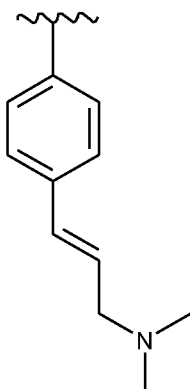
Z119



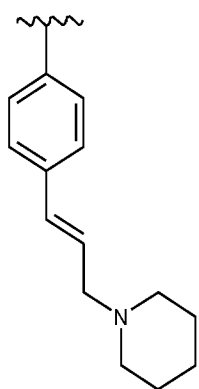
Z120



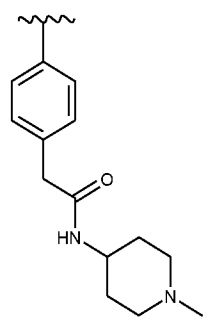
Z121



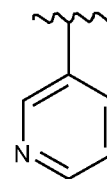
Z122



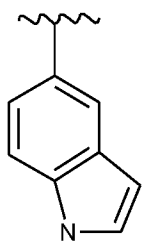
Z123



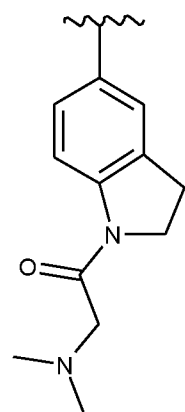
Z124



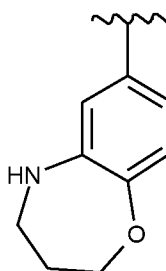
Z125



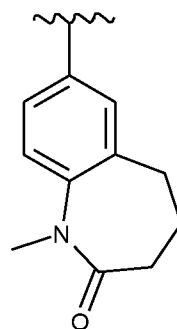
Z126



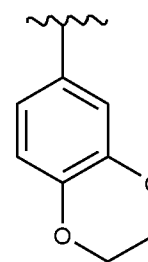
Z127



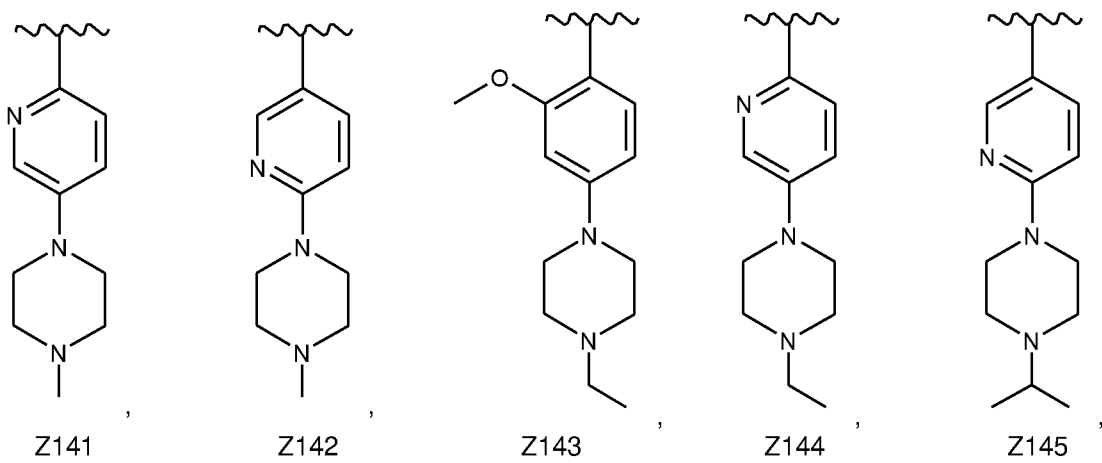
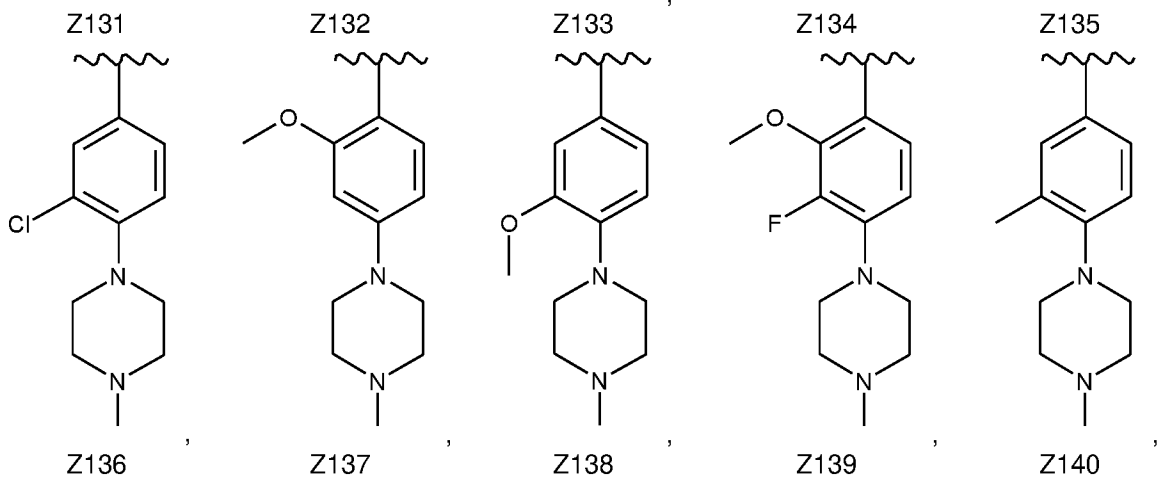
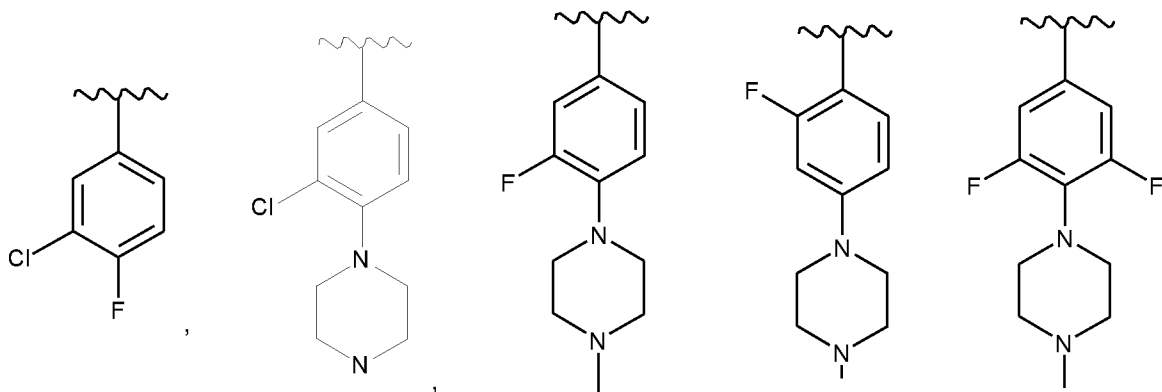
Z128

