



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **81420** (13) **C2**

(51) МПК (2006)  
**A61K 31/439**  
**A61K 31/506**  
**A61K 31/5377** (2006.01)  
**A61K 31/541**  
**A61K 31/551**  
**A61P 3/00**  
**A61P 5/00**  
**A61P 9/00**  
**A61P 11/06** (2006.01)  
**A61P 13/08** (2006.01)  
**A61P 19/00**  
**A61P 25/00**  
**A61P 25/28** (2006.01)  
**A61P 29/00**  
**A61P 35/00**  
**A61P 35/02** (2006.01)  
**A61P 37/06** (2006.01)  
**A61P 37/08** (2006.01)  
**A61P 43/00**  
**C07D 239/34** (2006.01)  
**C07D 401/14** (2006.01)  
**C07D 403/12** (2006.01)  
**C07D 403/14** (2006.01)  
**C07D 453/00**

**(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ЗАМІЩЕНИХ ПІРИМІДИНІВ І ПОХІДНИХ ПІРИМІДИНУ ЯК ІНГІБІТОРІВ ПРОТЕЇНКІНАЗИ**

1

(21) a200500520  
(22) 19.06.2003  
(24) 10.01.2008  
(86) PCT/US2003/019266, 19.06.2003  
(31) 60/390,658  
(32) 20.06.2002  
(33) US  
(31) 60/411,609  
(32) 18.09.2002  
(33) US  
(72) ШАРП'Є ЖАН-ДАМ'ЄН, МАЗЗЕІ ФРАНЧЕСКА,  
КАЙ ДЕВІД, МІЛЛЕР ЕНДРЮ  
(73) ВЕРТЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛС  
ІНКОРПОРЕЙТЕД  
(56) NEZU Y ET AL: "DIMETHOXYPYRIMIDINES AS  
NOVEL HERBICIDES. PART 1. SYNTHESIS AND  
HERBICIDAL ACTIVITY OF  
DIMETHOXYPHENOXYPHENOXYPYRIMIDINES  
AND ANALOGUES" PESTICIDE SCIENCE,  
ELSEVIER APPLIED SCIENCE PUBLISHER.  
BARKING, GB, vol. 47, no. 2, 1 June 1996 (1996-06-  
01), pages 103-113, XP000629091 ISSN: 0031-613X  
US 4 540 698 A 10.09.1985  
NEZU Y ET AL: "DIMETHOXYPYRIMIDINES AS

2

NOVEL HERBICIDES. PART 2. SYNTHESIS AND  
HERBICIDAL ACTIVITY OF O-  
PYRIMIDINYLSALICYLATES AND ANALOGUES"  
PESTICIDE SCIENCE, ELSEVIER APPLIED  
SCIENCE PUBLISHER. BARKING, GB, vol. 47, no.  
2, 1 June 1996 (1996-06-01), pages 115-124,  
XP000629092 ISSN: 0031-613X  
CAMPBELL S F ET AL: "2,4-DIAMINO-6,7-  
DIMETHOXYQUINAZOLINES. 3. 2-(4-  
HETEROCYCLCYLPIPERAZIN -1-YL)  
DERIVATIVES AS ALPHA1-ADRENOCEPTOR  
ANTAGONIST AND ANTIHYPERTENSIVE AGENTS"  
JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY,  
AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON,  
US, vol. 30, no. 10, 1 October 1987 (1987-10-01),  
pages 1794-1798, XP000611891 ISSN: 0022-2623  
HEANEY, F. ET AL.: "Pyrimidine annelated  
heterocycles-synthesis and cycloaddition of the first  
pyrimidoA1,4Udiazepine N-oxides" J. CHEM. SOC.,  
PERKIN TRANS., vol. I, 2001, pages 622-632,  
XP002254480  
OKAFOR, O. C.; ET AL.: "Studies in the Heterocyclic  
Series. X. 1,3,9-Triazaphenothiazine Ring System, a  
New Phenothiazine Ring" J.ORG. CHEM., vol. 40, no.

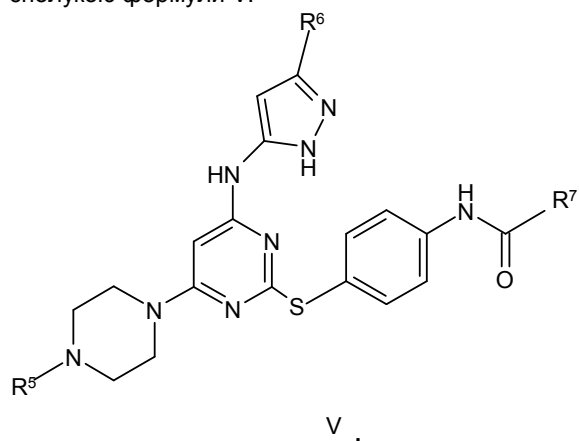
(13) **C2**

(11) **81420**

(19) **UA**

19, 1975, pages 2753-2755, XP002254481  
WO 02 22607 A 21.03.2002  
WO 02 057259 A 25.07.2002

(57) 1. Інгібітор протеїнкіназ, представлений сполукою формули V:



або її фармацевтично прийнятними похідними чи солями, де:

$R^5$  вибирається з водню чи аліфатичної групи  $C_{1-4}$ ;

$R^6$  вибирається з аліфатичної групи  $C_{1-3}$ ; і  $R^7$  - циклопропіл.

2. Сполука згідно з п. 1, в якій  $R^5$  вибирають з водню, метилу, етилу, t-бутилу або ізопропілу.

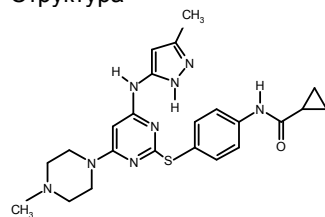
3. Сполука згідно з п. 2, в якій  $R^6$  вибирають з метилу, етилу або циклопропілу.

4. Інгібітор протеїнкіназ, представлений сполукою, вибраною з наступної Таблиці 1 сполук:

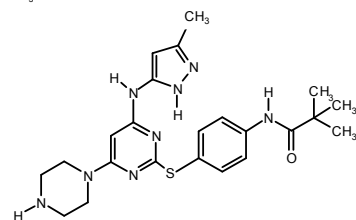
Таблиця 1

№V-  
1

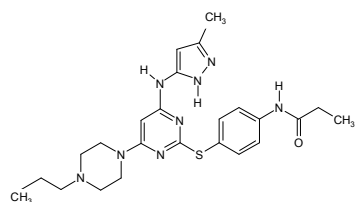
Структура



3



5



№\  
2

17

4

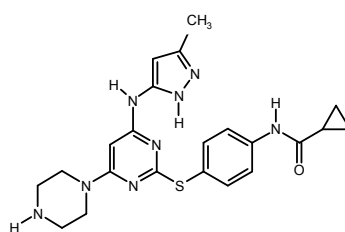
19

6

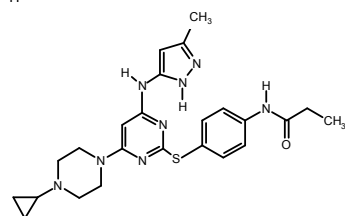
5. Інгібітор протеїнкіназ, представлений сполукою, вибраною з наступної Таблиці 3 сполук:

Таблиця 3

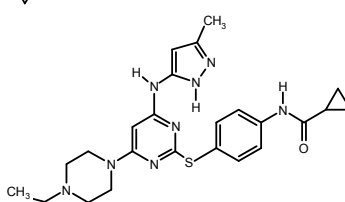
8



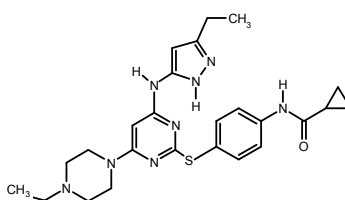
9



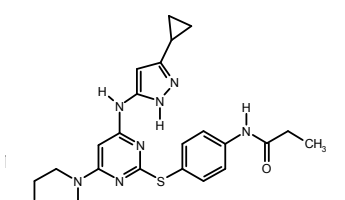
11



13



15

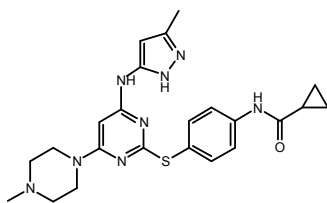


14

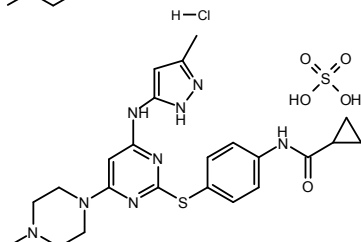
16

18

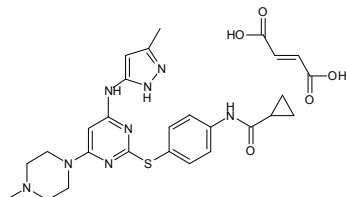
V-1 i



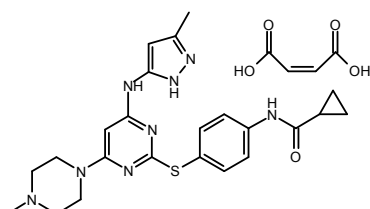
V-1 iii



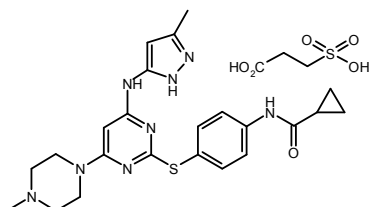
V-1 v



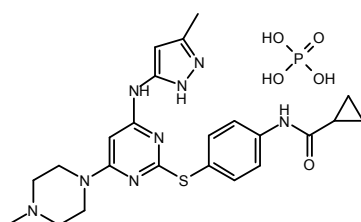
V-1 vii



V-1 ix



V-1 xi



V-1 ii

(б) композиції згідно з п. 6.

10. Спосіб лікування раку у пацієнта, який включає етап введення вказаному пацієнту композиції згідно з п. 6.

11. Спосіб згідно з п. 10, який включає етап введення вказаному пацієнту додаткового хіміотерапевтичного чи антипроліферативного препарату.

V-1 iv

12. Спосіб згідно з п. 10, в якому вказаний рак вибирають з меланоми, лімфоми, нейробластоми, лейкемії або раку кишечника, молочної залози, легень, нирок, яєчника, підшлункової залози, ЦНС, шийки матки, передміхурової залози чи раку шлункового тракту.

V-1 vi

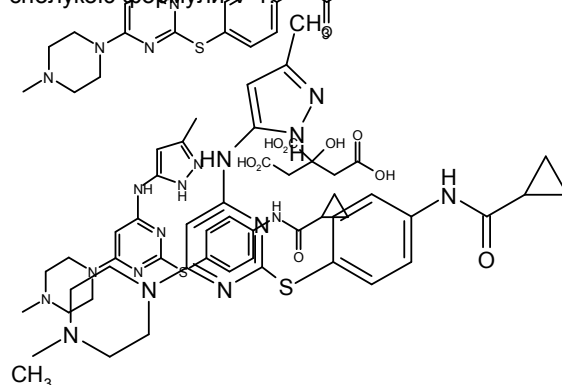
13. Спосіб згідно з п. 10, в якому вказаний рак вибирають з гострої мієлогенної лейкемії (AML), гострої лімфоцитарної лейкемії (ALL), мастоцитозу чи шлунково-кишкової стромальної пухлини (GIST).

V-1 viii

14. Спосіб лікування чи зменшення тяжкості раку у пацієнта, який включає етап переривання мітозу ракових клітин шляхом пригнічення активності протеїнкінази Аврора за допомогою сполуки згідно з п. 1, 4 чи 5.

15. Спосіб згідно з п. 14, який включає етап введення вказаному пацієнту композиції згідно з п. 6.

16. Інгібітор протеїнкінази, представлений сполукою формули V-1.



V-1

або її фармацевтично прийнятною сіллю, вибраною з групи, що містить ацетат, адипат, альгінат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат, бісульфат, бутират, цитрат, камфорат, камфорсульфонат, циклопентанпропіонат, диглюконат, додецилсульфат, етансульфонат, формат, фумарат, глюкогептаноат, гліцерофосфат, гліколят, гемісульфат, гептаноат, гексаноат, гідрохлорид, гідробромід, гідроїодид, 2-гідроксіетансульфонат, лактат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталенсульфонат, нікотинат, нітрат, оксалат, пальмоат, пектинат, персульфат, 3-фенілпропіонат, фосфат, пікрат, півалат, пропіонат, саліцилат, сукцинат, сульфат, тарtrat, тіоціонат, тозилат, ундеканоат, натрієві, калієві, магнієві, амонієві і  $N^+(C_{1-4}алкіл)_4$  солі сполуки формули V-1.

17. Сульфатна сіль сполуки формули V-1 згідно з п. 16.

18. Спосіб одержання сполуки формули V-1:

6. Композиція, яка містить сполуку згідно з будь-яким з пп. 1, 4 чи 5 і фармацевтично прийнятний носій, ад'ювант чи наповнювач.

7. Композиція згідно з п. 6, яка додатково містить антипроліферативний препарат або хіміотерапевтичний препарат.

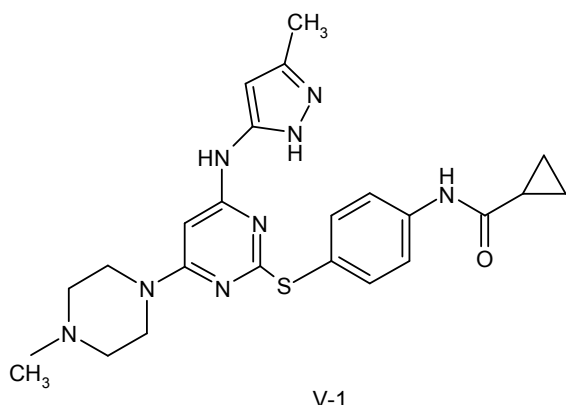
8. Спосіб пригнічення Аврори-1, Аврори-2, Аврори-3 і FLT-3 у біологічному зразку, який передбачає контактування вказаного зразка з:

(а) сполукою згідно з п. 1, 4 чи 5; або

(б) композицією згідно з п. 6.

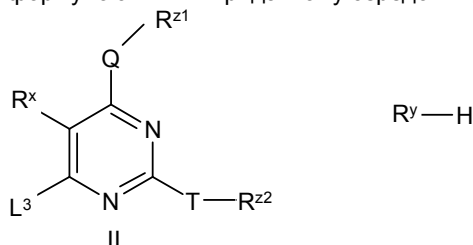
9. Спосіб пригнічення активності Аврори-1, Аврори-2, Аврори-3 і FLT-3 в організмі пацієнта, який передбачає введення вказаному пацієнту:

(а) сполуки згідно з будь-яким з п. 1, 4 чи 5; або



який включає:

комбінування сполуки з формулою II і сполуки з формулою  $R^y-H$  в придатному середовищі:



де:

вказане придатне середовище містить:

i) придатний розчинник; і

ii) факультативно, придатну основу;

а  $L^3$  - це відповідна група, яка втрачається,

де:

$Q$  і  $T$  кожний незалежно вибирають з кисню, сірки або  $N(R)$ ;

кожний  $R$  незалежно вибирають з водню чи факультативно заміщеної  $C_{1-6}$  аліфатичної групи,

де:

два  $R$ , зв'язані з тим самим атомом азоту, факультативно беруться разом з цим азотом, щоб утворити факультативно заміщене 3-7-членне моноциклічне або 8-10-членне біциклічне насичене, частково ненасичене чи повністю ненасичене кільце, яке має 0-3 гетероатоми, крім зв'язаного з ним азоту, незалежно вибрані з азоту, кисню чи сірки;

$R^x$  є  $U-R^5$ ;

$R^5$  вибирають з галогену,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $R$  чи  $Ag$ ;

кожний  $U$  незалежно вибирають з валентного зв'язку або алкіліденового ланцюжка  $C_{1-4}$ , в якому:

до двох метиленових одиниць  $U$  факультативно і незалежно заміщені на  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-N(R)SO_2-$ ,  $-SO_2N(R)-$ ,  $-N(R)-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-N(R)C(O)-$ ,  $-N(R)C(O)O-$ ,  $-N(R)CON(R)-$ ,  $-N(R)SO_2N(R)-$ ,  $-N(R)N(R)-$ ,  $-C(O)N(R)-$ ,  $-OC(O)N(R)-$ ,  $-C(R)=NN(R)-$  або  $-C(R)=N-O-$ ;

кожний  $Ag$  незалежно вибирають з факультативно заміщеного кільця, вибраного з 3-7-членного моноциклічного або 8-10-членного біциклічного насиченого, частково ненасиченого чи повністю ненасиченого кільця, яке має 0-4 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню чи сірки;

$R^y$  - це  $-N(R^1)_2$ ,  $-OR^1$  або  $-SR^1$ ;

кожний  $R^1$  незалежно вибирають з  $R$  або 3-8-членного моноциклічного, 8-10-членного біциклічного або 10-12-членного трициклічного насиченого, частково ненасиченого чи повністю ненасиченого кільця, яке має 0-4 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню чи сірки, і де:

кожний  $R^1$  є факультативно і незалежно заміщеним з використанням до чотирьох замісників, незалежно вибраних з  $R^2$ ;

кожний  $R^2$  незалежно вибирають з  $-R^3$ ,  $-OR^3$ ,  $-SR^3$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ , оксо, галогену,  $-N(R^3)_2$ ,  $-C(O)R^3$ ,  $-OC(O)R^3$ ,  $-CO_2R^3$ ,  $-SO_2R^3$ ,  $-SO_2N(R^3)_2$ ,  $-N(R^3)SO_2R^3$ ,  $-C(O)NR(R^3)$ ,  $-C(O)N(R^3)_2$ ,  $-OC(O)NR(R^3)$ ,  $-OC(O)N(R^3)_2$ ,  $-NR^3C(O)R^3$ ,  $-NR^3C(O)N(R^3)_2$  або  $-NR^3CO_2(R^3)$ ;

кожний  $R^3$  незалежно вибирають з  $R$  або  $Ag$ ;

$R^{z1}$  вибирають з аліфатичної групи  $C_{1-6}$  або 3-8-членного моноциклічного, 8-10-членного біциклічного або 10-12-членного трициклічного насиченого, частково ненасиченого чи повністю ненасиченого кільця, яке має 0-4 гетероатоми, незалежно вибрані з кисню, азоту чи сірки, і де:

$R^{z1}$  є заміщений 0-4 незалежно вибраними групами  $R^2$ ;

$R^{z2}$  - це аліфатична група  $C_{1-6}$  або 3-8-членне моноциклічне або 8-10-членне біциклічне насичене, частково ненасичене чи повністю ненасичене кільце, яке має 0-4 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню чи сірки, і де:

$R^{z2}$  є заміщеним 0-4 замісниками, незалежно вибраними з оксо або  $U-R^5$ .

Дана заявка претендує на пріоритет за попередньою заявкою на патент США 60/390,658, що подана 20 червня 2002 р., і за попередньою заявкою на патент США 60/411,609, що подана 18 вересня 2002 р., зміст яких включено в дану заявку шляхом посилання (без наведення тексту документів, що включаються).

[0001] Даний винахід стосується доступного способу одержання заміщених піримідинів. Цей процес може бути застосований для отримання інгібіторів протеїнкіназ, зокрема кінази FLT-3 і кіназ з сімейства Аврора, серин/треонінових протеїнкіназ. Даний винахід також стосується

інгібіторів протеїнкіназ FLT-3, Аврора-1, Аврора-2 і Аврора-3 та їх складу.

[0002] В останні роки пошуку нових терапевтичних препаратів значно сприяло краще розуміння структури ферментів та інших біомолекул, асоційованих з певними хворобами. Одним з важливих класів ферментів, які були предметом екстенсивного дослідження, є протеїнкінази.

[0003] Протеїнкінази опосередковують внутрішньоклітинну передачу сигналу. Здійснюють вони це шляхом впливу на перенесення фосфорилю від нуклеозида трифосфату до

акцептору протеїну, який є задіяним в проведенні сигналів. Існує низка кіназ і шляхів проведення, за допомогою яких позаклітинні і інші подразники викликають різноманітні реакції всередині клітини. Прикладами таких подразників можуть слугувати сигнали, пов'язані з навколишнім середовищем і хімічним стресом (наприклад, осмотичний шок, тепловий удар, ультрафіолетове випромінювання, бактеріальний ендотоксин і  $H_2O_2$ ), цитокини (наприклад, інтерлейкін-1 (IL-1) і альфа-фактор некрозу пухлин (TNF- $\alpha$ ) і фактори росту (наприклад, фактор, що стимулює колонії гранулоцитів і макрофагів (GM-CSF) і фактор росту фібробластів (FGF)). Позаклітинний подразник може вплинути на одну чи більше клітинних реакцій, пов'язаних з ростом, міграцією, диференціацією клітини, секрецією гормонів, активацією факторів транскрипції, скороченням м'язів, метаболізмом глюкози, контролем синтезу протеїнів та регуляцією клітинного циклу.

[0004] Багато хвороб асоціюються з аномальними клітинними реакціями, що запускаються явищами, опосередкованими протеїнкіназами. Ці хвороби включають автоімунні хвороби, запальні хвороби, кісткові хвороби, метаболічні хвороби, неврологічні і нейродегенеративні хвороби, рак, серцево-судинні хвороби, алергії і астму, хворобу Альцгеймера, а також хвороби, пов'язані з гормонами. Відповідно, значні зусилля в царині медичної хімії були спрямовані на створення інгібіторів протеїнкіназ, які були б ефективними в якості терапевтичних препаратів.

[0005] Сімейство Аврора серин/треонінових кіназ є суттєво важливим для проліферації клітин [Bischoff, J.R. & Plowman, G.D. (Сімейство кіназ Аврора/Ipk: регулятори сегрегації і цитокінезу хромосом) Trends in Cell Biology 9, 454-459 (1999); Giet, R. & Prigent, C. (Кінази, близькі до Аврора/Ipk1p, нове онкогенне сімейство мітотичних серин-треонінових кіназ) Journal of Cell Science 112, 3591-3601 (1999); Nigg, E.A. (Мітотичні кінази як регулятори поділу клітини та його проміжних етапів) Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2, 21-32 (2001); Adams, R.R., Carmena, M. & Earnshaw, W.C. (Хромосомні пасажери та (аврора) основи мітозу) Trends in Cell Biology 11, 49-54 (2001)]. Отже, інгібітори з сімейства кіназ Аврора мають потенціал блокувати ріст всіх типів пухлин.

[0006] Три відомі у ссавців представники цього сімейства - Аврора-A ("1"), В ("2") і С ("3") - це високо гомологічні протеїни, відповідальні за сегрегацію хромосом, функцію мітотичного веретена і цитокінез. Клітини в стані спокою мають низьку експресію Аврори або таку, що не виявляється. Експресія і активність досягають свого піку під час фаз G2 і мітозу в клітинах, що діляться. Можливими субстратами для Аврори в клітинах ссавців є гістон H3, задіяний в ущільненні хромосом протеїн, а також CENP-A, легкий ланцюжок міозину II регуляторного, протеїн фосфатаза 1, TPX2 - кожний з них є необхідним для поділу клітини.

[0007] З часу свого відкриття в 1997 році сімейство кіназ Аврора у ссавців тісно

пов'язувалось з туморігенезом. Найбільш переконливим доказом цього є те, що надлишкова експресія Аврори-A трансформує фібробласти гризунів (Bischoff, J.R., et al. Гомолог кінази *Drosophila aurora* є онкогенним і посилюється при коло ректальних раках у людини. EMBO J. 17, 3052-3065 (1998)). Клітини з підвищеним рівнем цієї кінази містять численні центросоми і мультиполярні веретена і швидко стають анеуплоїдними. Онкогенна активність кіназ Аврора вірогідно пов'язана з генерацією такої генетичної нестабільності. Дійсно, в разі пухлин молочної залози і шлунку спостерігалась кореляція між посиленням локуса аврора-A та хромосомною нестабільністю (Miyoshi, Y., Iwao, K., Egawa, C. & Noguchi, S. Зв'язок експресії центросомної кінази STK15/BTAK мряк з хромосомною нестабільністю при раках молочної залози у людини. Int. J. Cancer 92, 370-373 (2001); Sakakura, C. et al. Посилена пухлиною кіназа BTAK посилюється і надлишково продукується при раках шлунку за можливої участі в утворенні анеуплоїда. British Journal of Cancer 84, 824-831 (2001)). Були повідомлення про те, що широке коло пухлин у людини характеризується перепродукуванням кінази Аврора. Підвищену експресію Аврори-A було виявлено більш ніж у 50% випадків коло ректального раку (Bischoff, J.R., et al. Гомолог кінази *Drosophila aurora* є онкогенним і посилюється при коло ректальних раках у людини. EMBO J. 17, 3052-3065 (1998); Takahashi, T., et al. Центросомні кінази HsAIRkl і HsAIRK3 перепродуковуються у випадку первинного коло-ректального раку. Jpn. J. Cancer Res. 91, 1007-1014 (2000), при раку яєчника (Gritsko, T.M. et al. Активация і перепродукция центросомної кінази BTAK/Аврора-A у випадку раку яєчника у людини. Clinical Cancer Research 9, 1420-1426 (2003)), при пухлинах шлунку (Sakakura, C. et al. Посилена пухлиною кіназа BTAK посилюється і надлишково продукується при раках шлунку за можливої участі в утворенні анеуплоїда. British Journal of Cancer 84, 824-831 (2001)), а також в 94% випадків інвазивних протокових аденокарцином молочної залози (Tanaka, T., et al. Центросомна кіназа AIK1 перепродукується при інвазивній дуктальній карциномі молочної залози. Cancer Research. 59, 2041-2044 (1999)). Високі рівні Аврори-A повідомлялись також в пухлинних клітинних лініях з нирок, шийки матки, нейроblastоми, меланоми, лімфоми, підшлункової залози і передміхурової залози (Bischoff, J.R., et al. Гомолог кінази *Drosophila aurora* є онкогенним і посилюється при коло ректальних раках у людини. EMBO J. 17, 3052-3065 (1998); Kimura, M., Matsuda, Y., Yoshioka, T. & Okano, Y. Клітинна, залежна від циклу експресія і центросомна локалізація третьої, зв'язаної з Авророю/Ipk1 протеїнкінази AIK3 людини. Journal of Biological Chemistry 274, 7334-7340 (1999); Zhou et al. Посилена пухлиною кіназа STK15/BTAK індукує посилення, анеуплоїдність та трансформацію центросом. Nature Genetics 20: 189-193 (1998); Li et al. Перепродукция онкогенної кінази STK15/BTAK/Аврора-A при раку підшлункової залози у людини. Clin Cancer Res. 9(3): 991-7 (2003)). Посилення/перепродукція

Аврори-А спостерігається в разі раку сечового міхура у людини, і посилення Аврори-А асоціюється з анеупloidністю та агресивним клінічним перебігом (Sen S. et al. Посилення/перепродукція мітотичного гена кінази в разі раку сечового міхура у людини. *J Natl Cancer Inst.* 94(17): 1320-9 (2002)). Більш того, посилення локуса аврори-А (20q13) корелює з поганим прогнозом для пацієнтів з негативним по відношенню до лімфатичних вузлів раком молочної залози (Isola, J.J., et al. Генетичні аберації, виявлені за допомогою компаративної геномної гібридизації, прогнозують вихід при негативному по відношенню до лімфатичних вузлів раку молочної залози. *American Journal of Pathology* 147, 905-911 (1995)). Аврора-В продукується в великій кількості в багатьох пухлинних клітинних лініях людини, включаючи клітини лейкемії (Katayama et al. Клонування AIM-1 1:цДНК людини і знижена експресія при ендомітозі в клітинах лінії мегакаріоцитів. *Gene* 244:1-7)). Рівні цього ферменту зростають як функція стадії Дюка при первинних коло ректальних раках (Katayama, H. et al. Експресія мітотичної кінази і прогресування колоректального раку. *Journal of the National Cancer Institute* 91, 1160-1162 (1999)). Аврора-С, яка в нормі виявляється тільки в зародкових клітинах, також перепродукується у значного відсотку первинних колоректальних раків і в різноманітних пухлинних клітинних лініях, включаючи клітини аденокарциноми шийки матки та карциноми молочної залози (Kimura, M., Matsuda, Y., Yoshioka, T. & Okano, Y. Клітинна, залежна від циклу експресія і центросомна локалізація третьої, зв'язаної з Авророю/Ір11 протеїнкінази АІК3 людини. *Journal of Biological Chemistry* 274, 7334-7340 (1999); Takahashi, T., et al. Центросомні кінази HsAIRk1 і HsAIRK3 перепродукуються у випадку первинного колоректального раку. *Jpn. J. Cancer Res.* 91, 1007-1014 (2000)).

[0008] Виходячи з відомої функції кіназ Аврора, пригнічення їх активності повинне переривати мітоз, призводячи до зупинки клітинного циклу. Тому *in vivo* інгібітор Аврора уповільнює ріст пухлини та індукує її регрес.

[0009] Підвищені рівні всіх представників сімейства Аврора спостерігаються в широкому колі пухлинних клітинних ліній. Кінази Аврора перепродукуються при багатьох пухлинах у людини, і повідомлялось, що це асоціюється з хромосомною нестабільністю при пухлинах молочної залози (Miyoshi et al., 2001 92, 370-373).

[0010] Аврора-2 продукується в значних кількостях в багатьох пухлинних клітинних лініях людини і рівні цього ферменту зростають як функція стадії Дюка при первинних колоректальних раках [Katayama, H. et al. (Експресія мітотичної кінази і прогресування колоректального раку) *Journal of the National Cancer Institute* 91, 1160-1162 (1999)]. Аврора-2 відіграє певну роль в контролюванні точної сегрегації хромосом під час мітозу. Порушена регуляція клітинного циклу може призвести до клітинної проліферації та інших аномальних явищ.

Виявилось, що в тканині раку товстої кишки людини протеїн Аврора-2 перепродукується [Bischoff et al., *EMBO J.*, 17, 3052-3065 (1998); Schumacher et al., *J. Cell Biol.*, 143, 1635-1646 (1998); Kimura et al., *J. Biol. Chem.*, 272, 13766-13771 (1997)]. Аврора-2 перепродукується в більшості трансформованих клітин. Bischoff et al. Спостерігали високі рівні Аврори-2 в 96% клітинних ліній, виведених з пухлин легень, товстої кишки, нирок, молочної залози та меланоми (Bischoff et al., *EMBO J.* 1998 17, 3052-3065). Два широкі дослідження продемонстрували підвищені рівні Аврори-2 в 54% и 68% (Bischoff et al., *EMBO J.* 1998 17, 3052-3065) (Takahashi et al. 2000 *Jpn J Cancer Res.* 91, 1007-1014) колоректальних пухлин, а також в 94% інвазивних дуктальних аденокарциномах молочної залози (Tanaka et al. 1999 59, 2041-2044).

[0011] Експресія Аврори-1 є підвищеною в клітинних лініях, отриманих з пухлин товстої кишки, молочної залози, легень, меланоми, нирок, яєчника, підшлункової залози, ЦНС, шлункового тракту та лейкемій (Tatsuka et al. 1998 58, 4911-4816).

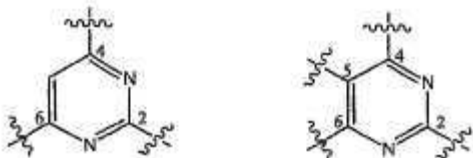
[0012] Високі рівні Аврори-3 були виявлені в кількох пухлинних клітинних лініях, хоча в нормальних тканинах цей фермент обмежується яєчками (Kimura et al. 1999 274, 7334-7340). Перепродукція Аврори-3 була також документована в значному відсотку (біля 50%) колоректальних раків (Takahashi et al. 2000 *Jpn J Cancer Res.* 91, 1007-1014). З іншого боку, сімейство Аврора продукується на низькому рівні в більшості нормальних тканин. Виключення становлять тканини з високою часткою клітин, що діляться, такі як тимус і яєчко (Bischoff et al., *EMBO J.* 1998 17, 3052-3065).

[0013] Для подальшого огляду тієї ролі, яку кінази Аврора відіграють в проліферативних розладах, дивись Bischoff, J.R. & Plowman, G.D. (Сімейство кіназ Аврора/Ір11р: регулятори сегрегації і цитокінезу хромосом) *Trends in Cell Biology* 9, 454-459 (1999); Giet, R. & Prigent, C (Кінази, близькі до Аврори/Ір11р, нове онкогенне сімейство мітотичних серин-треонінових кіназ) *Journal of Cell Science* 112, 3591-3601 (1999); Nigg, E.A. (Мітотичні кінази як регулятори поділу клітини і його проміжних етапів) *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2, 21-32 (2001); Adams, R.R., Carmena, M. & Earnshaw, W.C. (Хромосомні пасажери та (аврора) основи мітозу) *Trends in Cell Biology* 11, 49-54 (2001), а також Dutertre, S., Descamps, S. & Prigent, P. (Про роль аврори-А в функції центросом) *Oncogene* 21, 6175-6183 (2002).

[0014] Рецепторна тирозинкіназа типу III, F1t3, відіграє важливу роль в підтримці, рості і розвитку гематопоетичних і негематопоетичних клітин [Scheijen, B, Griffin JD, *Oncogene*, 2002, 21, 3314-3333; Reilly, JT, *British Journal of Haematology*, 2002, 116, 744-757]. FLT-3 регулює підтримку пулів стовбурових клітин/ранніх попередників, а також розвиток зрілих лімфоїдних і міелоїдних клітин [Lyman, S, Jacobsen, S, *Blood*, 1998, 91, 1101-1134]. FLT-3 містить внутрішній домен кінази, який активується після опосередкованої лігандом

димеризації рецепторів. Після активації цей домен кінази індукуює автофосфорилування рецептора, а також фосфорилування різних цитоплазматичних протеїнів, що допомагає поширенню сигналу активації, ведучи до росту, диференціації та виживання. Певні подальші регулятори передачі сигналів рецептором FLT-3 включають PLC $\gamma$ , PI3-кіназу, Grb-2, пов'язані з SHIP і Src кінази [Scheijen, B, Griffin JD, Oncogene, 2002, 21, 3314-3333]. Кіназа FLT-3 відіграє роль в різноманітних гематопоетичних і негематопоетичних злоякісних станах. Мутації, що індукують незалежну від ліганду активацію FLT-3, пов'язувались з гострою мієлогенною лейкемією (AML), гострою лімфоцитарною лейкемією (ALL), мастоцитозом і шлунково-кишковою стромальною пухлиною (GIST). Такі мутації включають одиночні амінокислотні зміни в домені кінази або внутрішні тандемні дуплікації, точкові мутації чи рамкові делеції юкстамембранної зони рецепторів. На додачу до активуючих мутацій, залежна від ліганду (автокринна чи паракринна) стимуляція перепродукованого FLT-3 дикого типу також вносить свій внесок в злоякісний фенотип [Scheijen, B, Griffin JD, Oncogene, 2002, 21, 3314-3333]. Дивись також: Sawyer, C.I. (Знаходження наступного Gleevec: Лікування гострої мієлоїдної лейкемії цільовим інгібітором кінази FLT3) Cancer Cell. 1, 413-415 (2002).