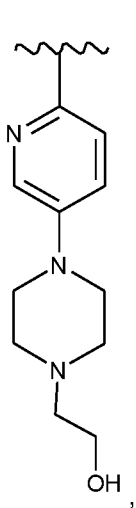


Z129

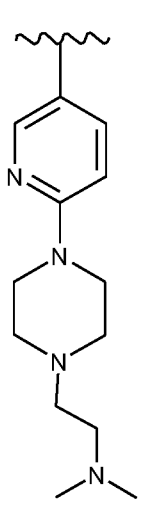


Z130

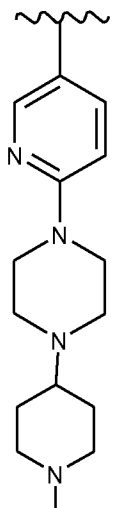




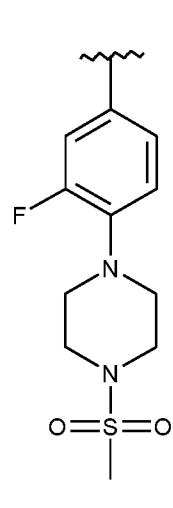
Z146



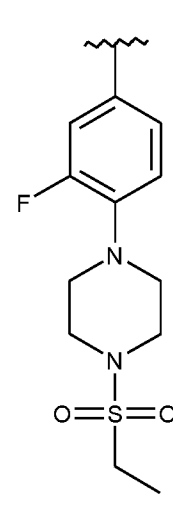
Z147



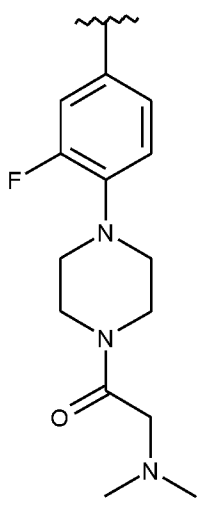
Z148



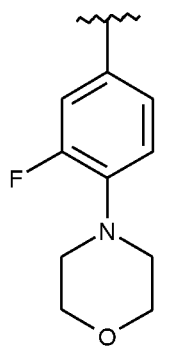
Z149



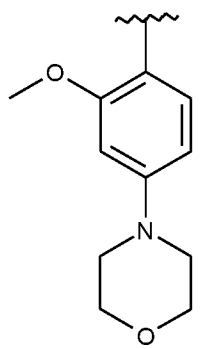
Z150



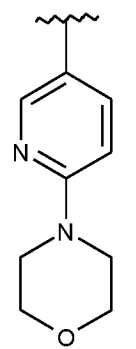
Z151



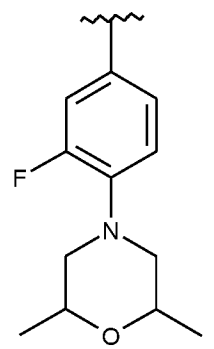
Z152



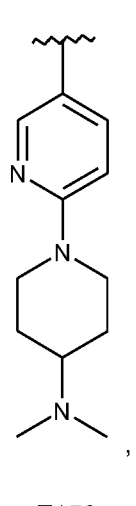
Z153



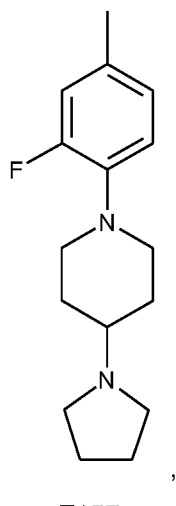
Z154



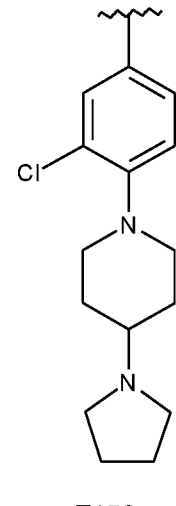
Z155



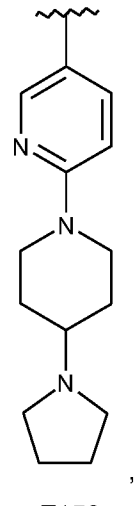
Z156



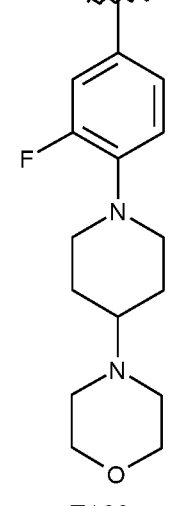
Z157



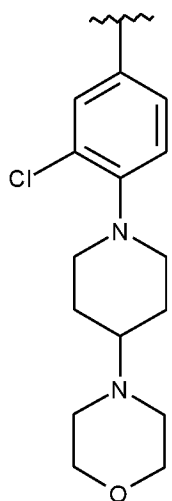
Z158



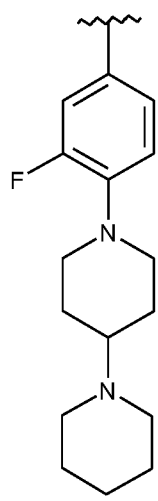
Z159



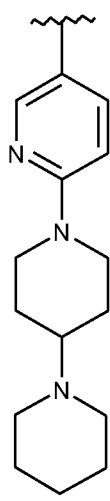
Z160



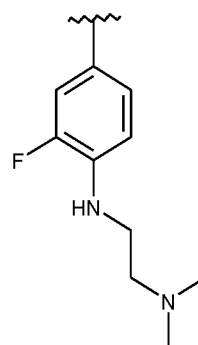
Z161



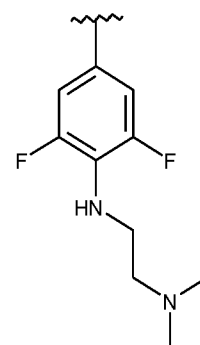
Z162



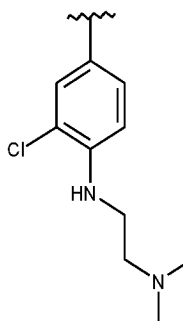
Z163



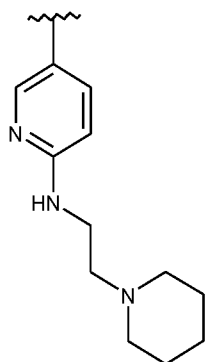
Z164



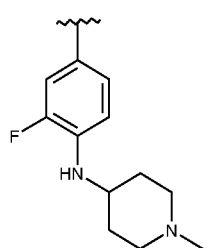
Z165



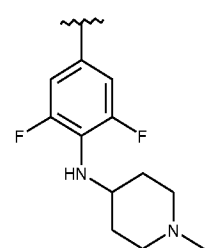
Z166



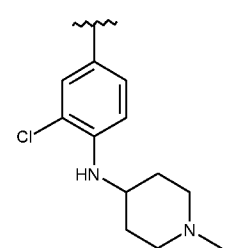
Z167



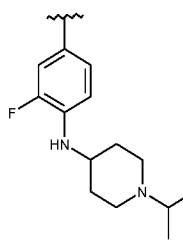
Z168



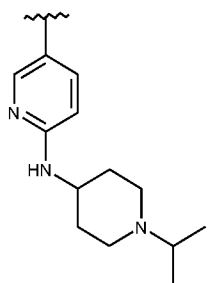
Z169



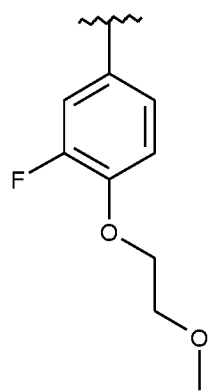
Z170



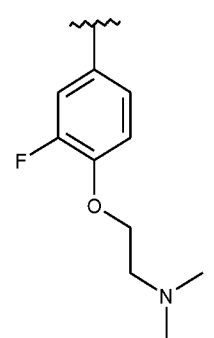
Z171



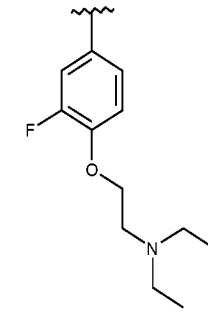
Z172



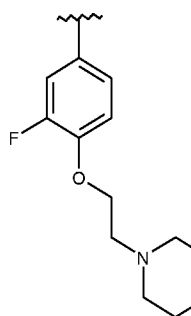
Z173



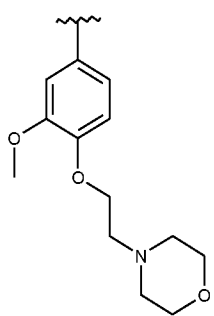
Z174



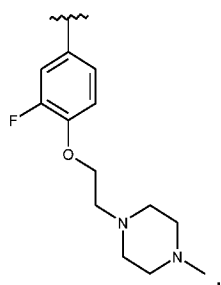
Z175



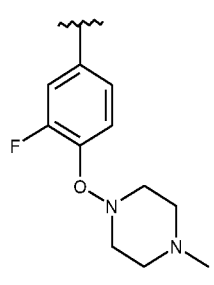
Z176



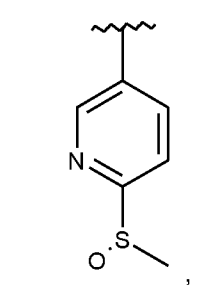
Z177



Z178

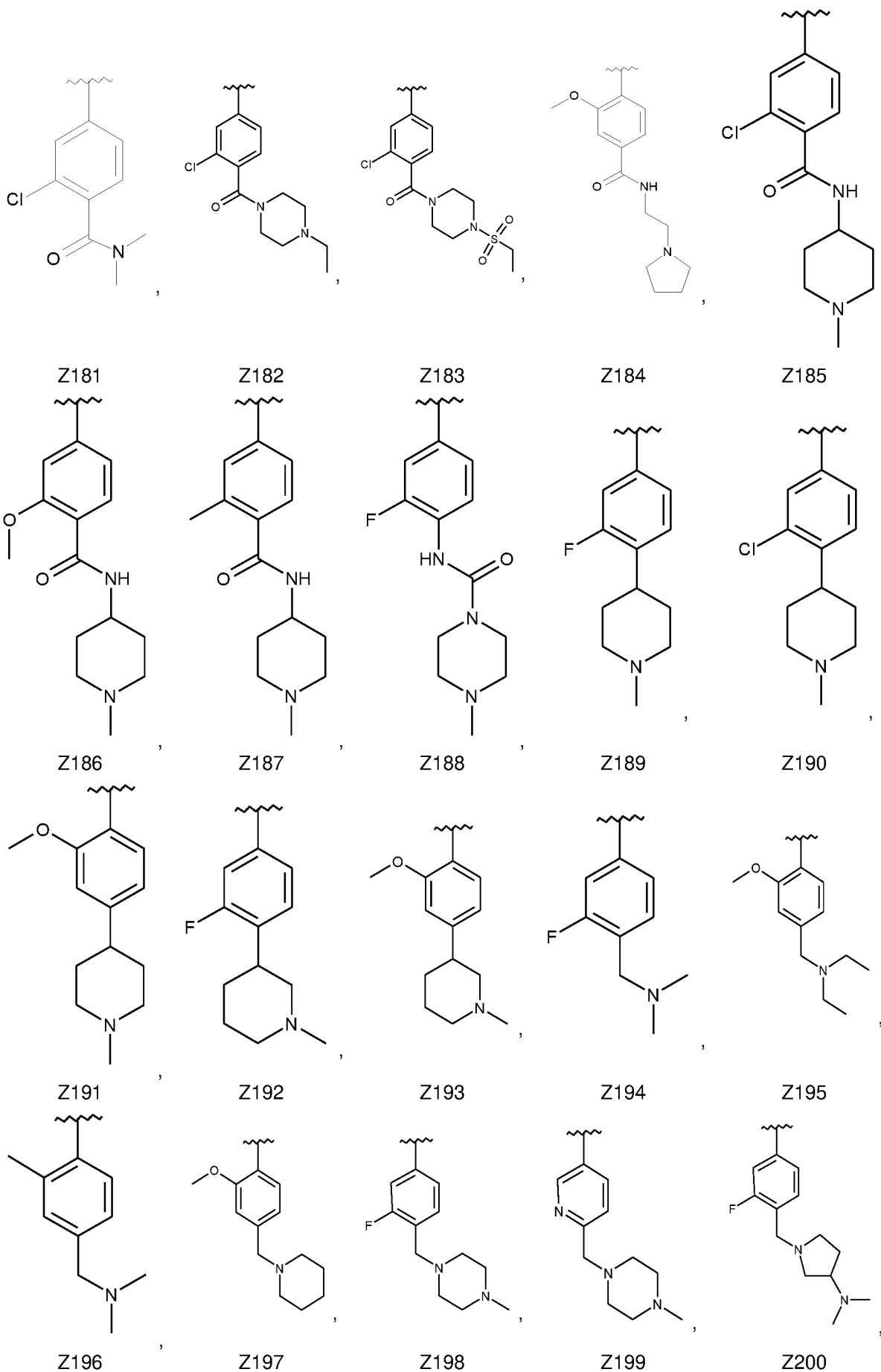


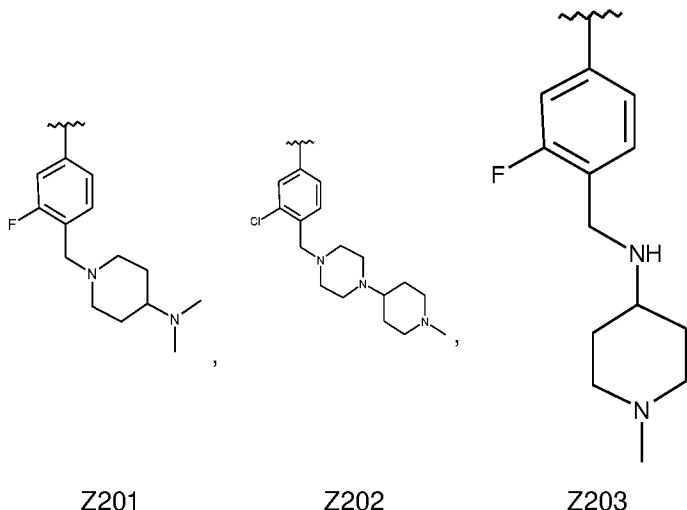
Z179



Z180







3. Сполука за п. 1, де сполуку формули (I) вибирають з групи, що складається з:
- 5 N-(3-(2-(2-метокси-4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- N-(3-(2-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- N-(3-(2-(4-(4-трет-бутилпіперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- 10 N-(3-(2-(4-(4-(2-фторетил)піперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- N-(3-(2-(4-(4-(2,2,2-трифторетил)піперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- 15 