[0015] Три- або тетразаміщені похідні піримідину, використовувані в якості інгібіторів кінази, відомі в даній області. Типово ці похідні піримідину є 2,4,6- або 2,4,5,6-заміщеними, як показано нижче:



2,4,6-заміщений піримідин 2,4,5,6-заміщений піримідин

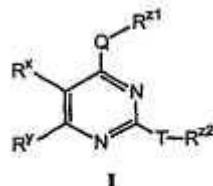
[0016] Відомі способи виготовлення таких похідних піримідину мають численні недоліки, такі як відсутність можливості регіоселективно вводити замісників в 2-, 4-чи 6-позицію з високим виходом. Дивись M. Botta, Nucleosides Nucleotides, 13, 8, 1994, 1769-78; M. Ban, Bioorg. Med. Chem., 6, 7, 1998, 1057-68; Y. Fellahi, Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther., 31, 1, 1966, 77-82; T.J. Delia, J. Het. Chem., 35, 2, 1998, 269-74; H. Uchel, Tetraheron Lett., 36, 52, 1995, 9457-60; та Y. Nezu, Pestic. Sci., 47, 2, 1996, 115-24.

[0017] Відчувається потреба в такому процесі синтезу, який можна було б легко використати для отримання три- або тетразаміщених похідних піримідину в значних кількостях. Відчувається також потреба в процесі, який передбачав би мінімальну кількість етапів і використовував би легкодоступні вихідні матеріали і прості реакційні середовища. В ідеалі, такий процес має бути легко масштабувати, якщо виникне така потреба, і він має бути недорогим. Існує також потреба в процесі, який не призводив би до утворення

регіоізомерних проміжних сумішей, що потребують розділення, наприклад хроматографічними методами. Такі розділення знижують загальний вихід продукту.

[0018] Було б бажано мати процес синтезу для одержання три- або тетразаміщених похідних піримідину, який володіє вище переліченими перевагами і, значить, вдосконалює існуючі процеси.

[0019] Даний винахід стосується процесу одержання сполуки формули I:



в якій:

Q і T вибирають, кожний незалежно, з кисню, сірки чи N(R);

кожний R незалежно вибирають з водню чи факультативно заміщеної аліфатичної групи C<sub>1-6</sub>, де:

два R, зв'язані з тим самим атомом азоту, факультативно беруться разом з цим азотом, щоб утворити факультативно заміщене 3-7-членне моноциклічне або 8-10-членне біциклічне насичене, частково ненасичене чи повністю ненасичене кільце, яке має 0-3 гетероатоми, крім зв'язаного з ним азоту, незалежно вибрані з азоту, кисню чи сірки;

R<sup>x</sup> - це U-R<sup>5</sup>;

R<sup>5</sup> вибирають з галогену, NO<sub>2</sub>, CN, R чи Ar;

кожний U незалежно вибирають з валентного зв'язку або алкіліденового ланцюжка C<sub>1-4</sub>, в якому:

до двох метиленових одиниць U факультативно і незалежно заміщені на -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -N(R)SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R)-, -N(R)-, -C(O)-, -CO<sub>2</sub>-, -N(R)C(O)-, -N(R)C(O)O-, N(R)CON(R)-, -N(R)SO<sub>2</sub>N(R)-, -N(R)N(R)-, -C(O)N(R)-, -OC(O)N(R)-, -C(R)=NN(R)- або -C(R)=N-O-;

кожний Ar незалежно вибирають з факультативно заміщеного кільця, вибраного з 3-7-членного моноциклічного або 8-10-членного біциклічного насиченого, частково ненасиченого чи повністю ненасиченого кільця, яке має 0-4 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню чи сірки;

R<sup>y</sup> - це -N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, -OR<sup>1</sup> або -SR<sup>1</sup>;

кожний R<sup>1</sup> незалежно вибирають з R або 3-8-членного моноциклічного, 8-10-членного біциклічного або 10-12-членного трициклічного насиченого, частково ненасиченого чи повністю ненасиченого кільця, яке має 0-4 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню чи сірки, і де:

кожний R<sup>1</sup> є факультативно і незалежно заміщеним з використанням до чотирьох замісників, незалежно вибраних з R<sup>2</sup>;

кожний R<sup>2</sup> незалежно вибирають з -R<sup>3</sup>, -OR<sup>3</sup>, -SR<sup>3</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, оксо, галогену, -N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>3</sup>, -OC(O)R<sup>3</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>3</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -C(O)NR(R<sup>3</sup>), -C(O)N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)NR(R<sup>3</sup>), -OC(O)N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>3</sup>C(O)R<sup>3</sup>, -NR<sup>3</sup>C(O)N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub> або -

$\text{NR}^3\text{CO}_2(\text{R}^3)$ ;

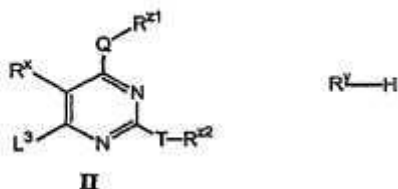
кожний  $\text{R}^3$  незалежно вибирають з R або Ar;

$\text{R}^{21}$  вибирають з аліфатичної групи  $\text{C}_{1-6}$  або 3-8-членного моноциклічного, 8-10-членного біциклічного або 10-12-членного трициклічного насиченого, частково ненасиченого чи повністю ненасиченого кільця, яке має 0-4 гетероатоми, незалежно вибрані з кисню, азоту чи сірки, і де:

$\text{R}^{21}$  є заміщений 0-4 незалежно вибраними групами  $\text{R}^2$ ;

$\text{R}^{22}$  - це аліфатична група  $\text{C}_{1-6}$  або 3-8-членне моноциклічне, 8-10-членне біциклічне або 10-12-членне трициклічне насичене, частково ненасичене чи повністю ненасичене кільце, яке має 0-4 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню чи сірки, і де:

$\text{R}^{22}$  є заміщенням 0-4 замісниками, незалежно вибраними з оксо або  $\text{U-R}^5$ ; вказаний процес включає етап комбінування сполуки з формулою II і сполуки з формулою  $\text{R}^y\text{-H}$  в придатному середовищі:



де:

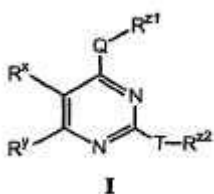
вказане придатне середовище містить:

i) придатний розчинник; і

ii) факультативно, придатну основу; а

$\text{L}^3$  - це відповідна група, яка втрачається.

[0020] Даний винахід стосується процесу одержання сполуки формули I:



в якій:

Q і T вибирають, кожний незалежно, з кисню, сірки чи  $\text{N(R)}$ ;

кожний R незалежно вибирають з водню чи факультативно заміщеної аліфатичної групи  $\text{C}_{1-6}$ , де:

два R, зв'язані з тим самим атомом азоту, факультативно беруться разом з цим азотом, щоб утворити факультативно заміщене 3-7-членне моноциклічне або 8-10-членне біциклічне насичене, частково ненасичене чи повністю ненасичене кільце, яке має 0-3 гетероатоми, крім зв'язаного з ним азоту, незалежно вибрані з азоту, кисню чи сірки;

$\text{R}^x$  - це  $\text{U-R}^5$ ;

$\text{R}^5$  вибирають з галогену,  $\text{NO}_2$ , CN, R чи Ar;

кожний U незалежно вибирають з валентного зв'язку або алкіліденового ланцюжка  $\text{C}_{1-4}$ , в якому:

до двох метиленових одиниць U факультативно і незалежно заміщені на -O-, -S-, -

SO-,  $-\text{SO}_2$ -,  $-\text{N(R)}\text{SO}_2$ -,  $-\text{SO}_2\text{N(R)}$ -,  $-\text{N(R)}$ -,  $-\text{C(O)}$ -,  $-\text{CO}_2$ -,  $-\text{N(R)}\text{C(O)}$ -,  $-\text{N(R)}\text{C(O)O}$ -,  $-\text{N(R)}\text{CON(R)}$ -,  $-\text{N(R)}\text{SO}_2\text{N(R)}$ -,  $-\text{N(R)}\text{N(R)}$ -,  $-\text{C(O)}\text{N(R)}$ -,  $-\text{OC(O)}\text{N(R)}$ -,  $-\text{C(R)}=\text{NN(R)}$ - або  $-\text{C(R)}=\text{N-O}$ ;

кожний Ar незалежно вибирають з факультативно заміщеного кільця, вибраного з 3-7-членного моноциклічного або 8-10-членного біциклічного насиченого, частково ненасиченого чи повністю ненасиченого кільця, яке має 0-4 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню чи сірки;

$\text{R}^y$  - це  $-\text{N(R}^1)_2$ -,  $-\text{OR}^1$  або  $-\text{SR}^1$ ;

кожний  $\text{R}^1$  незалежно вибирають з R або 3-8-членного моноциклічного, 8-10-членного біциклічного або 10-12-членного трициклічного насиченого, частково ненасиченого чи повністю ненасиченого кільця, яке має 0-4 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню чи сірки, і де:

кожний  $\text{R}^1$  є факультативно і незалежно заміщенням з використанням до чотирьох замісників, незалежно вибраних з  $\text{R}^2$ ;

кожний  $\text{R}^2$  незалежно вибирають з  $-\text{R}^3$ -,  $-\text{OR}^3$ -,  $-\text{SR}^3$ -,  $-\text{CN}$ -,  $-\text{NO}_2$ -, оксо, галогену,  $-\text{N(R}^3)_2$ -,  $-\text{C(O)}\text{R}^3$ -,  $-\text{OC(O)}\text{R}^3$ -,  $-\text{CO}_2\text{R}^3$ -,  $-\text{SO}_2\text{R}^3$ -,  $-\text{SO}_2\text{N(R}^3)_2$ -,  $-\text{N(R}^3)\text{SO}_2\text{R}^3$ -,  $-\text{C(O)}\text{N(R}^3)$ -,  $-\text{C(O)}\text{N(R}^3)_2$ -,  $-\text{OC(O)}\text{N(R}^3)$ -,  $-\text{OC(O)}\text{N(R}^3)_2$ -,  $-\text{NR}^3\text{C(O)}\text{R}^3$ -,  $-\text{NR}^3\text{C(O)}\text{N(R}^3)_2$  або  $-\text{NR}^3\text{CO}_2(\text{R}^3)$ ;

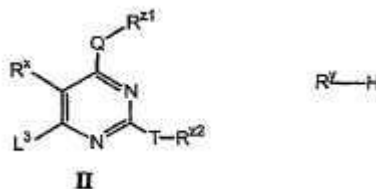
кожний  $\text{R}^3$  незалежно вибирають з R або Ar;

$\text{R}^{21}$  вибирають з аліфатичної групи  $\text{C}_{1-6}$  або 3-8-членного моноциклічного, 8-10-членного біциклічного або 10-12-членного трициклічного насиченого, частково ненасиченого чи повністю ненасиченого кільця, яке має 0-4 гетероатоми, незалежно вибрані з кисню, азоту чи сірки, і де:

$\text{R}^{21}$  є заміщений 0-4 незалежно вибраними групами  $\text{R}^2$ ;

$\text{R}^{22}$  - це аліфатична група  $\text{C}_{1-6}$  або 3-8-членне моноциклічне, 8-10-членне біциклічне або 10-12-членне трициклічне насичене, частково ненасичене чи повністю ненасичене кільце, яке має 0-4 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню чи сірки, і де:

$\text{R}^{22}$  є заміщенням 0-4 замісниками, незалежно вибраними з оксо або  $\text{U-R}^5$ ; вказаний процес включає етап комбінування сполуки з формулою II і сполуки з формулою  $\text{R}^y\text{-H}$  в придатному середовищі:



де:

вказане придатне середовище містить:

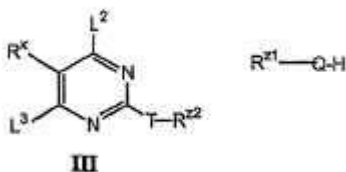
i) придатний розчинник; і

ii) факультативно, придатну основу; а

$\text{L}^3$  - це відповідна група, яка втрачається.

[0021] Згідно з іншим втіленням винаходу сполуку з формулою II отримують шляхом комбінування сполуки з формулою III зі сполукою з формулою  $\text{R}^{21}\text{-Q-H}$  в придатному середовищі:



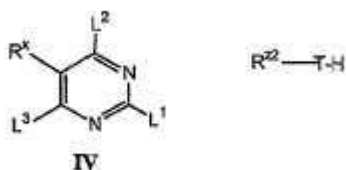


де:

вказане придатне середовище містить:

- i) придатний розчинник; i
  - ii) факультативно, придатну основу; а
- $L^2$  - це відповідна група, яка втрачається.

[0022] Згідно з ще іншим втіленням винаходу сполуку з формулою III отримують шляхом комбінування сполуки з формулою IV зі сполукою з формулою  $R^{22}$ -T-H в придатному середовищі:



де:

вказане придатне середовище містить:

- i) придатний розчинник; i
  - ii) факультативно, придатну основу; а
- $L^1$  - це відповідна група, яка втрачається.

[0023] Придатний розчинник - це розчинник або суміш розчинників, які в комбінації з поєднуваними сполуками можуть сприяти прогресуванню реакції між ними. Такий придатний розчинник може солюбілізувати один чи більше компонентів реакції або, альтернативно, придатний розчинник може сприяти перемішуванню суспензії одного чи більше компонентів реакції. Прикладами розчинників, придатних для використання в даному винаході, є протонвміщуючий розчинник, галогенований вуглеводень, ефір, ароматичний вуглеводень, полярний чи неполярний апротонний розчинник або будь-яка їх суміш. Ці та інші такі придатні розчинники є добре відомими в даній галузі; дивись, наприклад, "Advanced Organic Chemistry", Jerry March, 4<sup>th</sup> edition, John Wiley and Sons, N.Y. (1992).

[0024] Краще, щоб таким придатним розчинником був лінійний чи розгалужений алкіловий спирт  $C_{1-7}$ , ефір або полярний чи неполярний апротонний розчинник.

[0025] Для реакції між сполукою з формулою II і сполукою  $R^y$ -H кращий придатний розчинник вибирають з етилового спирту, ізопропанолу, t-бутанолу, n-бутанолу чи тетрагідрофурану.

[0026] Для реакції між сполукою з формулою III і сполукою  $R^{21}$ -Q-H кращий придатний розчинник вибирають з етилового спирту, ізопропанолу, t-бутанолу, n-бутанолу, N,N-диметилформаміду, диметилсульфоксиду чи тетрагідрофурану.

[0027] Для реакції між сполукою з формулою IV і сполукою  $R^{22}$ -T-H кращий придатний розчинник вибирають з N,N-диметилформаміду, диметилсульфоксиду чи тетрагідрофурану.

[0028] Згідно з іншим втіленням даного

винаходу придатним розчинником є  $R^y$ -H. Таким чином, в такому втіленні реактив  $R^y$ -H діє, частково, як придатний розчинник в комбінації зі сполукою з формулою II, а також, частково, як реактив і реагує зі сполукою з формулою II, утворюючи сполуку з формулою I.

[0029] Згідно з ще іншим втіленням даного винаходу придатним розчинником є  $R^{21}$ -Q-H. Таким чином, в такому втіленні реактив  $R^{21}$ -Q-H діє, частково, як придатний розчинник в комбінації зі сполукою з формулою III, а також, частково, як реактив і реагує зі сполукою з формулою III, утворюючи сполуку з формулою II.

[0030] Згідно з ще одним втіленням даного винаходу придатним розчинником є  $R^{22}$ -T-H. Таким чином, в такому втіленні реактив  $R^{22}$ -T-H діє, частково, як придатний розчинник в комбінації зі сполукою з формулою IV, а також, частково, як реактив і реагує зі сполукою з формулою IV, утворюючи сполуку з формулою III.

[0031] Придатною основою є хімічна речовина, що має здатність бути акцептором протонів. Приклади включають органічні аміни, карбонати лужноземельних металів, гідриди лужноземельних металів та гідроокиси лужноземельних металів. Ці та інші такі придатні основи є добре відомими в даній галузі; дивись, наприклад, "Advanced Organic Chemistry", Jerry March, 4<sup>th</sup> edition, pp. 248-253, John Wiley and Sons, N.Y. (1992). Кращі придатні основи включають триалкіламіни, карбонат натрію, карбонат калію, гідрид натрію, гідрид калію, гідроокис натрію чи гідроокис калію. Ще краще, щоб придатною основою був діізопропіл етил амін або триетиламін.

[0032] Відповідною групою, що втрачається, є хімічна група, яка легко заміщується бажаним хімічним компонентом, що вноситься. Таким чином, вибір конкретної відповідної групи, що втрачається, визначається її здатністю бути легко заміщеною хімічним компонентом, що вноситься:  $R^y$  в  $R^y$ -H,  $R^{21}$ -Q в  $R^{21}$ -Q-H або  $R^{22}$ -T в  $R^{22}$ -T-H. Придатні групи, що втрачаються, є добре відомими в даній галузі; дивись, наприклад, "Advanced Organic Chemistry", Jerry March, 4<sup>th</sup> edition, pp. 351-357, John Wiley and Sons, N.Y. (1992). Такі групи, що втрачаються, включають, не обмежуючись ними, галоген, алкокси, сульфоніокси, факультативно заміщений алкілсульфоніл, факультативно заміщений алкенілсульфоніл, факультативно заміщений арилсульфоніл та діазоній. Приклади відповідних груп, що втрачаються, включають хлоро, йодо, бромо, фторо, метансульфоніл (мезил), тозил, трифлат, нітро-фенілсульфоніл (нозил) і бромфенілсульфоніл (брозил).