N-(3-(2-(4-(4-(2-метоксіетил)піперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- N-(3-(2-(4-(4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- N-(3-(2-(4-(4-гідрокси-4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- 20 N-(3-(2-(4-(3,4,5-триметилпіперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- N-(3-(2-(4-(5-метил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- 25 N-(3-(2-(1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[b]азепін-7-іламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- N-(3-(2-(2-метокси-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- N-(3-(2-(2-метокси-4-(1-метилпіперидин-3-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- 30 N-(3-(2-(3-фтор-4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- діетил(4-((4-(3-акриламідифеноксі)тієно[3,2-d]піримідин-2-іл)аміно)феніл)фосфонату;
- N-(3-(2-(4-[1,4]біпіперидиніл-1'-іл-3-фторфеніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- 35 N-(3-(2-((3-хлор-4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- N-(3-(2-(4-(1-метилпіперидин-4-іламіно)-3-хлорфеніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- N-(3-(2-(2-фтор-4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- 40 N-(3-(2-(3-метил-4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;

- 4-((4-(3-акриламідофенокс)тієно[3,2-d]піримідин-2-іл)аміно)-2-метил-N-(1-метилпіперидин-4-іл)бензаміду;  
 N-(4-метил-3-(2-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламідү;
- 5 N-(4-фтор-3-(2-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламідү;  
 N-(4-метокси-3-(2-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламідү;
- 10 N-(3-(2-(5-(4-метилпіперазин-1-іл)піридин-2-іламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламідү;  
 (4-(4-(3-акрилоїламінофенокс)тієно[3,2-d]піримідин-2-іламіно)феніл)амідү 4-метилпіперазин-1-карбонової кислоти;  
 N-(4-(4-(3-акриламідофенокс)тієно[3,2-d]піримідин-2-іл)аміно)-2-фторфеніл)-4-метилпіперазин-1-карбоксамідү;
- 15 N-(3-(2-(4-(4-етилпіперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламідү;  
 N-(3-(2-(4-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламідү;  
 N-(3-(2-(4-(4-(2,2-дифторетил)піперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламідү;
- 20 N-(3-(2-(4-імідазол-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламідү;  
 N-(3-(2-(4-(піперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламідү;  
 N-(3-(2-(4-(4-(2-диметиламіноацетил)піперазин-1-іл)-3-фторфеніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламідү;
- 25 N-(3-(2-(3-хлор-4-(піперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламідү;  
 N-(3-(2-(4-(4-(метилсульфоніл)піперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламідү;  
 N-(3-(2-(4-(4-ацетилпіперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламідү;
- 30 N-(3-(2-(4-(4-(морфолін-4-карбоніл)піперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламідү;  
 N-(3-(2-(4-(1,4-диметил-3-оксопіперазин-2-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламідү;
- 35 N-(3-(2-(4-(морфолінофеніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламідү;  
 N-(3-((2-((4-((2-диметиламіно)етил)аміно)феніл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іл)окси)феніл)акриламідү;  
 N-(3-((2-((4-((2-метилпіперазин-1-іл)етил)аміно)феніл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іл)окси)феніл)акриламідү;
- 40 N-(3-(2-(4-(4-тіоморфолін)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламідү;  
 N-(3-(2-(4-(1-оксо-1λ<sup>4</sup>-тіоморфолін-4-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламідү;  
 (S)-N-(3-(2-(4-(3-(диметиламіно)піролідин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламідү;
- 45 N-(3-(2-(4-(4-піролідин-1-іл)піперидин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламідү;  
 N-(3-(2-(4-[1,4]біпіперидиніл-1'-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламідү;  
 диметиламіду 1-(4-(4-(3-акрилоїламінофенокс)тієно[3,2-d]піримідин-2-іламіно)феніл)піперидин-4-карбонової кислоти;
- 50 N-(3-(2-(4-(диметиламіно)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламідү;  
 N-(3-(2-(4-(2-гідроксіетил)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламідү;  
 N-(3-(2-(4-(2-диметиламіноетил)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламідү;  
 N-(3-(2-(3-хлор-4-фторфеніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламідү;  
 N-(3-(2-(4-гідроксифеніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламідү;
- 55 N-(3-((2-((4-ацетилфеніл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іл)окси)феніл)акриламідү;  
 N-(3-((2-((4-(1,4,5,6-тетрагідропіримідин-2-іл)феніл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іл)оксо)феніл)акриламідү;  
 N-(3-(2-(3-фтор-2-метокси-4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламідү;