[0033] Наприклад, в процесі одержання сполуки з формулою I  $L^3$  заміщується компонентом  $R^y$  з  $R^y$ -H. Отже, якщо  $R^y$ -H є, наприклад, піперазином, то  $L^3$  є тією групою, що втрачається, яка легко заміщується групою -NH- в піперазині.

[0034] Кращі групи  $L^3$ , що втрачаються, вибираються з галогену, факультативно заміщеного арилсульфонілу або факультативно заміщеного алкілсульфонілу. Краще, щоб  $L^3$  була

представлена хлоро, йодо чи метансульфонілом. Найкраще, щоб  $L^3$  була представлена хлоро.

[0035] Наприклад, в процесі одержання сполуки з формулою II  $L^2$  заміщується компонентом  $R^{z1}$ -Q з  $R^{z1}$ -Q-H. Отже, якщо  $R^{z1}$ -Q-H є, наприклад, 3-амінопіразолом, то  $L^2$  є тією групою, що втрачається, яка легко заміщується 3-амінопіразолом.

[0036] Кращі групи  $L^2$ , що втрачаються, вибираються з галогену, факультативно заміщеного арилсульфонілу або факультативно заміщеного алкілсульфонілу. Краще, щоб  $L^2$  була представлена хлоро, йодо чи метансульфонілом. Найкраще, щоб  $L^2$  була представлена хлоро.

[0037] Наприклад, в процесі одержання сполуки з формулою III  $L^1$  заміщується компонентом  $R^{z2}$ -T з  $R^{z2}$ -T-H. Отже, якщо  $R^{z2}$ -T є, наприклад, факультативно заміщеним арилтіолом, то  $L^1$  є тією групою, що втрачається, яка легко заміщується тіо-групою з факультативно заміщеного арилтіолу.

[0038] Кращі групи  $L^1$ , що втрачаються, вибираються з галогену, факультативно заміщеного арилсульфонілу або факультативно заміщеного алкілсульфонілу. Краще, щоб  $L^1$  була представлена хлоро, йодо чи метансульфонілом. Найкраще, щоб  $L^1$  була представлена метансульфонілом.

[0039] Згідно з іншим втіленням даного винаходу відповідна група, що втрачається, може генеруватись *in situ* в самому реакційному середовищі. Наприклад,  $L^3$  в сполуці з формулою II може бути генерована *in situ* з попередника цієї сполуки з формулою II, якщо вказаний попередник містить групу, що легко заміщується на  $L^3$  *in situ*. В конкретній ілюстрації такого заміщення вказаний попередник сполуки з формулою II містить групу (наприклад, хлор-групу або гідроксильну групу), яка заміщується *in situ* на  $L^3$ , таку як йод-група. Джерелом йод-групи може бути, наприклад, йодид натрію. Відповідно,  $L^2$  і  $L^1$  також можуть бути утворені *in situ* аналогічним чином. Така генерація *in situ* відповідної групи, що втрачається, є добре відомою в даній галузі; дивись, наприклад, "Advanced Organic Chemistry", Jerry March, 4<sup>th</sup> edition, pp. 430-431, John Wiley and Sons, N.Y. (1992).

[0040] Згідно з іншим альтернативним втіленням даного винаходу аніон будь-якого  $R^y$  в  $R^y$ -H,  $R^{z1}$ -Q в  $R^{z1}$ -Q-H або  $R^{z2}$ -T в  $R^{z2}$ -T-H може бути утворений перед додаванням до реакційного середовища. Одержання вказаного аніону є добре відомим спеціалістам в даній галузі. Наприклад, коли T є киснем, аніон з  $R^{z2}$ -T-H легко отримати обробкою  $R^{z2}$ -T-H основою, такою як гідрид натрію. Цей аніон кисню можна потім поєднати зі сполукою, що має формулу IV, щоб отримати сполуку з формулою III.

[0041] Згідно з іншим втіленням реакції, описані тут, виконуються при температурі, яка нижча або дорівнює температурі флегми реакційного середовища. Згідно з іншим втіленням вказане реакційне середовище має температуру, нижчу за температуру кипіння вказаного придатного розчинника, або підтримується при

температурі, яка досягається дефлегмацією вказаного придатного розчинника у вказаному реакційному середовищі. Згідно з іншим втіленням вказане реакційне середовище має температуру між близько 40°C і близько 120°C. Згідно з іншим аспектом даного винаходу вказане реакційне середовище має температуру між близько 70°C і близько 115°C.

[0042] Для використання в описі винаходу будуть застосовуватись наступні дефініції, якщо не буде застереження щодо іншого визначення.

[0043] Термін "Аврора" стосується будь-якої ізоформи сімейства протеїніназ Аврора, включаючи Аврору-1, Аврору-2 і Аврору-3. Термін "Аврора" стосується також ізоформ сімейства протеїніназ Аврора, відомих як Аврора-A, Аврора-B і Аврора-C.

[0044] Фраза "факультативно заміщений" використовується взаємозамінно з фразою "заміщений або незаміщений". За відсутності іншої вказівки, факультативно заміщена група може мати замісника в кожній позиції цієї групи, що заміщається, і кожний замісник не залежить від іншого.

[0045] Термін "аліфатичний" чи "аліфатична група", як він використовується тут, означає лінійний або розгалужений ланцюжок вуглеводню  $C_1$ - $C_8$ , який є повністю насиченим або який містить одну чи більше одиниць ненасичення, або моноциклічний вуглеводень  $C_3$ - $C_8$  чи біциклічний вуглеводень  $C_8$ - $C_{12}$ , який є повністю насиченим або який містить одну чи більше одиниць ненасичення, але який не є ароматичним (може називатись також "карбоцикл" або "циклоалкіл"), який має одну точку приєднання до решти молекули, де будь-яке індивідуальне кільце у вказаній біциклічній кільцевій системі має 3-7 членів. Наприклад, придатні аліфатичні групи включають, не обмежуючись ними, лінійні чи розгалужені або алкіл, алкеніл, алкініл групи і їх гібриди, такі як (циклоалкіл)алкіл, (циклоалкеніл)алкіл або (циклоалкіл)алкеніл.

[0046] Терміни "алкіл", "алкокси", "гідроксиалкіл", "алкоксиалкіл" і "алкоксикарбоніл", використовувані окремо або як частина більшої одиниці, включають і лінійні, і розгалужені ланцюжки, що містять від 1 до 12 атомів вуглецю. Терміни "алкеніл" і "алкініл", використовувані окремо або як частина більшої одиниці, будуть включати і лінійні, і розгалужені ланцюжки, що містять від 2 до 12 атомів вуглецю.

[0047] Термін "гетероатом" означає азот, кисень або сірку і включає будь-яку окислену форму азоту і сірки, а також кватернізовану форму будь-якого основного азоту. При цьому термін "азот" включає заміщуваний азот гетероциклічного кільця. В якості прикладу, в насиченому чи частково ненасиченому кільці, що має 0-3 гетероатоми, вибрані з кисню, сірки чи азоту, такий азот може бути N (як в 3,4-дигідро-2H-пірролілі), NH (як в пірролідинілі) або  $NR^+$  (як в N-заміщеному пірролідинілі).

[0048] Термін "арил" чи "арильне кільце" стосується моноциклічної, біциклічної або трициклічної кільцевої системи, яка має всього від

5 до 14 кільцевих атомів вуглецю і в якій принаймні одне кільце є ароматичним, причому кожне кільце в такій системі містить від 3 до 7 кільцевих членів. Термін "арил" може використовуватись взаємозамінно з терміном "арильне кільце". Приклади включають феніл, інданіл, 1-нафтил, 2-нафтил, 1-антрацил, 2-антрацил і біцикло[2,2,2]окт-3-ил.

[0049] Кращами розмірами для арильних кілець є такі, як наведені нижче для різних втілень сполук з формулою I.

[0050] Термін "арил", використовуваний окремо або як частина більшого компоненту як в "аралкілі", "аралкокси" чи "арилоксикалілі" стосується моноциклічної, біциклічної або трициклічної кільцевої системи, яка має всього від 5 до 14 кільцевих атомів вуглецю і в якій принаймні одне кільце є ароматичним, причому кожне кільце в такій системі містить від 3 до 7 кільцевих членів. Термін "арил" може використовуватись взаємозамінно з терміном "арильне кільце". Термін "арил" стосується також гетероарильних кільцевих систем, як буде визначено далі.

[0051] Термін "гетероцикл", "гетероциклі" чи "гетероциклічний", як він використовується в даному описі, означає неароматичні, моноциклічні, біциклічні чи трициклічні кільцеві системи, які мають від 5 до 14 кільцевих членів і в яких один чи більше кільцевих членів є гетероатомами, причому кожне кільце в такій системі містить від 3 до 7 кільцевих членів.

[0052] Термін "гетероарил", використовуваний окремо або як частина більшого компоненту як в "гетероаралкілі" чи "гетероарилалкокси", стосується моноциклічної, біциклічної або трициклічної кільцевої системи, яка має всього від 5 до 14 кільцевих членів і в якій принаймні одне кільце в такій системі є ароматичним, принаймні одне кільце в такій системі містить один чи більше гетероатомів, причому кожне кільце в такій системі містить від 3 до 7 кільцевих членів. Термін "гетероарил" може використовуватись взаємозамінно з терміном "гетероарильне кільце" або терміном "гетероароматичний".

[0053] Арильна (включаючи аралкіл, аралкокси, арилоксикаліл і тому подібне) або гетероарильна (включаючи гетероаралкіл, гетероарилалкокси і тому подібне) група може містити одне чи більше заміщень. Придатні замісники на ненасиченому атомі вуглецю арильної, гетероарильної, аралкільної чи гетероаралкільної групи вибираються з галогену,  $-R^{\circ}$ ,  $-OR^{\circ}$ ,  $-SR^{\circ}$ , 1,2-метилена-диоксиди, 1,2-етилендиоксиди, феніл (Ph), факультативно заміщений  $R^{\circ}$ ,  $-O(Ph)$ , факультативно заміщений  $R^{\circ}$ ,  $-CH_2(Ph)$ , факультативно заміщений  $R^{\circ}$ ,  $-CH_2CH_2(Ph)$ , факультативно заміщений  $R^{\circ}$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-N(R^{\circ})_2$ ,  $-NR^{\circ}C(O)R^{\circ}$ ,  $-NR^{\circ}C(O)N(R^{\circ})_2$ ,  $-NR^{\circ}CO_2R^{\circ}$ ,  $-NR^{\circ}NR^{\circ}C(O)R^{\circ}$ ,  $-NR^{\circ}NR^{\circ}C(O)N(R^{\circ})_2$ ,  $-NR^{\circ}NR^{\circ}CO_2R^{\circ}$ ,  $-C(O)C(O)R^{\circ}$ ,  $-C(O)CH_2C(O)R^{\circ}$ ,  $-CO_2R^{\circ}$ ,  $-C(O)R^{\circ}$ ,  $-C(O)N(R^{\circ})_2$ ,  $-OC(O)N(R^{\circ})_2$ ,  $-S(O)_2R^{\circ}$ ,  $-SO_2N(R^{\circ})_2$ ,  $-S(O)R^{\circ}$ ,  $-NR^{\circ}SO_2N(R^{\circ})_2$ ,  $-NR^{\circ}SO_2R^{\circ}$ ,  $-C(=S)N(R^{\circ})_2$ ,  $-C(=NH)-N(R^{\circ})_2$  або  $-(CH_2)_yNHC(O)R^{\circ}$ , де кожний  $R^{\circ}$  вибирається

незалежно з водню, факультативно заміщеної аліфатичної групи  $C_{1-6}$ , незаміщеного 5-6-членного гетероарильного чи гетероциклічного кільця, фенілу,  $-O(Ph)$  або  $-CH_2(Ph)$ . Факультативні замісники на аліфатичній групі  $R^{\circ}$  вибираються з  $NH_2$ ,  $NH$ (аліфатична група  $C_{1-4}$ ),  $N$ (аліфатична група  $C_{1-4})_2$ , галогену, аліфатичної групи  $C_{1-4}$ ,  $OH$ ,  $O$ (аліфатична група  $C_{1-4}$ ),  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $CO_2H$ ,  $CO_2$ (аліфатична група  $C_{1-4}$ ),  $O$ (галоген аліфатична група  $C_{1-4}$ ) або галоген аліфатична група  $C_{1-4}$ .

[0054] Аліфатична група або неароматичне гетероциклічне кільце можуть містити одне чи більше заміщень. Придатні замісники на насиченому вуглеці аліфатичної групи або неароматичного гетероциклічного кільця вибираються з тих, що перелічені вище для ненасиченого вуглецю арильної чи гетероарильної групи, а також з наступних:  $=O$ ,  $=S$ ,  $=NNHR^*$ ,  $=NN(R^*)_2$ ,  $=NNHC(O)R^*$ ,  $=NNHCO_2(алкіл)$ ,  $=NNHSO_2(алкіл)$  або  $=NR^*$ , де кожний  $R^*$  вибирається незалежно з водню, факультативно заміщеної аліфатичної групи  $C_{1-6}$ . Факультативні замісники на аліфатичній групі  $R^*$  вибираються з  $NH_2$ ,  $NH$ (аліфатична група  $C_{1-4}$ ),  $N$ (аліфатична група  $C_{1-4})_2$ , галогену, аліфатичної групи  $C_{1-4}$ ,  $OH$ ,  $O$ (аліфатична група  $C_{1-4}$ ),  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $CO_2H$ ,  $CO_2$ (аліфатична група  $C_{1-4}$ ),  $O$ (галоген аліфатична група  $C_{1-4}$ ) або галоген аліфатична група  $C_{1-4}$ .

[0055] Факультативні замісники на азоті неароматичного гетероциклічного кільця вибираються з  $-R^+$ ,  $-N(R^+)_2$ ,  $-C(O)R^+$ ,  $-CO_2R^+$ ,  $-C(O)C(O)R^+$ ,  $-C(O)CH_2C(O)R^+$ ,  $-SO_2R^+$ ,  $-SO_2N(R^+)_2$ ,  $-C(=S)N(R^+)_2$ ,  $-C(=NH)-N(R^+)_2$  або  $-NR^+SO_2R^+$ , де  $R^+$  - це водень, факультативно заміщена аліфатична група  $C_{1-6}$ , факультативно заміщений феніл, факультативно заміщена група  $-O(Ph)$ , факультативно заміщена група  $-CH_2(Ph)$ , факультативно заміщена група  $-CH_2CH_2(Ph)$  або незаміщене 5-6-членне гетероарильне чи гетероциклічне кільце. Факультативні замісники на аліфатичній групі чи фенільному кільці  $R^+$  вибираються з  $NH_2$ ,  $NH$ (аліфатична група  $C_{1-4}$ ),  $N$ (аліфатична група  $C_{1-4})_2$ , галогену, аліфатичної групи  $C_{1-4}$ ,  $OH$ ,  $O$ (аліфатична група  $C_{1-4}$ ),  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $CO_2H$ ,  $CO_2$ (аліфатична група  $C_{1-4}$ ),  $O$ (галоген аліфатична група  $C_{1-4}$ ) або галоген(аліфатична група  $C_{1-4}$ ).

[0056] Термін "алкіліденовий ланцюжок" стосується лінійного чи розгалуженого вуглецевого ланцюжка, який може бути повністю насиченим або мати одну чи більше одиниць ненасичення і має дві точки прикріплення до решти молекули.

[0057] Комбінація замісників чи перемінних допускається тільки тоді, коли така комбінація дає стабільну чи хімічно придатну сполуку. Стабільна чи хімічно придатна сполука - це така сполука, яка суттєво не змінюється при витримці при температурі  $40^{\circ}C$  чи нижче, за відсутності вологи чи інших хімічно активних умов впродовж щонайменше одного тижня.

[0058] Для спеціаліста в даній галузі має бути очевидним, що певні сполуки за цим винаходом можуть існувати в таутомерних формах, і всі такі таутомерні форми таких сполук охоплюються винахідницьким задумом.

[0059] Якщо не стверджується інше, то слід розуміти, що представлені тут структури включають всі стереохімічні форми кожної такої структури; наприклад, конфігурації R і S для кожного центру асиметрії. Отже, поодинокі стереохімічні ізомери, а також енантіомерні і діастереомерні суміші описаних тут сполук охоплюються винахідницьким задумом. Якщо не стверджується інше, то слід також розуміти, що представлені тут структури включають сполуки, які відрізняються тільки присутністю одного чи більше ізотопно збагачених атомів. Наприклад, сполуки, які мають представлену структуру з заміною водню на дейтерій чи тритій або з заміщенням звичайного вуглецю вуглецем, збагаченим  $^{13}\text{C}$  чи  $^{14}\text{C}$ , вважаються такими, що охоплюються винахідницьким задумом. Такі сполуки є корисними, наприклад, як аналітичний інструмент або матеріал для біологічних тестів.

[0060] Згідно з іншим втіленням винаходу Q в формулі I - це NH, кисень чи сірка.

[0061] Згідно з кращим втіленням винаходу Q в формулі I - це NR. Ще краще, коли Q в формулі I - це NH.

[0062] Згідно з іншим кращим втіленням винаходу T в формулі I - це кисень чи сірка. Краще, щоб T в формулі I був представлений сіркою.

[0063] Згідно з іншим втіленням винаходу T в формулі I - це кисень, а аніон  $\text{R}^{2-}$ -T-H утворюється перед об'єднанням зі сполукою з формулою IV, щоб утворити сполуку з формулою III.

[0064] Згідно з іншим втіленням винаходу  $\text{R}^x$  в формулі I - це  $\text{U-R}^5$ , де U - це валентний зв'язок, -O- чи -NR-, а  $\text{R}^5$  - це R чи Ar.

[0065] Згідно з іншим кращим втіленням винаходу  $\text{R}^x$  в формулі I вибирається з R, Ar чи  $\text{N(R)}_2$ . Краще, щоб  $\text{R}^x$  в формулі I був представлений воднем.

[0066] Згідно з іншим кращим втіленням винаходу  $\text{R}^y$  в формулі I вибирається з  $-\text{OR}^1$  чи  $-\text{N(R}^1)_2$ .

[0067] Згідно з іншим втіленням винаходу  $\text{R}^y$  в формулі I вибирається з  $-\text{N(R}^1)_2$ , в якому кожний  $\text{R}^1$  незалежно вибирається з R або 3-7-членного моноциклічного або 8-10-членного біциклічного насиченого, частково ненасиченого чи повністю ненасиченого кільця, що має 0-4 гетероатомів, незалежно вибрані з азоту, кисню чи сірки. Кращі замісники  $\text{R}^1$  вибираються з  $-\text{OR}^3$ ,  $-\text{SR}^3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ , оксо, галогену,  $-\text{N(R}^3)_2$ ,  $-\text{C(O)R}^3$  або 3-6-членного ароматичного чи неароматичного кільця, що має від 0 до 2 гетероатомів, незалежно вибраних з азоту, кисню чи сірки. Найкращими замісниками на  $\text{R}^1$  аліфатичної групи  $\text{C}_{1-4}$  є  $\text{NH(CH}_3)$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{OCH}_3$ , морфолініл, піперазініл, піролідиніл і тіоморфолініл.

[0068] Згідно з іншим кращим втіленням винаходу  $\text{R}^y$  в формулі I вибирається з  $-\text{N(R}^1)_2$ , в якому кожний  $\text{R}^1$  - є таким R, що дві R групи беруться разом, щоб утворити факультативно заміщене 4-7-членне неароматичне кільце, що має до двох додаткових гетероатомів, незалежно вибраних з азоту, кисню чи сірки. Замісники на вказаному кільці вибираються з  $-\text{R}^3$ ,  $-\text{OR}^3$ ,  $-\text{SR}^3$ , -

$\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ , оксо, галогену,  $-\text{N(R}^3)_2$ ,  $-\text{C(O)R}^3$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^3$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^3$  або 3-6-членного ароматичного чи неароматичного кільця, що має від 0 до 2 гетероатомів, незалежно вибраних з азоту, кисню чи сірки. Кращі замісники на вказаному кільці вибираються з факультативно заміщеної аліфатичної групи  $\text{C}_{1-4}$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}$ (аліфатична група  $\text{C}_{1-4}$ ),  $\text{N}$ (аліфатична група  $\text{C}_{1-4}$ ) $_2$ , факультативно заміщеного фенілу,  $\text{CO}_2$ (аліфатична група  $\text{C}_{1-4}$ ) чи  $\text{SO}_2$ (аліфатична група  $\text{C}_{1-4}$ ). Найкращі замісники на вказаному кільці вибираються з метилу, етилу, метилсульфонілу,  $(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ , циклопропілу,  $\text{CH}_2$ циклопропілу,  $(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ ,  $\text{CH}_2$ t-бутилу,  $\text{CH}_2$ фенілу, фенілу,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH(CH}_3)$ ,  $\text{N(CH}_3)_2$ ,  $(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ ,  $(\text{CH}_2)_2$ морфолін-4-ілу,  $(\text{CH}_2)_2\text{N(CH}_3)_2$ , ізопропілу, пропілу, t-бутилу,  $(\text{CH}_2)_2\text{CN}$  чи  $(\text{CH}_2)_2\text{C(O)морфолін-4-ілу}$ .

[0069] Найкраще, щоб  $\text{R}^y$  в формулі I був представлений піролідин-1-ілом, морфолін-4-ілом, тіоморфолін-4-ілом, піперазин-1-ілом, діазепанілом або тетрагідроізохінолінілом, в яких кожне кільце факультативно заміщується однією чи двома групами, незалежно вибраними з метилу, етилу, метилсульфонілу,  $(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ , циклопропілу,  $\text{CH}_2$ циклопропілу,  $(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ ,  $\text{CH}_2$ t-бутилу,  $\text{CH}_2$ фенілу, фенілу,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH(CH}_3)$ ,  $\text{N(CH}_3)_2$ ,  $(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ ,  $(\text{CH}_2)_2$ морфолін-4-ілу,  $(\text{CH}_2)_2\text{N(CH}_3)_2$ , ізопропілу, пропілу, t-бутилу,  $(\text{CH}_2)_2\text{CN}$  чи  $(\text{CH}_2)_2\text{C(O)морфолін-4-ілу}$ .

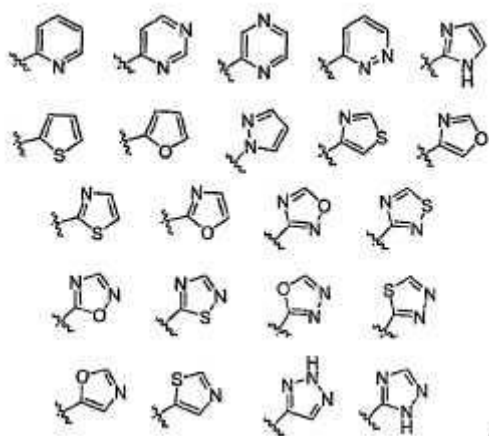
[0070] Згідно з іншим втіленням винаходу  $\text{R}^{z1}$  в формулі I - це 3-7-членне моноциклічне або 8-10-членне біциклічне насичене, частково ненасичене чи повністю ненасичене кільце, яке має 0-4 гетероатомів, незалежно вибрані з кисню, азоту чи сірки, і яке факультативно і незалежно заміщується 1-3 замісниками, вибраними з  $-\text{R}^3$ ,  $-\text{OR}^3$ ,  $-\text{SR}^3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ , оксо, галогену,  $-\text{N(R}^3)_2$ ,  $-\text{C(O)R}^3$ ,  $-\text{OC(O)R}^3$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^3$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^3$ ,  $-\text{SO}_2\text{N(R}^3)_2$ ,  $-\text{N(R}^3)\text{SO}_2\text{R}^3$ ,  $-\text{C(O)NR(R}^3)_2$ ,  $-\text{C(O)N(R}^3)_2$ ,  $\text{OC(O)NR(R}^3)_2$ ,  $-\text{OC(O)N(R}^3)_2$ ,  $-\text{NR}^3\text{C(O)R}^3$ ,  $-\text{NR}^3\text{C(O)N(R}^3)_2$  або  $-\text{NR}^3\text{CO}_2\text{R}^3$ .

[0071] Згідно з іншим втіленням винаходу  $\text{R}^{z1}$  в формулі I - це 5-6-членне моноциклічне або 8-10-членне біциклічне насичене, частково ненасичене чи повністю ненасичене кільце, яке має 0-4 гетероатомів, незалежно вибрані з кисню, азоту чи сірки, і яке факультативно і незалежно заміщується 1-3 замісниками, вибраними з  $-\text{R}^3$ ,  $-\text{OR}^3$ ,  $-\text{SR}^3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ , оксо, галогену,  $-\text{N(R}^3)_2$ ,  $-\text{C(O)R}^3$ ,  $-\text{OC(O)R}^3$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^3$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^3$ ,  $-\text{SO}_2\text{N(R}^3)_2$ ,  $-\text{N(R}^3)\text{SO}_2\text{R}^3$ ,  $-\text{C(O)NR(R}^3)_2$ ,  $-\text{C(O)N(R}^3)_2$ ,  $\text{OC(O)NR(R}^3)_2$ ,  $-\text{OC(O)N(R}^3)_2$ ,  $-\text{NR}^3\text{C(O)R}^3$ ,  $-\text{NR}^3\text{C(O)N(R}^3)_2$  або  $-\text{NR}^3\text{CO}_2\text{R}^3$ .

[0072] Згідно з кращим втіленням винаходу  $\text{R}^{z1}$  в формулі I - це 5-6-членне повністю ненасичене кільце, яке має 1-3 гетероатомів, незалежно вибрані з азоту, кисню чи сірки, і яке факультативно і незалежно заміщується 1-3 замісниками, вибраними з  $-\text{R}^3$ ,  $-\text{OR}^3$ ,  $-\text{SR}^3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ , оксо, галогену,  $-\text{N(R}^3)_2$ ,  $-\text{C(O)R}^3$ ,  $-\text{OC(O)R}^3$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^3$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^3$ ,  $-\text{SO}_2\text{N(R}^3)_2$ ,  $-\text{N(R}^3)\text{SO}_2\text{R}^3$ ,  $-\text{C(O)NR(R}^3)_2$ ,  $-\text{C(O)N(R}^3)_2$ ,  $\text{OC(O)NR(R}^3)_2$ ,  $-\text{OC(O)N(R}^3)_2$ ,  $-\text{NR}^3\text{C(O)R}^3$ ,  $-\text{NR}^3\text{C(O)N(R}^3)_2$  або  $-\text{NR}^3\text{CO}_2\text{R}^3$ .

[0073] Краще, щоб кільця  $\text{R}^{z1}$  в формулі I

факультативно заміщувались кільцями, вибраними з піразолу чи будь-якого з наступних 5-6-членних кілець:



[0074] Найкраще, щоб  $R^{z1}$  в формулі I був представлений кільцем піразолу, що має до трьох заміщень, як визначено вище.

[0075] Згідно з іншим кращим втіленням даного винаходу  $R^{z1}$  в формулі I має до двох заміщень, причому вказані замісники є такими, як визначено вище. Краще, щоб  $R^{z1}$  в формулі I мав одного замісника, причому вказаний замісник був таким, як визначено вище.

[0076] Кращими замісниками на частині  $R^{z1}$  в формулі I є  $-N(R^3)_2$ ,  $-OR^3$ ,  $Ar$  чи факультативно заміщена аліфатична група  $C_{1-4}$ , де  $Ar$  - це 5-6-членне насичене, частково ненасичене чи повністю ненасичене кільце, яке має 1-4 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню чи сірки. Ще кращими замісниками на частині  $R^{z1}$  в формулі I є аліфатична група  $C_{1-4}$ . Найкращі ж замісники на частині  $R^{z1}$  в формулі I вибираються з метилу, етилу, пропілу, ізопропілу, t-бутилу, циклопропілу або фенілу.

[0077] Згідно з іншим втіленням  $R^{z1}$  в формулі I - це аліфатична група  $C_{1-6}$ , заміщена 0-4 групами  $R^2$ . Краще, щоб  $R^{z1}$  заміщувався 0-3 групами  $R^2$ , де кожний  $R^2$  незалежно вибирається з  $R^3$ , оксо, галогену,  $N(R^3)_2$ ,  $CN$  або  $CO_2R^3$ .

[0078] Згідно з кращим втіленням винаходу  $R^{z2}$  в формулі I - це 5-6-членне моноциклічне або 8-10-членне біциклічне насичене, частково ненасичене чи повністю ненасичене кільце, яке має 0-4 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню чи сірки, і яке факультативно заміщується 1-3 замісниками, незалежно вибраними з  $-R^3$ ,  $-OR^3$ ,  $-SR^3$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ , оксо, галогену,  $-N(R^3)_2$ ,  $-C(O)R^3$ ,  $-OC(O)R^3$ ,  $-CO_2R^3$ ,  $-SO_2R^3$ ,  $-SO_2N(R^3)_2$ ,  $-N(R^3)SO_2R^3$ ,  $-C(O)NR(R^3)$ ,  $-C(O)N(R^3)_2$ ,  $-OC(O)NR(R^3)$ ,  $-OC(O)N(R^3)_2$ ,  $-NR^3C(O)R^3$ ,  $-NR^3C(O)N(R^3)_2$  або  $-NR^3CO_2R^3$ .

[0079] Краще, щоб  $R^{z2}$  в формулі I вибиралось з факультативно заміщеного кільця, вибраного з 5-6-членного моноциклічного або 9-10-членного біциклічного насиченого, частково ненасиченого чи повністю ненасиченого кільця; вказане кільце має до трьох заміщень, незалежно вибраних, як вказано вище. Найкраще, щоб  $R^{z2}$  в формулі I вибиралось з фенілу, імідазолілу, піразолілу,

піридилу, піридазинілу, піразинілу, нафтилу, тетрагідронафтилу, бензімідазолілу, хінолінілу, хіназолінілу, бензодіоксинілу, ізобензофурану, інданілу, індолілу, індолінілу, індазолілу або ізохінолінілу, причому частина  $R^{z2}$  в формулі I факультативно і незалежно заміщується 1-3 замісниками, як визначено вище.

[0080] Замісники на  $R^{z2}$  в формулі I, коли вони присутні, незалежно вибираються з галогену,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)R^3$ ,  $-CO_2R^3$ ,  $-C(O)NR(R^3)$ ,  $-NR^3C(O)R^3$ ,  $-N(R^3)_2$ ,  $-N(R^3)SO_2R^3$ ,  $-NR^3C(O)N(R^3)_2$  або  $-NR^3CO_2R^3$ . Кращі замісники на частині  $R^{z2}$  в формулі I незалежно вибираються з  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-F$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-COOH$ ,  $-CONHMe$ ,  $-CONHEt$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHAc$ ,  $-NHSO_2Me$ ,  $-NHSO_2Et$ ,  $-NHSO_2(n\text{-пропіл})$ ,  $-NHSO_2(ізопропіл)$ ,  $-NHCOEt$ ,  $-NHCOCH_2NHCH_3$ ,  $-NHCOCH_2N(CO_2t\text{-Bu})CH_3$ ,  $-NHCOCH_2N(CH_3)_2$ ,  $-NHCOCH_2CH_2N(CH_3)_2$ ,  $-NHCOCH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$ ,  $-NHCO(циклопропіл)$ ,  $-NHCO(ізопропіл)$ ,  $-NHCO(ізобутил)$ ,  $-NHCOCH_2(морфолін-4-іл)$ ,  $-NHCOCH_2CH_2(морфолін-4-іл)$ ,  $-NHCOCH_2CH_2CH_2(морфолін-4-іл)$ ,  $NHCO_2(t\text{-бутил})$ ,  $NH(циклогексил)$ ,  $-NHMe$ ,  $-NMe_2$ ,  $-OH$ ,  $-OMe$ , метил, етил, циклопропіл, ізопропіл або t-бутил.

[0081] Згідно з іншим кращим втіленням винаходу  $R^{z2}$  в формулі I має до двох заміщень, які є такими, як визначено вище. Краще, коли  $R^{z2}$  в формулі I має одного замісника, який є таким, як визначено вище. Найкраще, коли  $R^{z2}$  в формулі I має одного замісника, вибраного з  $-NR^3C(O)R^3$ , де кожний  $R^3$  незалежно вибирається з  $R$  або  $Ar$  і де  $R$  - це водень чи факультативно заміщена аліфатична група  $C_{1-4}$ .

[0082] Згідно з іншим втіленням  $R^{z2}$  в формулі I - це аліфатична група  $C_{1-6}$ , заміщена 0-3 групами, незалежно вибраними з галогену, оксо,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)R^3$ ,  $-CO_2R^3$ ,  $-C(O)NR(R^3)$ ,  $-NR^3C(O)R^3$ ,  $-N(R^3)_2$ ,  $-N(R^3)SO_2R^3$ ,  $-NR^3C(O)N(R^3)_2$  або  $-NR^3CO_2R^3$ . Краще, коли  $R^{z2}$  в формулі I представлений аліфатичною групою  $C_{1-4}$ , заміщеною 0-3 групами, незалежно вибраними з галогену,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)R^3$ ,  $-CO_2R^3$ ,  $-N(R^3)_2$  або  $-NR^3CO_2R^3$ .

[0083] Кращі втілення  $R^x$ ,  $T$ ,  $Q$ ,  $R^{z1}$  і  $R^{z2}$  у формулі II є такими, як визначено для цих частин у формулі I.

[0084] Кращі втілення частини  $R^y$  в  $R^y\text{-H}$  є такими, як визначено для групи  $R^y$  в формулі I.

[0085] Кращі втілення  $R^x$ ,  $T$ ,  $L^3$  і  $R^{z2}$  у формулі III є такими, як визначено для цих частин у формулі I.

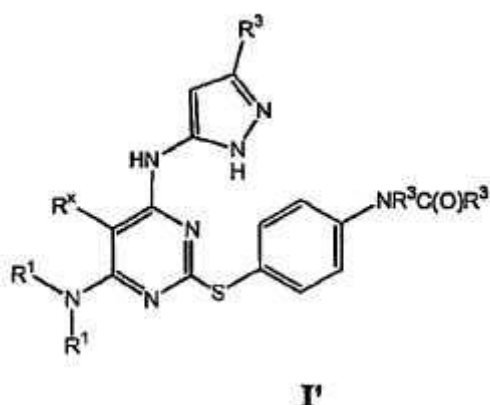
[0086] Кращі втілення частин  $Q$  і  $R^{z1}$  в  $R^{z1}\text{-Q-H}$  є такими, як визначено для цих частин у формулі I.