- N-(3-(2-(4-((1-метилпіперидин-4-іламіно)метил)-3-фторфеніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- N-(3-(2-(4-диметиламінометил-2-метилфеніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- 5 N-(3-(2-(4-((4-(циклопропілметил)піперазин-1-іл)метил)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- N-(3-(2-(4-((4-(1-метилпіперидин-4-іл)піперазин-1-іл)метил)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- 10 N-(3-(2-(4-метансульфонілметилфеніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- N-(3-(2-(4-(2-метансульфонілетил)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- N-(3-(2-(3-хлор-4-(4-(1-метилпіперидин-4-іл)піперазин-1-іл)метил)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- 15 N-(3-(2-(4-(4-(1-метилпіперидин-4-іл)піперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- N-(3-(2-(4-(4-циклогексилпіперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- N-(3-(2-(5-(4-етилпіперазин-1-іл)піридин-2-іламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- 20 N-(3-(2-(5-(4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-іл)піридин-2-іламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- N-(3-(2-(4-(1-(4-етилпіперазин-1-іл)етил)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- N-(3-(2-(4-(4-етилпіперазин-1-карбоніл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- 25 N-(3-(2-(4-(4-(2-гідроксіацетил)піперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- N-(3-(2-(4-(4-(2-диметиламіноацетил)піперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- 30 2-(4-((4-(3-акриламідифеноксид)тієно[3,2-d]піримідин-2-іл)аміно)феніл)оцтової кислоти;
- N-(3-(2-((4-(метилсульфоніл)феніл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іл)окси)феніл)акриламід;
- N-(3-(2-((4-(метилсульфоніл)феніл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іл)окси)феніл)акриламід;
- 4-((4-(3-акриламідифеноксид)тієно[3,2-d]піримідин-2-іл)аміно)-N-метилбензамід;
- 4-((4-(3-акриламідифеноксид)тієно[3,2-d]піримідин-2-іл)аміно)-N,N-диметилбензамід;
- 35 N-(3-(2-((4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- N-(3-(2-((4-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)феніл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іл)окси)феніл)акриламід;
- N-(3-(2-(4-(4-(1-метилпіперидин-4-іл)піперазин-1-карбоніл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- 40 N-(3-(2-(4-(4-гідроксипіперидин-1-карбоніл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- N-(3-(2-(4-(3-метиламінопіролідин-1-карбоніл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- 45 N-(3-(2-(4-(3-диметиламінопіролідин-1-карбоніл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- 4-(4-(3-акрилоїламінофеноксид)тієно[3,2-d]піримідин-2-іламіно)-N-(2-диметиламіноетил)бензамід;
- N-(3-(2-(3-хлор-4-(4-етилпіперазин-1-карбоніл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- 50 N-(3-(2-((3-хлор-4-((2-(диметиламіно)етил)аміно)феніл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іл)окси)феніл)акриламід;
- 4-(4-(3-акрилоїламінофеноксид)тієно[3,2-d]піримідин-2-іламіно)-2-хлор-N,N-диметилбензамід;
- 55 N-(3-(2-(3-хлор-4-(4-етансульфонілпіперазин-1-карбоніл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- 4-((4-(3-акриламідифеноксид)тієно[3,2-d]піримідин-2-іл)аміно)-2-хлор-N-(1-метилпіперидин-4-іл)бензамід;
- 60 N-(3-(2-(4-(4-етилпіперазин-1-іл)сульфоніл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;

- N-(3-((2-((4-((метилсульфініл)метил)феніл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іл)окси)феніл)акриламід;
- N-(3-((2-((4-(2-(метилсульфініл)етил)феніл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іл)окси)феніл)акриламід;
- 5 N-(3-((2-((4-сульфамоїл)феніл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іл)окси)феніл)акриламід;
- N-(3-((2-((4-(морфоліносульфоніл)феніл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іл)окси)феніл)акриламід;
- N-(3-((2-((4-(N-циклопропілсульфамоїл)феніл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іл)окси)феніл)акриламід;
- 10 N-(3-((2-((4-(N-(2-(диметиламіно)етил)сульфамоїл)феніл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іл)окси)феніл)акриламід;
- N-(3-((2-((4-(N-(1-метилпіперидин-4-іл)сульфамоїл)феніл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іл)окси)феніл)акриламід;
- 15 N-(3-((2-((4-(N-(1-ізопропілпіперидин-4-іл)сульфамоїл)феніл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іл)окси)феніл)акриламід;
- 3-(диметиламіно)пропіл-4-((4-(3-акриламідоксифеноксид)тієно[3,2-d]піримідин-2-іл)аміно)бензоат;
- N-(3-(2-(4-(2-(4-етилпіперазин-1-іл)етил)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- 20 N-(3-(2-(4-(2-піперидин-1-ілетил)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- N-(3-(2-(4-(1,1-діоксо-1λ<sup>6</sup>-тіоморфолін-4-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- N-(3-(2-(4-(2-(4-етилпіперазин-1-іл)ацетил)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- 25 N-(3-(2-(4-(1-етилпіперидин-4-ілокси)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- N-(3-(2-(3-фтор-4-(1-метилпіперидин-4-ілокси)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- N-(3-(2-(4-(2-морфоліноетокси)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- 30 N-(3-(2-(4-(2-метоксіетокси)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- N-(3-((2-((4-(2-(диметиламіно)етокси)феніл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іл)окси)феніл)акриламід;
- N-(3-((2-((4-(2-(діетиламіно)етокси)феніл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іл)окси)феніл)акриламід;
- 35 N-(3-((2-((4-(2-(піролідин-1-іл)етокси)феніл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іл)окси)феніл)акриламід;
- N-(3-((2-((2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-7-іл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іл)окси)феніл)акриламід;
- N-(3-(2-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- 40 N-(3-(2-(3-фтор-4-(2-метоксіетокси)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- N-(3-(2-(4-(2-диметиламіноетокси)-3-фторфеніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- 45 N-(3-(2-(4-(2-діетиламіноетокси)-3-фторфеніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- N-(3-(2-(3-фтор-4-(2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- 50 N-(3-(2-(3-метокси-4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- (E)-4-(диметиламіно)-N-(3-(2-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)бут-2-енамід;
- N-(3-(2-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іламіно)феніл)акриламід;
- 55 N-(3-(2-(4-(4-етилпіперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іламіно)феніл)акриламід;
- N-(3-(2-(4-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іламіно)феніл)акриламід;
- 60 N-(3-(2-(4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іламіно)феніл)акриламід;

- N-(3-(2-(4-(1-метилпіперидин-3-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іламіно)феніл)акриламід;
- N-(3-(2-(4-диметиламінометилфеніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іламіно)феніл)акриламід;
- N-(3-(2-(4-піперидин-1-ілметилфеніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іламіно)феніл)акриламід;
- 5 N-(3-(2-(4-(2-диметиламіноетил)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іламіно)феніл)акриламід;
- N-(3-(2-(4-(2-метилпіперазин-1-іл)етил)феніл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іл)аміно)феніл)акриламід;
- N-(3-(2-(4-(2-диметиламіноетокси)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іламіно)феніл)акриламід;
- 10 N-(3-(2-(4-(3-диметиламінопропокси)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іламіно)феніл)акриламід;
- N-(3-(2-(3-фтор-4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іламіно)феніл)акриламід;
- 15 N-(3-(2-(3-фтор-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іламіно)феніл)акриламід;
- N-(3-(2-(3-фтор-4-(1-метилпіперидин-4-іламіно)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іламіно)феніл)акриламід;
- N-(3-(2-(2-метокси-4-піперидин-1-ілметилфеніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іламіно)феніл)акриламід;
- 20 N-(4-фтор-3-(2-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іламіно)феніл)акриламід;
- N-(4-фтор-3-(2-(3-фтор-4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іламіно)феніл)акриламід;
- 25 N-(3-(2-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілтїо)феніл)акриламід;
- N-(3-(2-(3-фтор-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілсульфаніл)феніл)акриламід;
- N-(3-(2-(3-фтор-4-морфолін-4-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілсульфаніл)феніл)акриламід;
- 30 (E)-4-(диметиламіно)-N-(3-(2-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілтїо)феніл)бут-2-енамід;
- N-(3-(2-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілсульфініл)феніл)акриламід;
- 35 (Z)-3-хлор-N-(3-(2-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- (E)-3-хлор-N-(3-(2-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- N-(3-(2-(4-(4-етилпіперазин-1-іл)-2-метоксифеніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- 40 N-(3-(2-(2-метокси-4-морфолінофеніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- 4-(4-(3-акриламідифенокси)тієно[3,2-d]піримідин-2-іл)аміно)-2-метокси-N-(1-метилпіперидин-4-іл)бензамід;
- N-(3-(2-(4-(піперидин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- N-(3-(2-(4-(піролідин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- 45 1-(4-(4-(3-акриламідифенокси)тієно[3,2-d]піримідин-2-іл)аміно)феніл)піперидин-4-карбонової кислоти;
- N-(3-(2-(4-(4-диметиламінометилпіперидин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- N-(3-(2-(4-(4-піперидин-1-ілметилпіперидин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- 50 N-(3-(2-(4-(1-метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- N-(3-(2-(4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- 55 N-(3-(2-(4-(1-етилпіперидин-4-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- N-(3-(2-(4-(1-ізопропілпіперидин-4-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- N-(3-(2-(4-(1-метилпіперидин-3-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- 60 N-(3-(2-(4-диметиламінометилфеніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;