[0087] Кращі втілення  $R^x$ ,  $L^3$ ,  $L^2$  і  $Q$  у формулі IV є такими, як визначено для цих частин у формулі I.

[0088] Кращі втілення  $R^{z2}$  і  $T$  в  $R^{z2}\text{-T-H}$  є такими, як визначено для групи  $R^y$  в формулі I.

[0089] Краще, щоб  $R^x$  в процесах за даним винаходом був іншим, ніж відповідна група, що втрачається.

[0090] Кращі сполуки з формулою I, одержані за допомогою процесів за даним винаходом, мають формулу I':



або є їх фармацевтично прийнятними похідними чи солями, а  $R^1$  і  $R^3$  є такими, як визначено вище.

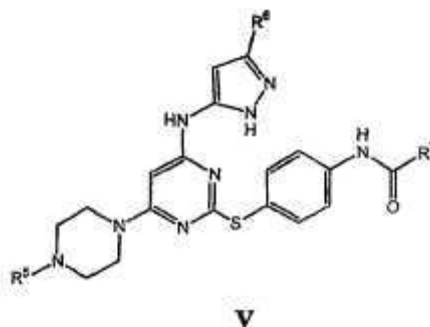
[0091] Кращі групи  $R^1$  у формулі I' незалежно вибираються з R, де R - це водень або факультативно заміщена аліфатична група  $C_{1-4}$ . Замісники на аліфатичній групі  $C_{1-4}$  частини  $R^1$  у формулі I' вибираються з  $-OR^3$ ,  $-SR^3$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ , оксо, галогену,  $-N(R^3)_2$ ,  $-C(O)R^3$  або 3-6-членного ароматичного чи неароматичного кільця, яке має 0-2 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню чи сірки. Кращими замісниками на аліфатичній групі  $C_{1-4}$  частини  $R^1$  у формулі I' є 5-6-членні неароматичні кільця, які мають 1-2 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню чи сірки. Найкращими замісниками на аліфатичній групі  $C_{1-4}$  частини  $R^1$  у формулі I' є  $NH(CH_3)$ ,  $NH_2$ ,  $OH$ ,  $OCH_3$ , морфолініл, піперидиніл, піперазиніл, піролідиніл і тіоморфолініл.

[0092] Згідно з іншим кращим втіленням кожний  $R^1$  в формулі I' - є таким R, що дві R групи беруться разом, щоб утворити факультативно заміщене 4-7-членне неароматичне кільце, що має до двох додаткових гетероатомів, незалежно вибраних з азоту, кисню чи сірки. Замісники на вказаному кільці вибираються з  $-R^3$ ,  $-OR^3$ ,  $-SR^3$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ , оксо, галогену,  $-N(R^3)_2$ ,  $-C(O)R^3$ ,  $-CO_2R^3$ ,  $-SO_2R^3$  або 3-6-членного ароматичного чи неароматичного кільця, що має від 0 до 2 гетероатомів, незалежно вибраних з азоту, кисню чи сірки. Кращі замісники на вказаному кільці вибираються з факультативно заміщеної аліфатичної групи  $C_{1-4}$ ,  $NH_2$ ,  $NH$ (аліфатична група  $C_{1-4}$ ),  $N$ (аліфатична група  $C_{1-4}$ ) $_2$ , факультативно заміщеного фенілу,  $CO_2$ (аліфатична група  $C_{1-4}$ ) чи  $SO_2$ (аліфатична група  $C_{1-4}$ ). Найкращі замісники на вказаному кільці вибираються з метилу, етилу, метилсульфонілу,  $(CH_2)_2SO_2CH_3$ , циклопропілу,  $CH_2$ циклопропілу,  $(CH_2)_2OH$ ,  $CH_2t$ -бутилу,  $CH_2$ фенілу, фенілу,  $NH_2$ ,  $NH(CH_3)$ ,  $N(CH_3)_2$ ,  $(CH_2)_2NH_2$ ,  $(CH_2)_2$ морфолін-4-ілу,  $(CH_2)_2N(CH_3)_2$ , ізопропілу, пропілу,  $t$ -бутилу,  $(CH_2)_2CN$  чи  $(CH_2)_2C(O)$ морфолін-4-ілу.

[0093] Краще, щоб кільце, утворене  $N(R^1)_2$  у формулі I', було піролідинілом, піперидинілом, морфолін-4-ілом, тіоморфолін-4-ілом, піперазин-1-ілом, діазепанілом або тетрагідроізохінолініном, при цьому кожне кільце факультативно заміщується однією чи двома групами, незалежно вибраними з метилу, етилу, метилсульфонілу,

$(CH_2)_2SO_2CH_3$ , циклопропілу,  $CH_2$ циклопропілу,  $(CH_2)_2OH$ ,  $CH_2t$ -бутилу,  $CH_2$ фенілу, фенілу,  $NH_2$ ,  $NH(CH_3)$ ,  $N(CH_3)_2$ ,  $(CH_2)_2NH_2$ ,  $(CH_2)_2$ морфолін-4-ілу,  $(CH_2)_2N(CH_3)_2$ , ізопропілу, пропілу,  $t$ -бутилу,  $(CH_2)_2CN$  чи  $(CH_2)_2C(O)$ морфолін-4-ілу.

[0094] Кращі сполуки в межах сполук з формулою I, одержані за допомогою процесів за даним винаходом, мають формулу V:



або є їх фармацевтично прийнятними похідними чи солями, де:

$R^5$  вибирається з водню чи аліфатичної групи  $C_{1-4}$ ;

$R^6$  вибирається з аліфатичної групи  $C_{1-3}$ ; і

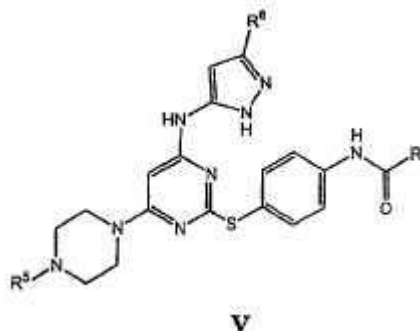
$R^7$  вибирається з аліфатичної групи  $C_{1-4}$ .

[0095] Групи  $R^5$  в формулі V вибираються з водню, метилу, етилу,  $t$ -бутилу, пропілу, циклопропілу, циклопропілметилу чи ізопропілу. Краще, щоб групи  $R^5$  в формулі V вибирались з водню чи метилу. Найкраще, щоб група  $R^5$  в формулі V була представлена метилом.

[0096] Групи  $R^6$  в формулі V вибираються з водню, метилу, етилу чи циклопропілу. Краще, щоб групи  $R^6$  в формулі V вибирались з метилу чи циклопропілу. Найкраще, щоб група  $R^6$  в формулі V була представлена метилом.

[0097] Групи  $R^7$  в формулі V вибираються з водню, метилу, етилу,  $t$ -бутилу чи циклопропілу. Краще, щоб групи  $R^7$  в формулі V вибирались з етилу чи циклопропілу. Найкраще, щоб група  $R^7$  в формулі V була представлена циклопропілом.

[0098] Згідно з іншим втіленням даний винахід стосується сполуки з формулою V:



або її фармацевтично прийнятних похідних чи солей, де:

$R^5$  вибирається з водню чи аліфатичної групи  $C_{1-4}$ ;

$R^6$  вибирається з аліфатичної групи  $C_{1-3}$ ; і

$R^7$  вибирається з аліфатичної групи  $C_{1-4}$ ; за умови, що вказана сполука є іншою, ніж N-{4-[4-(4-метил-піперазин-1-іл)-6-(5-метил-2H-піразол-3-

іламіно)-піримідин-2-ілсульфаніл]-феніл}-пропіонамід.

[0099] Групи  $R^5$  в формулі V вибираються з водню, метилу, етилу, t-бутилу чи ізопропілу. Краще, щоб групи  $R^5$  в формулі V вибирались з водню чи метилу. Найкраще, щоб група  $R^5$  в формулі V була представлена метилом.

[00100] Групи  $R^6$  в формулі V вибираються з водню, метилу, етилу чи циклопропілу. Краще, щоб групи  $R^6$  в формулі V вибирались з метилу чи циклопропілу. Найкраще, щоб група  $R^6$  в формулі V була представлена метилом.

[00101] Групи  $R^7$  в формулі V вибираються з водню, метилу, етилу, t-бутилу чи циклопропілу. Краще, щоб групи  $R^7$  в формулі V вибирались з етилу чи циклопропілу. Найкраще, щоб група  $R^7$  в формулі V була представлена циклопропілом.

[00102] Сполуки з формулою V попадають в розряд сполук, описаних в публікації РСТ WO 02/057259. Однак заявниками було відкрито, що дані сполуки мають дивовижну і несподівано підвищену потенцію в якості інгібіторів протеїнкінази Аврора та/або протеїнкінази FLT-3.

[00103] Структури показових сполук з формулою V наведені в Таблиці 1 далі.

Таблиця 1.

№ V-	Структура	№ V-	Структура
1		2	
3		4	

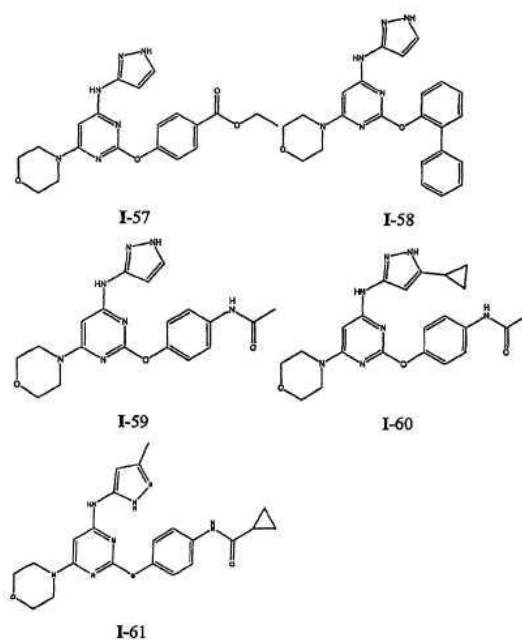
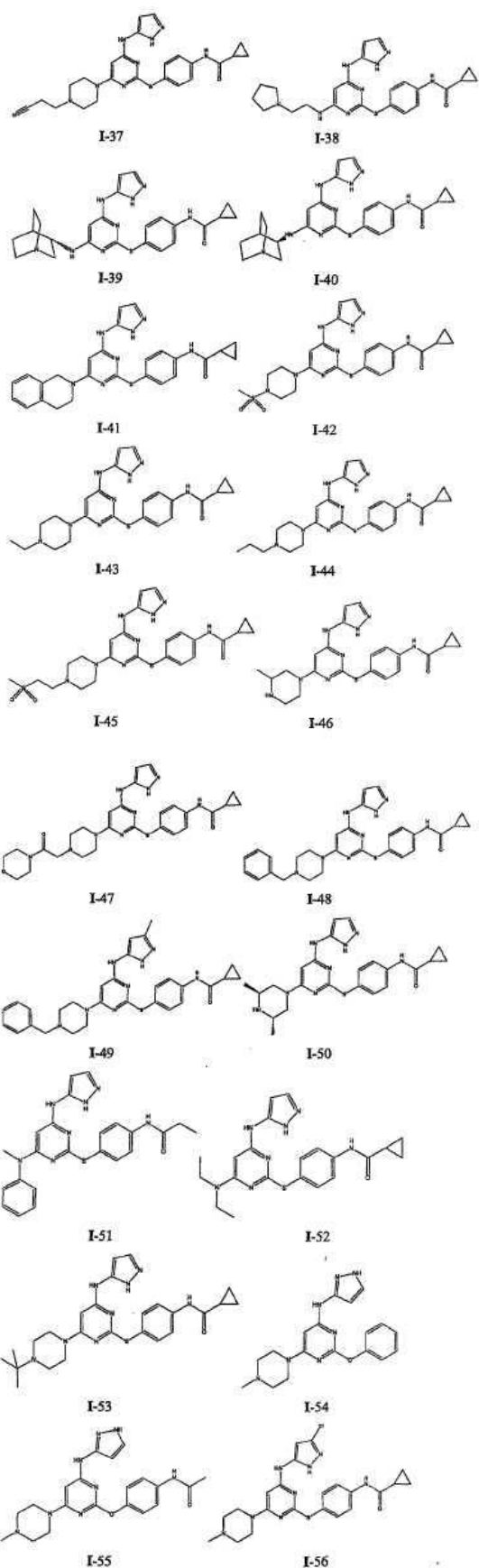
№ V-	Структура	№ V-	Структура
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	

№ V-	Структура	№ V-	Структура
19		20	

[00104] Інші показові сполуки з формулою V, одержані згідно з процесами за даним винаходом, наведені в Таблиці 2 далі.

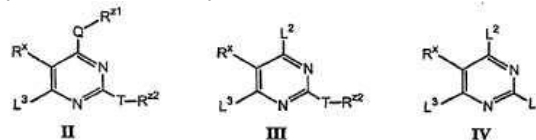






[00105] Здебільшого процеси за даним винаходом використовуються для одержання сполуки, вибраної з Таблиць 1 і 2. Краще, щоб процеси за даним винаходом використовувались для одержання сполуки, вибраної з Таблиці 1.

[00106] Згідно з додатковим втіленням даний винахід стосується сполуки з формулою II, формулою III або формулою IV:



або її фармацевтично прийнятної солі, де R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup>, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, L<sup>3</sup>, T, R<sup>22</sup> і Q та їх кращі втілення є такими, як визначено вище.

[00107] Згідно з кращим втіленням даний винахід стосується проміжної сполуки з формулою II.

[00108] Згідно з іншим кращим втіленням даний винахід стосується проміжної сполуки з формулою III.

[00109] Згідно з ще іншим кращим втіленням даний винахід стосується проміжної сполуки з формулою IV.

[00110] Згідно з іншим втіленням даний винахід стосується композиції, яка містить сполуку за цим винаходом або її фармацевтично прийнятне похідне і фармацевтично прийнятний носій, ад'ювант чи розчинник. Кількість сполуки в композиціях за даним винаходом є такою, щоб бути ефективною для помітного пригнічення протеїнкінази, зокрема Аврори та/або кінази FLT-3, в біологічному зразку або у пацієнта. Здебільшого композицію за даним винаходом складають для введення пацієнту, який того потребує. Краще за все, щоб композиція за цим винаходом складалась для орального введення пацієнту.

[00111] Термін "пацієнт", як він тут використовується, означає тварину, переважно

сваця, а більш за все - людину.

[00112] Термін "фармацевтично прийнятний носій, ад'ювант чи розчинник" стосується нетоксичного носія, ад'юванта чи розчинника, який не руйнує фармакологічну активність сполуки, введеної в композицію. Фармацевтично прийнятні носії, ад'юванти чи розчинники, які можуть використовуватись в композиціях за цим винаходом, включають, не обмежуючись ними, іонообмінними, глинозем, стеарат алюмінію, лецитин, сироваткові білки, такі як людський сироватковий альбумін, буферні речовини, такі як фосфати, гліцин, сорбінова кислота, сорбат калію, парціальні гліцеридні суміші насичених рослинних жирних кислот, вода, солі чи електроліти, такі як протамін сульфат, гідрофосфат динатрію, гідрофосфат калію, хлорид натрію, солі цинку, колоїдний кремнезем, трисилікат магнію, полівініл пірролідон, речовини на основі целюлози, поліетиленгліколь, натрієва сіль карбоксиметилцелюлози, поліакрилати, воски, поліетилен-поліоксипропілен-блок полімери і ланолін.

[00113] Термін "помітно пригнічує", як він тут використовується, означає зміну, що піддається виміру, активності протеїнкінази між зразком, що містить вказану композицію і протеїнкіназу, і еквівалентним зразком, що містить протеїнкіназу за відсутності вказаної композиції.

[00114] "Фармацевтично прийнятне похідне або сіль" означає будь-яку нетоксичну сіль, ефір, сіль ефіру чи інше похідне сполуки за даним винаходом, яке після введення реципієнту здатне утворити, прямо чи опосередковано, сполуку за цим винаходом або її активний у відношенні пригнічення протеїнкінази метаболіт чи залишок. Термін "активний у відношенні пригнічення протеїнкінази метаболіт чи залишок", як він тут використовується, означає, що метаболіт чи залишок також є інгібітором Аврори та/або протеїнкінази FLT-3.

[00115] Згідно з іншим втіленням даний винахід стосується процесів одержання фармацевтично прийнятної солі сполуки формули I, I' чи V, що включають етап перетворення сполуки формули I, I' чи V, одержаної згідно з процесами за даним винаходом, в бажану фармацевтично прийнятну сіль. Такі перетворення є добре відомими в даній галузі. Дивись, в цілому, "Advanced Organic Chemistry", Jerry March, 4<sup>th</sup> edition, John Wiley and Sons, N.Y. (1992).

[00116] Фармацевтично прийнятні солі сполук за даним винаходом включають ті, що походять від фармацевтично прийнятних неорганічних і органічних кислот і основ. Приклади придатних кислих солей включають ацетат, адіпат, альгінат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат, бісульфат, бутират, цитрат, камфорат, камфорсульфонат, циклопентанпропіонат, диглюконат, додецилсульфат, етансульфонат, формат, фумарат, глюкогептаноат, гліцерофосфат, гліколат, гемісульфат, гептаноат, гексаноат, гідрохлорид, гідробромід, гідройодід, 2-гідроксietансульфонат, лактат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталенсульфонат, нікотинат,

нітрат, оксалат, пальмоат, пектінат, персульфат, 3-фенілпропіонат, фосфат, пікрат, півалат, пропіонат, саліцилат, суцїнат, сульфат, тартрат, тіоціанат, тозилат і ундеканоат. Інші кислоти, такі як щавлева, хоча самі по собі не є фармацевтично прийнятними, можуть слугувати для одержання солей, які використовуються як проміжні продукти при приготуванні сполук за цим винаходом і їх фармацевтично прийнятних кислих солей.