- N-(3-(2-(3-хлор-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- 4-(4-(3-акриламідофеноксид)тієно[3,2-d]піримідин-2-іламіно)-N-(2-(піролідин-1-іл)етил)бензамід;
- 5 N-(3-((2-((4-(2-((1-метилпіперидин-4-іл)аміно)-2-оксоетил)феніл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іл)окси)феніл)акриламід;
- N-(3-(2-(4-(3-піперидин-1-ілпропеніл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- 10 N-(3-(2-(4-(3-піролідин-1-ілпропіоніламіно)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- 4-((4-(3-акриламідофеноксид)тієно[3,2-d]піримідин-2-іл)аміно)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)бензамід;
- 4-((4-(3-акриламідофеноксид)тієно[3,2-d]піримідин-2-іл)аміно)-N-(1-метилпіперидин-4-іл)бензамід;
- 15 4-((4-(3-акриламідофеноксид)тієно[3,2-d]піримідин-2-іл)аміно)-N-(1-ізопропілпіперидин-4-іл)бензамід;
- 4-(4-(3-акрилоїламінофеноксид)тієно[3,2-d]піримідин-2-іламіно)-3-метокси-N-(2-піролідин-1-іл)етил)бензамід;
- 20 N-(3-(2-(4-(4-(N,N-диметилсульфамойл)піперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- N-(3-(2-(4-(2-(4-(етилсульфоніл)піперазин-1-іл)етил)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- N-(3-(2-(6-(4-метилпіперазин-1-іл)піридин-3-іламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- 25 N-(3-((2-(піридин-3-іламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іл)окси)феніл)акриламід;
- N-(3-((2-((6-морфолінопіридин-3-іл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іл)окси)феніл)акриламід;
- N-(3-((2-((6-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)піридин-3-іл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іл)окси)феніл)акриламід;
- 30 N-(3-((2-((6-(4-(1-метилпіперидин-4-іл)піперазин-1-іл)піридин-3-іл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іл)окси)феніл)акриламід;
- N-(3-((2-((6-(4-(2-(диметиламіно)етил)піперазин-1-іл)піридин-3-іл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іл)окси)феніл)акриламід;
- N-(3-((2-((6-(4-(диметиламіно)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- 35 N-(3-((2-((6-(4-(піролідин-1-іл)піперидин-1-іл)піридин-3-іл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- N-(3-((2-((6-([1,4'-біпіперидин]-1'-іл)піридин-3-іл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- 40 N-(3-((2-((6-((4-метилпіперазин-1-іл)метил)піридин-3-іл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- N-(3-((2-((6-((2-(піперидин-1-іл)етил)аміно)піридин-3-іл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- N-(3-((2-((6-((1-ізопропілпіперидин-4-іл)аміно)піридин-3-іл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- 45 N-(3-((2-((6-(метилсульфоніл)піридин-3-іл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- N-(3-(2-(3-фтор-4-морфолінофеніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- N-(3-((2-((3-фтор-4-((1-метилпіперидин-4-іл)аміно)феніл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- 50 N-(3-((3-фтор-4-((1-ізопропілпіперидин-4-іл)аміно)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- N-(3-(2-(3-фтор-4-(4-(метилсульфоніл)піперазин-1-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- 55 N-(3-(2-(4-(4-(етансульфоніл)піперазин-1-іл)-3-фторфеніл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- N-(3-(2-(4-(2,6-цис-диметилморфоліно)-3-фторфеніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;
- N-(3-(2-(3-фтор-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;



N-(3-(2-(3-фтор-4-(1-метилпіперидин-3-іл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;

N-(3-(2-(3-фтор-4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;

5 N-(3-((2-((4-((2-диметиламіно)етил)аміно)-3-фторфеніл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іл)окси)феніл)акриламід;

N-(3-((2-((3,5-дифтор-4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іл)окси)феніл)акриламід;

10 N-(3-((2-((4-((2-диметиламіно)етил)аміно)-3,5-дифторфеніл)аміно)тієно[3,2-d]піримідин-4-іл)окси)феніл)акриламід;

N-(3-((2-((3,5-дифтор-4-(1-метилпіперидин-4-іл)аміно)феніл)тієно[3,2-d]піримідин-4-іл)окси)феніл)акриламід;

N-(3-(2-(4-(1-аміноциклопропіл)феніламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;

15 N-(3-(2-[1-(2-диметиламіноацетил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іламіно]тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід;

N-(3-(2-(1-метил-1H-індол-5-іламіно)тієно[3,2-d]піримідин-4-ілокси)феніл)акриламід.

4. Застосування сполуки за п. 1 для одержання лікарського засобу для профілактики або лікування раку, пухлин, запальних захворювань, аутоімунних захворювань або імунологічно опосередкованих захворювань.

20 5. Застосування за п. 4, де рак або пухлини індуються тирозинкіназою рецепторів епідермального фактора росту (EGFR) або її мутантною формою.

6. Застосування за п. 4, де рак, пухлини, запальні захворювання, аутоімунні захворювання або імунологічно опосередковані захворювання опосередковуються щонайменше однією кіназою, вибраною з групи, що складається з тирозинкінази Брутона (BTK), Janus-кінази 3 (JAK3), індукованої інтерлейкіном-2 T-клітинної кінази (ITK), кінази лімфоцитів, що знаходяться в спокої (RLK), і тирозинкінази кісткового мозку (BMX).

7. Застосування за п. 4, де рак, пухлини, запальні захворювання, аутоімунні захворювання або імунологічно опосередковані захворювання опосередковуються аномально активованими B-лімфоцитами, T-лімфоцитами або обома.