[00117] Солі, похідні від відповідних основ, включають солі лужного металу (наприклад, натрію і калію), лужноземельного металу (наприклад, магнію), амонію і солей  $N^+(алкіл\ C_{1-4})_4$ . Даний винахід передбачає також кватернізацію будь-яких основних азотвміщуючих груп з розкритих тут сполук. Шляхом такої кватернізації можуть бути отримані продукти, розчинні у воді чи олії, а також продукти у вигляді дисперсії.

[00118] В Таблиці 3 наведені показові солі сполук з формулою V за даним винаходом.

Таблиця 3.

Показові солі сполук з формулою V

V-1 i		V-1 ii	
V-1 iii		V-1 iv	
V-1 v		V-1 vi	
V-1 vii		V-1 viii	
V-1 ix		V-1 x	
V-1 xi		V-20 i	
V-20 ii		-	-

[00119] Композиції за даним винаходом можуть вводитись орально, парентерально, шляхом інгаляції аерозоллю, місцево, ректально, назально, за щок, вагінально або через імплантоване депо. Термін "парентерально", як він тут використовується, включає підшкірний, внутрішньовенний, внутрішньом'язовий, інтра-артикулярний, інтра-синовіальний, інтратермальний, інтратекальний,

внутрішньопечінковий та інтракраніальний шляхи введення за допомогою ін'єкції чи інфузії. Здебільшого такі композиції вводяться орально, інтраперитонеально або внутрішньовенно. Призначені для ін'єкцій стерильні форми композицій за цим винаходом можуть являти собою водні чи олійні суспензії. Такі суспензії готуються за методиками, відомими в даній галузі, з використанням відповідних засобів. Стерильний препарат для ін'єкцій може також являти собою розчин чи суспензію в нетоксичному, придатному для парентерального введення розчиннику розріджувачі, наприклад як розчин у 1,3-бутандіолі. Серед придатних розчинників і розріджувачів, які можуть бути використані для цього, - вода, розчин Зінгера та ізотонічний розчин хлориду натрію. Крім того, стерильні жирні олії широко використовуються в якості розчинника чи середовища для суспендування.

[00120] З цією метою може бути використана будь-яка чиста жирна олія, включаючи синтетичні моно- і дигліцериди. Жирні кислоти, такі як олеїнова кислота і її гліцеридні похідні, застосовуються для отримання ін'єкційних препаратів, як і натуральні фармацевтично прийнятні олії, такі як оливкова олія чи касторова олія, особливо в їх поліоксидетильованих версіях. Такі олійні розчини чи суспензії можуть також містити спиртовий розріджувач з довгим ланцюжком чи диспергатор, такий як карбоксиметил целюлоза чи подібні, які часто використовуються для приготування фармацевтично прийнятних дозових форм, включаючи емульсії і суспензії. Також широко використовуються сурфактанти, такі як твіни, спани і інші емульгатори чи підсилювачі біодоступності.

[00121] Фармацевтично прийнятні композиції за даним винаходом можуть вводиться орально у вигляді будь-якої орально прийнятної дозової форми, включаючи, але не обмежуючись ними, капсули, таблетки, водні суспензії чи розчини. У випадку таблеток для орального застосування широко використовуються такі наповнювачі, як лактоза і кукурудзяний крохмаль. Типово додаються інгредієнти для зм'ясування, такі як стеарат магнію. Для орального введення у вигляді капсули використовуються такі наповнювачі, як лактоза і висушений кукурудзяний крохмаль. Коли водні суспензії призначаються для орального використання, активний інгредієнт комбінують з емульгатором і засобом для суспендування. Якщо бажано, можуть також додаватись певні підсолоджувачі, ароматизатори та барвники.

[00122] Як варіант, фармацевтично прийнятні композиції за даним винаходом можуть вводиться у вигляді суппозиторіїв для ректального введення. Їх можна приготувати змішуванням активного інгредієнта з відповідним не подразнюючим наповнювачем, що є твердим при кімнатній температурі, але рідким при ректальній температурі, і, отже, буде плавиться в прямій кишці з вивільненням активного інгредієнта. Такі матеріали включають масло какао, бджолиний віск, і поліетиленгліколі.

[00123] Фармацевтично прийнятні композиції за даним винаходом можуть також вводиться місцево, особливо коли ціль лікування пов'язана з ділянками чи органами, легко доступними ззовні, включаючи хвороби ока, шкіри чи нижнього відділу кишкового тракту. Відповідні лікарські форми для зовнішнього застосування легко готуються для кожної з таких ділянок чи кожного з органів.

[00124] Місцеве застосування для нижнього відділу кишкового тракту може бути здійснене у вигляді ректального суппозиторію (дивись вище) або у вигляді клізми відповідного складу. Також можуть використовуватись місцево трансдермальні накладки.

[00125] Для місцевого застосування фармацевтично прийнятні композиції можуть бути приготовані як відповідна мазь, що містить активний інгредієнт, суспендований чи розчинений в одному чи більше носіїв. Носії для місцевого введення сполук за даним винаходом включають, не обмежуючись ними, мінеральну олію, рідкий вазелін, медичний вазелін, пропілен гліколь, поліоксидетилен, поліоксипропілен, віск і воду. Як варіант, фармацевтично прийнятні композиції можуть бути приготовані як відповідний лосьйон чи крем, що містять активні компоненти, суспендовані чи розчинені в одному чи більше фармацевтично прийнятних носіїв. Придатні носії включають, не обмежуючись ними, мінеральну олію, моностеарат сорбіту, полісорбат 60, цетилові ефіри, віск, цетеариловий спирт, 2-октилдодеканол, бензиловий спирт і воду.

[00126] Для офтальмологічного використання фармацевтично прийнятні композиції можуть бути приготовані як тонко подрібнені суспензії в ізотонічному, з регульованим рН, стерильному сольовому розчині або, краще, як розчини в ізотонічному, з регульованим рН, стерильному сольовому розчині без використання консерванту або з консервантом, таким як хлорид бензилалконію. Як варіант, для офтальмологічного використання фармацевтично прийнятні композиції можуть бути приготовані як мазь, така як вазелін.

[00127] Фармацевтично прийнятні композиції за даним винаходом можуть також вводиться у вигляді назального аерозолю чи інгаляції. Такі композиції готуються за методиками, добре відомими в фармацевтичній галузі, як розчини в сольовому розчині з використанням бензилового спирту чи інших придатних консервантів, підсилювачів всмоктування для підвищення біодоступності, фтор вуглецю та/або інших відомих засобів для солюбілізації чи диспергування.

[00128] Найкраще, щоб фармацевтично прийнятні композиції за даним винаходом готувались для орального введення.

[00129] Кількість сполуки за даним винаходом, яка може комбінуватись з носіями при створенні композиції для певної дозової форми, буде коливатись в залежності від того, кого лікують, і від конкретного способу введення. Здебільшого композиції повинні складатись таким чином, щоб дозу інгібітору між 0,01 і 100мг/кг ваги тіла/день

можна було б ввести пацієнту, який приймає таке лікування.

[00130] Слід також розуміти, що конкретна доза і схема лікування для даного пацієнта будуть залежати від різноманітних чинників, включаючи активність конкретної сполуки, що використовується, вік, вагу тіла, загальний стан здоров'я, стать, раціон харчування, час введення, швидкість екскреції, сполучення з іншими лікарськими препаратами, а також судження лікуючого лікаря і тяжкість тієї хвороби, яку лікують. Кількість сполуки за даним винаходом в композиції буде також залежати від конкретної сполуки, яка використовується для приготування композиції.

[00131] В залежності від конкретних умов чи хвороби, що лікується або попереджується, в композиціях за даним винаходом можуть також бути присутніми додаткові терапевтичні препарати, які звичайно вводяться для лікування чи попередження такої хвороби. Такі додаткові терапевтичні препарати, які звичайно вводяться для лікування чи попередження даної хвороби чи стану, відомі як "відповідні хворобі чи стану, що лікується".

[00132] Наприклад, хімотерапевтичні препарати чи інші антипроліферативні засоби можуть комбінуватись зі сполуками за даним винаходом для лікування проліферативних захворювань і раку. Приклади відомих хімотерапевтичних препаратів включають, не обмежуючись ними, Глівек™, адріаміцин, дексаметазон, вінкрістин, циклофосфамід, фторурацил, топотекан, таксол, інтерферони і похідні платини.

Інші приклади препаратів, з якими інгібітори за даним винаходом також можуть комбінуватись, включають, без обмеження: препарати для лікування хвороби Альцгеймера, такі як Аріцепт® і Екселон®; препарати для лікування хвороби Паркінсона, такі як L-DOPA/карбідopa, ентакапон, ропінірол, праміпексол, бромкріптин, перголід, тригексефендил і амантадин; препарати для лікування розсіяного склерозу (РС), такі як бета-інтерферон (наприклад, Авонекс® і Ребіт®), Копаксон® і мітоксантрон; препарати для лікування астми, такі як альбутерол і Сингулар; препарати для лікування шизофренії, такі як зіпрекса, ріспердал, серокуел і галоперідол; протизапальні препарати, такі як кортикостероїди, блокатори ФНП, IL-1 RA, азатіопрін, циклофосфамід і сульфалазін; імуномодуляторні і імуносупресивні препарати, такі як циклоспорин, такролімус, рапаміцин, мікофенолат, мотефіл, інтерферони, кортикостероїди, циклофосфамід, азатіопрін і сульфалазін; нейротрофічні фактори, такі як інгібітори ацетил холінерастери, інгібітори MAO, інтерферони, протисудомні препарати, блокатори іонних каналів, рілузол і препарати проти хвороби Паркінсона; препарати для лікування серцево-судинних хвороб, такі як бета-блокатори, інгібітори AXE, діуретики, нітрати, блокатори кальцієвих каналів і статіни; препарати для лікування хвороб печінки, такі як кортикостероїди, холестирамін, інтерферони і

антивірусні препарати; препарати для лікування розладів кровотворення, такі як кортикостероїди, протилейкеміїні препарати і фактори росту; а також препарати для лікування імунодефіцитних станів, такі як гамма-глобулін.

[00133] Подальші приклади хімотерапевтичних препаратів чи інших антипроліферативних засобів, які можуть комбінуватись зі сполуками за даним винаходом для лікування проліферативних захворювань і раку, включають, не обмежуючись ними, наприклад інші препарати чи протиракові засоби, які можуть використовуватись в комбінації з новими протираковими препаратами за даним винаходом, включають хірургію, променеву терапію (лише кілька її прикладів - це гамма-проміння, променева терапія пучком нейтронів, протонна терапія, брахітерапія і системні радіоактивні ізотопи), ендокринну терапію, модифікатори біологічних реакцій (інтерферони, інтерлейкіни і фактор некрозу пухлин (ФНП) - це лише кілька прикладів), гіпертермія і кріотерапія, препарати для пом'якшення будь-яких несприятливих ефектів (наприклад, протиблювотні засоби) та інші затверджені хімотерапевтичні препарати, включаючи, але не обмежуючись ними, алкілюючі препарати (мехлоретамін, хлорамбуцил, циклофосфамід, мелфалан, іфосфамід), антиметаболіти (метотрексат), антагоністи пурину і антагоністи піримідину (6-меркаптопурин, 5-фторурацил, цитарабіл, гемцитабін), веретеноклітинні отрути (вінбластин, вінкрістин, вінорелбін, паклітаксел), подофіллотоксини (етопозид, іринотекан, топотекан), антибіотики (доксорубіцин, блеомицин, мітоміцин), нітрозосечовини (кармустин, ломустин), неорганічні іони (цисплатин, карбоплатин), ферменти (аспарагіназа) і гормони (тамоксифен, леупролід, флутамід і мегестрол), Глівек™, адріаміцин, дексаметазон і циклофосфамід. Більш широкий огляд сучасних способів лікування раку можна знайти на сайті: <http://www.nci.nih.gov/>. Перелік затверджених Управлінням по контролю за продуктами та ліками (США) онкологічних препаратів можна знайти на сайті: <http://www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe.htm> і в Довіднику фірми Мерк, 17 видання, 1999, повний зміст яких цим самим включається для звернення.

[00134] Кількість додаткового терапевтичного препарату, присутня в композиціях за даним винаходом, буде не більшою, ніж та їх кількість, яка б звичайно вводилась в композиції, єдиним активним компонентом якої є цей терапевтичний препарат. Здебільшого кількість додаткового терапевтичного препарату в розкритих тут композиціях знаходиться в межах від приблизно 50% до 100% тієї кількості, звичайно присутньої в композиції, єдиним активним компонентом якої є цей терапевтичний препарат.

[00135] Згідно з іншим втіленням даний винахід стосується способу пригнічення активності Аврори-1, Аврори-2, Аврори-3 та/або кінази FLT-3 в біологічному зразку, який передбачає етап контактування вказаного біологічного зразка зі сполукою з формулою V або з композицією, що

містить вказану сполуку.

[00136] Термін "біологічний зразок", як він тут використовується, включає, без обмеження, клітинні культури чи їх екстракти; біопсійний матеріал, отриманий від ссавця чи його екстракту; а також кров, слину, сечу, фекалії, сім'я, сльози і інші рідини організму чи їх екстракти.

[00137] Пригнічення активності Аврори-1, Аврори-2, Аврори-3 та/або кінази FLT-3 в біологічному зразку використовується з багатьма цілями, які відомі спеціалістам в даній галузі. Приклади таких цілей включають, не обмежуючись ними, переливання крові, трансплантацію органів, зберігання біологічних зразків і біологічні проби.

[00138] Згідно з іншим втіленням даний винахід стосується способу пригнічення активності кінази Аврора-1 у пацієнта, який передбачає етап введення вказаному пацієнту сполуки з формулою V або композиції, що містить вказану сполуку.

[00139] Згідно з іншим втіленням даний винахід стосується способу пригнічення активності кінази Аврора-2 у пацієнта, який передбачає етап введення вказаному пацієнту сполуки з формулою V або композиції, що містить вказану сполуку.

[00140] Згідно з іншим втіленням даний винахід стосується способу пригнічення активності кінази Аврора-3 у пацієнта, який передбачає етап введення вказаному пацієнту сполуки з формулою V або композиції, що містить вказану сполуку.

[00141] Згідно з іншим втіленням даний винахід стосується способу пригнічення активності кінази FLT-3 у пацієнта, який передбачає етап введення вказаному пацієнту сполуки з формулою V або композиції, що містить вказану сполуку.

[00142] Згідно з іншим втіленням даний винахід стосується способу пригнічення активності кінази Аврора-1, Аврора-2, Аврора-3 і FLT-3 у пацієнта, який передбачає етап введення вказаному пацієнту сполуки з формулою V або композиції, що містить вказану сполуку.

[00143] Згідно з іншим втіленням даний винахід стосується способу лікування або зменшення тяжкості опосередкованої Аворою хвороби чи стану, який передбачає етап введення вказаному пацієнту сполуки з формулою V або композиції, що містить вказану сполуку.

[00144] Термін "опосередкована Аворою хвороба", як він тут використовується, означає будь-яку хворобу чи інший шкідливий стан, щодо яких відомо, що протеїнкінази сімейства Аврора відіграють в них певну роль. Такі хвороби чи стани включають, без обмеження, меланому, лейкемію або рак, вибраний з кишечника, молочної залози, шлунку, яєчника, шийки матки, меланому, нирок, передміхурової залози, лімфоми, нейробластоми, підшлункової залози, лейкемії і сечового міхура.

[00145] Згідно з іншим втіленням даний винахід стосується способу лікування раку у пацієнта, який передбачає етап введення вказаному пацієнту сполуки з формулою V або композиції, що містить вказану сполуку.

[00146] Згідно з іншим втіленням даний винахід стосується способу лікування меланоми, лімфоми, нейробластоми, лейкемії або раку, вибраного з кишечника, молочної залози, легень,

нирок, яєчника, ЦНС, шийки матки, передміхурової залози або раку шлункового тракту у пацієнта, який передбачає етап введення вказаному пацієнту сполуки з формулою V або композиції, що містить вказану сполуку.

[00147] Згідно з іншим втіленням даний винахід стосується способу лікування гострої мієлогенної лейкемії (AML), гострої лімфоцитарної лейкемії (ALL), мастоцитозу чи шлунково-кишкової стромальної пухлини (GIST) у пацієнта, який передбачає етап введення вказаному пацієнту сполуки з формулою V або композиції, що містить вказану сполуку.

[00148] Інший аспект даного винаходу стосується переривання мітозу ракових клітин у пацієнта, яке передбачає етап введення вказаному пацієнту сполуки з формулою V або композиції, що містить вказану сполуку.

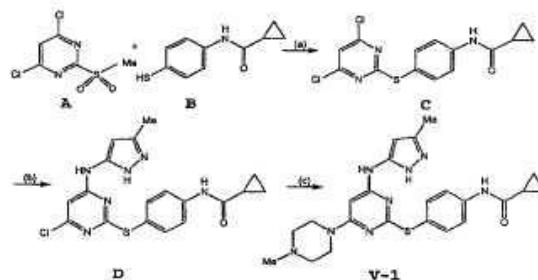
[00149] Згідно з іншим втіленням даний винахід стосується способу лікування або зменшення тяжкості раку у пацієнта, який передбачає етап переривання мітозу ракових клітин шляхом пригнічення активності Аврори-1, Аврори-2 та/або Аврори-3 сполукою з формулою V або композицією, що містить вказану сполуку.