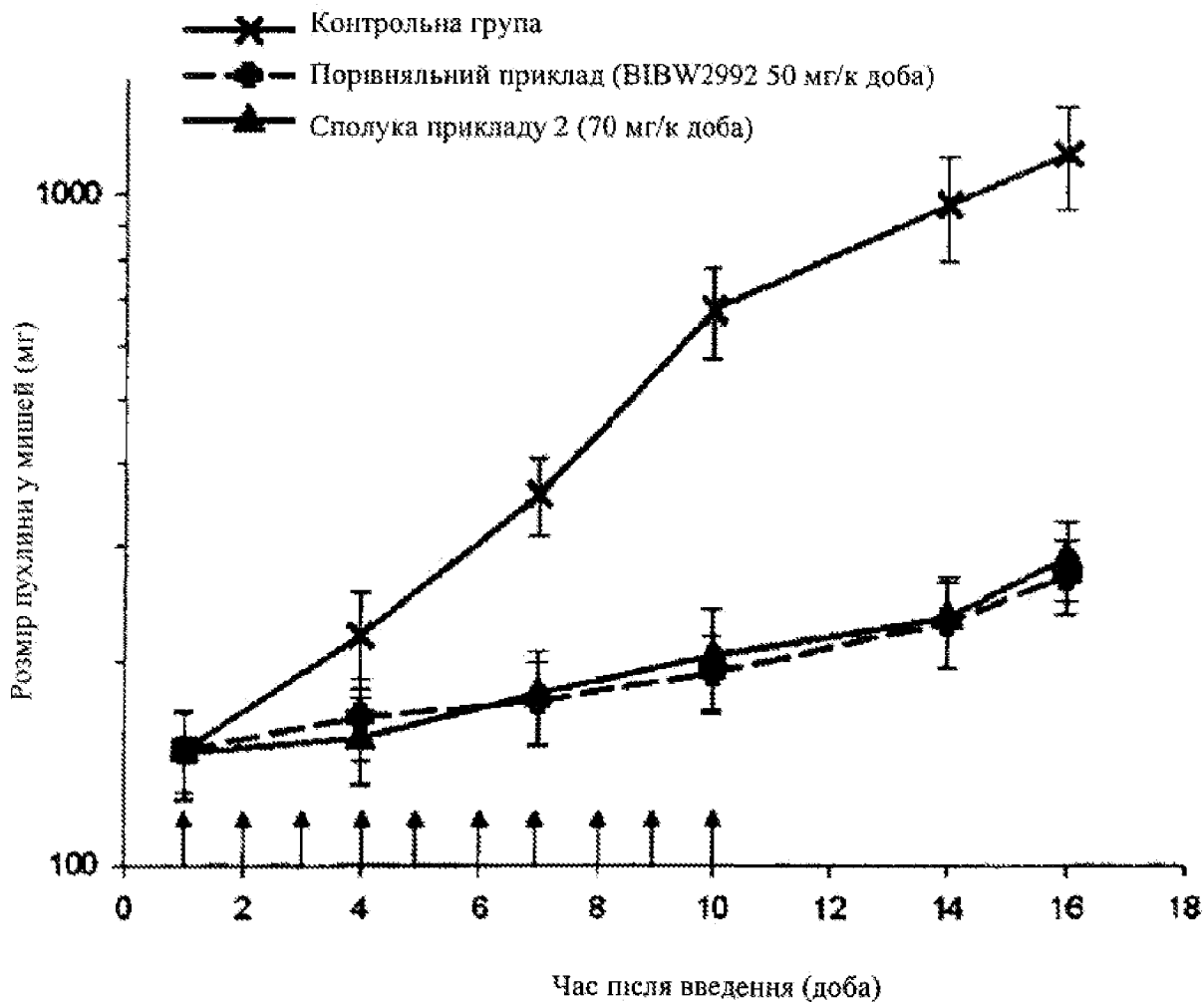
30 8. Застосування за п. 4, де запальні захворювання, аутоімунні захворювання або імунологічно опосередковані захворювання являють собою артрит, ревматоїдний артрит, спондилоартропатію, подагричний артрит, остеоартрит, хворобу Стілла, інші артритичні стани, вовчак, системний червоний вовчак (SLE), пов'язане зі шкірою захворювання, псоріаз, екзему, дерматит, atopічний дерматит, біль, захворювання легень, запалення легень, респіраторний дистрес-синдром у дорослих (ARDS), легеневий саркоїдоз, хронічне легеневе запальне захворювання, хронічну обструктивну хворобу легень (COPD), серцево-судинне захворювання, атеросклероз, інфаркт міокарда, застійну серцеву недостатність, реперфузійне пошкодження серцевого м'язу, запальне захворювання кишечника, хворобу Крона, неспецифічний виразковий коліт, синдром подразненої товстої кишки, бронхіальну астму, синдром Шегрена, аутоімунний тиреоїдит, кропивницю, розсіяний склероз, склеродермію, відторгнення пересаджених органів, гетеротрансплантацію, геморагічну пурпуру (ITP), хворобу Паркінсона, хворобу Альцгеймера, асоційоване з діабетом захворювання, запалення, запалення тазових органів, алергічний риніт, алергічний бронхіт, алергічний синусит, лейкоз, лімфому, B-клітинну лімфому, T-клітинну лімфому, мієлому, гострий лімфоїдний лейкоз (ALL), хронічний лімфоїдний лейкоз (CLL), гострий мієлоїдний лейкоз (AML), хронічний мієлоїдний лейкоз (CMML), волосатоклітинний лейкоз, хворобу Ходжкіна, неходжкінську лімфому, множинну мієлому, мієлодиспластичний синдром (MDS), мієлопроліферативні неоплазми (MPN), дифузну великоклітинну B-клітинну лімфому і фолікулярну лімфому.

9. Застосування за п. 4, де сполуку вводять в поєднанні з протираковим засобом, вибраним з групи, що складається з інгібіторів передачі внутрішньоклітинних сигналів, інгібіторів мітозу, алкілувальних агентів, антиметаболітів, інтеркалюючих протиракових засобів, інгібіторів топоізомерази, імунотерапевтичних засобів, антигормональних засобів і їх суміші.

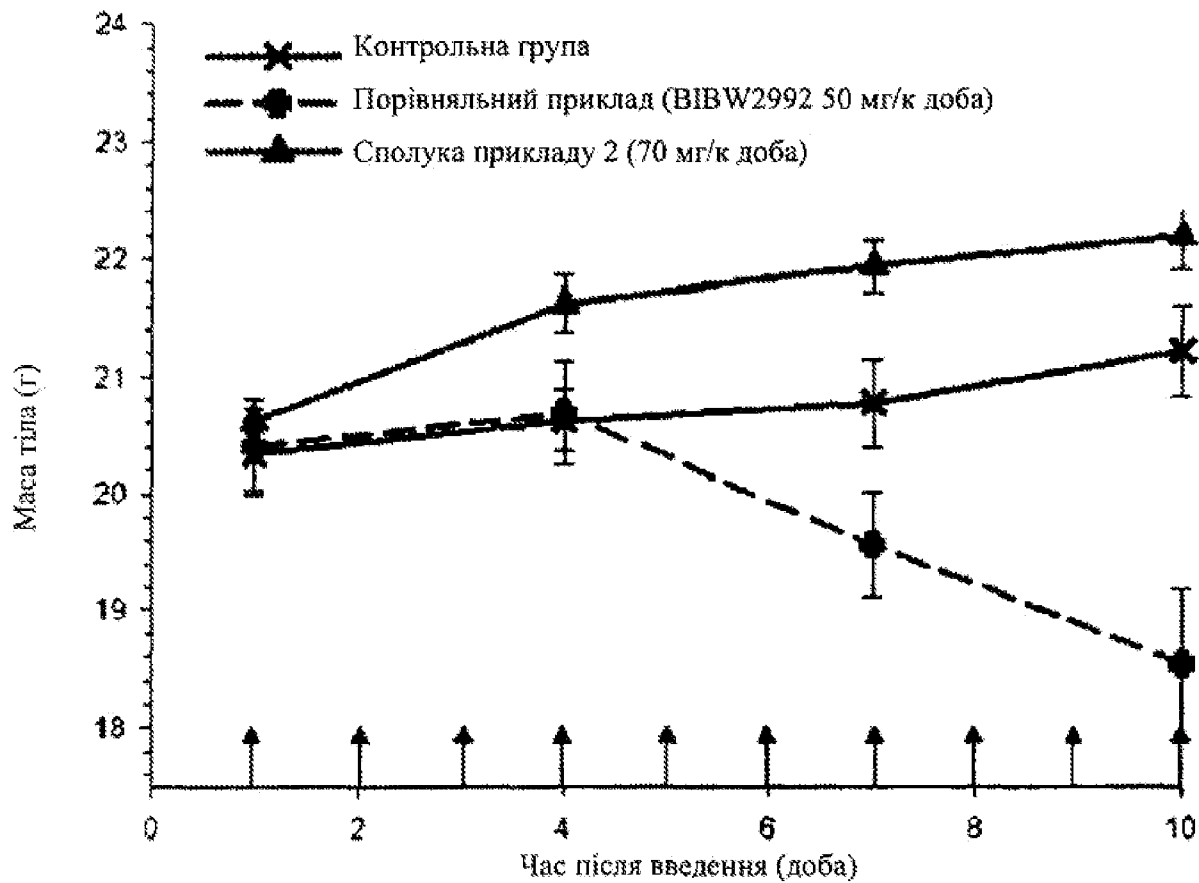
10. Застосування за п. 4, де сполуку вводять в поєднанні з терапевтичним засобом, вибраним з групи, що складається зі стероїдних лікарських засобів, метотрексатів, лефлуномідів, анти-TNF- $\alpha$  засобів, інгібіторів кальциневрину, антигістамінних засобів і їх суміші.

55 11. Фармацевтична композиція для профілактики або лікування раку, пухлин, запальних захворювань, аутоімунних захворювань або імунологічно опосередкованих захворювань, яка містить сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль за п. 1 як активний інгредієнт.

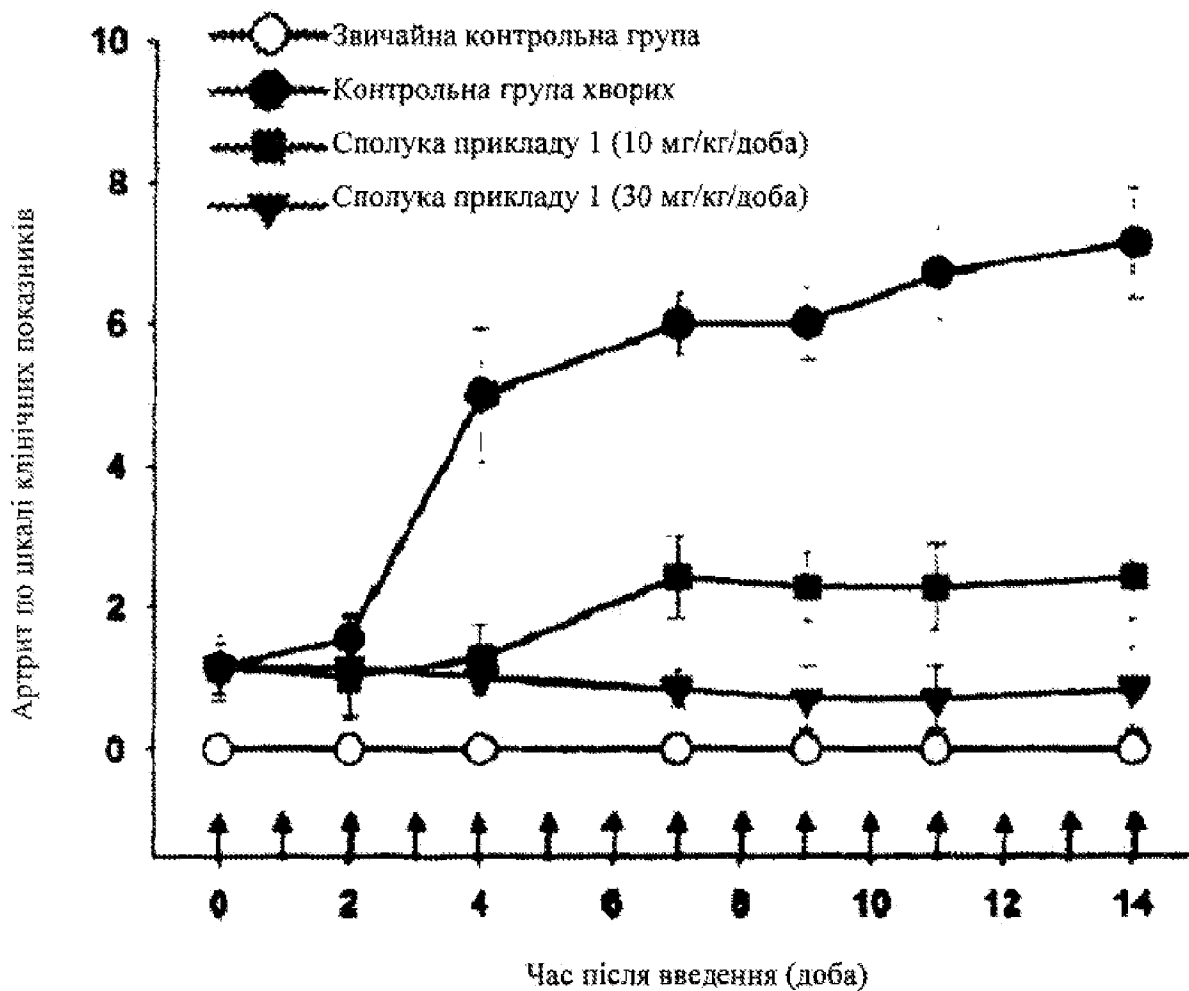
12. Спосіб профілактики або лікування раку, пухлин, запальних захворювань, аутоімунних захворювань або імунологічно опосередкованих захворювань, за яким вводять сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль за п. 1 потребуючому цього ссавцю.



Фіг. 1



Фіг. 2



Фіг. 3

Комп'ютерна верстка І. Мироненко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601