[00150] В додатковому втіленні способи за цим винаходом, які використовують композиції, що не містять будь-якого додаткового терапевтичного препарату, передбачають додатковий етап окремого введення вказаному пацієнту додаткового терапевтичного препарату. Коли такі додаткові терапевтичні препарати вводяться окремо, вони можуть вводитись пацієнту до, вслід за або після введення композицій за даним винаходом.

[00151] З метою більш повного розуміння описаного тут винаходу наводяться наступні приклади. Має бути зрозумілим, що ці приклади слугують тільки ілюстративним цілям і не повинні трактуватись як обмеження даного винаходу будь-яким чином.

#### ПРИКЛАДИ

Загальна схема:



#### Приклад 1

4,6-Дихлорпіримідин-2-метилсульфон (A): Отриманий способами, по суті подібними до описаних в Koppell et al, JOC, 26, 1961, 792, наступним чином. До перемішаного розчину 4,6-дихлор-2-(метилтіо)піримідину (50г, 0,26моль) в дихлорметані (1л) при 0°C додавали метаклорпероксибензойної кислоти (143,6г, 0,64 моль) впродовж 20 хвилин. Розчину дали нагрітись до кімнатної температури і перемішували впродовж 4 годин. Суміш розвели дихлорметаном (1,5л), після

чого послідовно обробили 50% розчином  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3/\text{NaHCO}_3$  (4 x 300мл), розсоллом (200мл) і висушили ( $\text{MgSO}_4$ ). Розчинник видалили in vacuo, щоб отримати майже білу тверду масу, яку знову розчинили в EtOAc (1л) і послідовно обробили насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$  (3 x 300мл) і розсоллом (100мл), після чого висушили ( $\text{MgSO}_4$ ). Розчинник видалили in vacuo, щоб отримати титильну сполуку (A) у вигляді білої твердої маси (55,6г, 96% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  3,40 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 7,75 (1H, s, ArH).

#### Приклад 2

Циклопропан карбонова кислота [4-(4,6-дихлор-піримідин-2-ілсульфаніл)-феніл]-амід (C): Суспензію сполуки A (10г, 44,04ммоль) і циклопропан карбонова кислота(4-меркапто-феніл)-аміду (B, 8,51г, 44,04ммоль) в t-бутанолі (300мл) піддавали дегазації шляхом евакуації і наступної продувки азотом. Суміш перемішували при 90°C в атмосфері азоту впродовж 1 години, після чого розчинник видаляли in vacuo. Залишок розчиняли в етил ацетаті (600мл) і промивали водним розчином калію карбонату і натрію хлориду. Органічний екстракт висушували над магнію сульфатом, концентрували до малого об'єму і давали кристалізуватись. Продукт C збирали у вигляді безбарвних кристалів (11,15г, 74%).  $^1\text{H}$  ЯМР  $\text{DMSO-d}^6$   $\delta$  0,82-0,89 (4H, m), 1,80-1,88 (1H, m), 7,55 (2H, d), 7,70-7,76 (3H, m), 10,49 (1H, s); M+H, 340.

#### Приклад 3

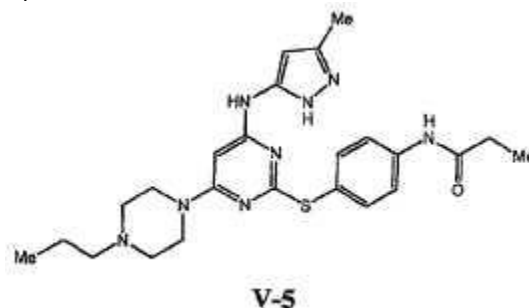
Циклопропан карбонова кислота {4-[4-хлор-6-(5-метил-2H-піразол-3-іламіно)-піримідин-2-ілсульфаніл]-феніл} амід (D): Суміш сполуки C (1,0г, 2,94ммоль) і 3-аміно-5-метилпіразолу (314мг, 3,23ммоль) в диметилформаміді (6мл) обробляли діізопропілетиламіном (0,614мл, 3,53ммоль) і натрію йодидом (530мг, 3,53ммоль). Потім суміш перемішували в атмосфері азоту при 85°C впродовж 4 годин, охолоджували до кімнатної температури і розводили етил ацетатом. Розчин промивали водою (x 4), висушували над магнію сульфатом і концентрували до 5мл, щоб отримати, після кристалізації і збирання безбарвних кристалів, титильну сполуку D (920мг, 78%).  $^1\text{H}$  ЯМР  $\text{DMSO-d}^6$   $\delta$  0,80-0,87 (4H, m), 1,77-1,85 (1H, m), 1,92 (1H, s), 5,24 (1H, br s), 6,47 (1H, br s), 7,55 (2H, d), 7,70-7,80 (2H, m), 10,24 (1H, s), 10,47 (1H, s), 11,92 (1H, s).

#### Приклад 4

Циклопропан карбонова кислота {4-[4-хлор-6-(5-метил-піперазин-1-іл)-6-(5-метил-2H-піразол-3-іламіно)-піримідин-2-ілсульфаніл]-феніл}-амід (V-1): Сполуку D (2,373г, 5,92ммоль) обробляли N-метилпіперазином (10мл), і суміш перемішували при 110°C впродовж 2 годин. Надлишок N-метилпіперазину видаляли in vacuo, після чого залишок розчиняли в етил ацетаті, промивали водним розчином натрію бікарбонату, сушили над магнію сульфатом і концентрували. Залишок кристалізували з метилового спирту, щоб отримати безбарвні кристали бажаного продукту V-1 (1,82г, 66%).  $^1\text{H}$  ЯМР  $\text{DMSO-d}^6$   $\delta$  0,81 (4H, d), 1,79 (1H, m), 2,01 (3H, s), 2,18 (3H, s), 2,30 (4H, m), 3,35 (замаскований сигнал), 5,42 (1H, s), 6,02 (1H,

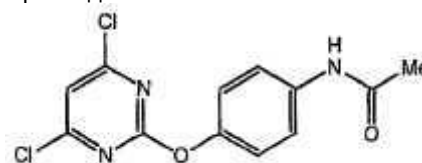
br s), 7,47 (2H, d), 7,69 (2H, d), 9,22 (1H, s), 10,39 (1H, s), 11,69 (1H, s).

#### Приклад 5



N-[4-[4-(5-Метил-2H-піразол-3-ілметил)-6-(4-пропіл-піперазин-1-іл)-піримідин-2-ілсульфанол]-феніл]-пропіонамід (V-5): Етан карбонову кислоту {4-[4-хлор-6-(5-метил-2H-піразол-3-іламіно)-піримідин-2-ілсульфаніл]-феніл} амід (119г, 0,306ммоль, отриману способами, аналогічними наведеним в Прикладах 1, 2 і 3) в n-BuOH (5мл) обробляли N-пропілпіперазином дигідробромідом (887мг, 3,06ммоль), а потім - діізопропілетиламіном (1,066мл, 6,12ммоль). Отриману суміш струшували при 110°C впродовж 20 годин. Розчинник видаляли під зниженим тиском, а залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, щоб отримати титильну сполуку.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}$ ):  $\delta$  1,10 (3H, t), 2,05 (3H, s), 2,35 (2H, d), 3,30 (4H, s), 3,70 (4H, s), 5,45 (1H, s), 6,05 (1H br s), 7,45 (2H, d), 7,70 (2H, d), 9,20 (1H, s), 10,05 (1H, s), 11,70 (1H, br s).

#### Приклад 6



N-[4-(4,6-дихлор-піримідин-2-ілокси)-феніл]-ацетамід: Розчин 4-ацетамідофенолу (666мг, 4,40ммоль) в безводному ТГФ (40мл), струшуючи при температурі навколишнього середовища, обробили 60% дисперсією натрію гідриду в мінеральній олії (176мг, 4,40ммоль). Реакційну суміш струшували ще 30 хвилин при температурі навколишнього середовища, після чого додавали 4,6-дихлор-2-метансульфоніл-піримідин (1,0г, 4,40ммоль). Реакційну суміш струшували ще 3 години, після чого розводили насиченим водним  $\text{NH}_4\text{Cl}$  і EtOAc. Органічний шар відділяли, промивали насиченим водним  $\text{NaCl}$  і сушили над натрію сульфатом з наступним концентруванням in vacuo. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (сілікагель,  $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$  5:95), щоб отримати титильну сполуку у вигляді твердої маси (1,25г, 95%).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO-d}^6$ ):  $\delta$  2,06 (3H, s), 7,18 (2H, d, J=8,5Гц), 10,05 (1H, s), (LC-MS: ES+=298,16; ES-=296,18).

#### Приклад 7

Циклопропанкарбонова кислота {4-[4-(4-метил-4-окси-піперазин-1-іл)-6-(5-метил-2H-піразол-3-іламіно)-піримідин-2-ілсульфаніл]-

феніл)-амід (V-19): Сполуку V-1 (1г, 2,1ммоль) суспендували в дихлорметані (20мл), охолоджували до 0°C і обробляли розчином мCPBA в дихлорметані в 10 аліквотах через 10-хвилинні інтервали (кожна аліквота містила 100мг, 0,44ммоль в 1мл ДХМ). Щоразу при додаванні аліквоти розчин ставав коричневим і поступово повертав своє жовте забарвлення по мірі витрачання мCPBA. Коли весь вихідний матеріал було витрачено, розчинник видалили in vacuo, а результуючу помаранчеву олію очистили за допомогою препаративної ВЕРХ, щоб отримати титульну сполуку у вигляді твердої маси майже білого кольору (69мг, 7%); <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): 0,85-0,91 (4H, m), 1,90 (1H, m), 2,10 (3H, s), 3,10-3,17 (2H, m), 3,25 (3H, s), 3,50-3,66 (4H, m), 3,98 (2H, d), 5,50 (1H, s), 6,11 (1H, br s), 7,56 (2H, d), 7,80 (2H, d), 9,42 (1H, s), 10,50 (1H, s), 11,82 (1H, br s).

#### Приклад 8

Циклопропан карбонова кислота {4-[4-(4-метил-піперазин-1-іл)-6-(5-метил-2H-піразол-3-іламіно)-піримідин-2-ілсульфаніл]-феніл)-амід метансульфонат (V-1ii): Сполуку V-1 (515мг, 1,11ммоль) суспендували в етиловому спирті (80мл) і нагрівали до температури перегонки. До прозорого розчину додавали метансульфонову кислоту (106мг, 1,11 ммоль), і реакційну суміш переганяли ще впродовж 10 хвилин. Суміші давали охолонути до кімнатної температури, після чого розчинник випаровували аж до початку утворення осаду. Після цього суміш охолоджували до 0°C, і результуючий осад збирали фільтрацією і сушили під вакуумом, щоб отримати титульну сполуку у вигляді білої твердої маси (290мг, 47%); <sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 0,81-0,82 (4H, d), 1,82 (1H, m), 2,36 (6H, s), 2,83 (3H, d), 3,03-3,12 (4H, m), 3,40-3,47 (2H, m), 3,79 (br s, OH), 4,14-4,18 (2H, m), 5,50 (1H, s), 6,05 (1H, s), 7,49 (2H, d), 7,72 (2H, d), 9,61 (1H, s), 10,41 (1H, br s), 10,80 (1H, s).

#### Приклад 9

Наступні сполуки, наведені в Таблиці 4 далі, були отримані згідно з процесами за цим винаходом і способами, суттєво подібними до тих, які показані в Прикладах 1-8 вище. Дані, що характеризують ці сполуки, підсумовано в Таблиці 4. Вони включають <sup>1</sup>H-ЯМР, температуру плавлення (m.t.) і дані мас-спектрального аналізу (MS).

Якщо інших уточнень немає, то кожний анотований <sup>1</sup>H-ЯМР, наведений в Таблиці 4, було отримано при 400МГц в дейтеризованому диметилсульфоксиді (DMSO-d<sub>6</sub>).

Таблиця 4.

Дані, що характеризують показові сполуки за даним винаходом

№	Структура	т. пл.	<sup>1</sup> H-NMR	Мас. спектр.
V-2		-	1.09 (3H, s), 2.00 (3H, s), 2.34 (2H, q), 2.72 (4H, m), 3.3 (маск. сигнал), 5.42 (1H, s), 5.98 (1H, s), 7.47 (2H, d), 7.69 (2H, d), 9.20 (1H, s), 10.07 (1H, s), 11.69 (1H, s)	ES+ 438.4 ES- 437.4
V-3		178-181 C	1.24 (9H, s), 1.98 (3H, s), 2.68-2.70 (4H, m), 3.31 (4H, маск. сигнал), 5.35 (1H, s), 5.96 (1H, br s), 7.47 (2H, d), 7.79 (2H, d), 9.20 (1H, s), 9.33 (1H, s), 11.66 (1H, s)	ES+ 467.35 ES- 465.38
V-4		-	0.97 (6H, s), 1.10 (3H, s), 2.00 (3H, s), 2.35 (2H, q), 2.45 (4H, br s), 2.65 (1H, br s), 3.35 (4H, br s), 5.40 (1H, s), 6.00 (1H, br s), 7.50 (2H, d), 7.70 (2H, d), 9.20 (1H, s), 10.10 (1H, s), 11.70 (1H, br s)	ES+ 481.4
V-6		-	1.01 (3H, s), 1.09 (3H, s), 2.00 (3H, s), 2.31-2.37 (8H, m), 3.35 (маск. сигнал), 5.42 (1H, s), 6.01 (1H, br s), 7.47 (2H, d), 7.70 (2H, d), 9.22 (1H, s), 10.07 (1H, s), 11.69 (1H, s)	ES+ 467.3 ES- 465.4
V-7		-	0.80-0.82 (4H, m), 1.81 (1H, m), 2.01 (3H, s), 2.68 (4H, m), 3.1-3.5 (3H, m), 5.43 (1H, s), 5.99 (1H, br s), 7.47 (2H, d), 7.69 (2H, d), 9.21 (1H, s), 10.40 (1H, s), 11.70 (1H, s)	ES+ 451.3 ES- 449.4
V-8		-	0.08 (2H, m), 0.46 (2H, m), 0.84 (1H, m), 1.09 (3H, s), 2.00 (3H, s), 2.19 (2H, d), 2.34 (2H, q), 2.44 (4H, m), 3.35 (маск. сигнал), 5.41 (1H, s), 6.00 (1H, br s), 7.47 (2H, d), 7.70 (2H, d), 9.23 (1H, s), 10.08 (1H, s), 11.66 (1H, s)	ES+ 493.4 ES- 491.4
V-9		-	0.33 (2H, m), 0.42 (2H, m), 1.09 (3H, s), 1.62 (1H, m), 2.00 (3H, s), 2.34 (2H, q), 2.53 (4H, m), 3.32 (маск. сигнал), 5.42 (1H, s), 6.00 (1H, br s), 7.47 (2H, d), 7.70 (2H, d), 9.22 (1H, s), 10.07 (1H, s), 11.69 (1H, s)	ES+ 479.4 ES- 477.4

№	Структура	т. пл.	<sup>1</sup> H-NMR	Мас. спектр.
V-10		161-163	1.01 (9H, s), 1.09 (3H, s), 2.00 (3H, s), 2.34 (2H, q), 2.5 (маск. сигнал), 3.36 (маск. сигнал), 5.42 (1H, s), 5.98 (1H, br s), 7.47 (2H, d), 7.70 (2H, d), 9.21 (1H, s), 10.08 (1H, s), 11.69 (1H, s)	ES+ 485.4 ES- 483.4
V-11		-	0.80-0.82 (4H, m), 1.01 (3H, s), 1.81 (1H, m), 2.01 (3H, s), 2.32-2.37 (6H, m), 3.35 (маск. сигнал), 5.43 (1H, s), 6.01 (1H, br s), 7.47 (2H, d), 7.69 (2H, d), 9.23 (1H, s), 10.40 (1H, s), 11.69 (1H, s)	ES+ 476.3 ES- 477.4
V-12		-	0.48-0.59 (2H, m), 1.75-1.87 (2H, m), 1.08 (3H, s), J = 7.5Hz, 1.61-1.75 (1H, m), 2.32 (2H, q), J = 7.5Hz, 2.61-2.71 (4H, m), 3.20-3.30 (4H, m), 5.47 (1H, s), 6.10 (1H, br s), 7.47 (2H, d), J = 8.4Hz, 7.70 (2H, d), J = 8.4Hz, 9.20 (1H, br s), 10.13 (1H, s), 11.74 (1H, br s)	ES + 485.34 ES- 483.37
V-13		-	0.81-0.82 (4H, m), 1.01 (3H, s), 1.05 (3H, s), 1.81 (1H, m), 2.26-2.38 (8H, m), 3.35 (маск. сигнал), 5.44 (1H, s), 6.03 (1H, br s), 7.47 (2H, d), 7.70 (2H, d), 9.25 (1H, s), 10.39 (1H, s), 11.74 (1H, s)	ES+ 493.4 ES- 491.4
V-14		-	0.54 (2H, m), 0.79-0.82 (6H, m), 1.01 (3H, s), 1.69 (1H, m), 1.82 (1H, m), 2.32-2.36 (6H, m), 3.35 (маск. сигнал), 5.45 (1H, s), 6.07 (1H, br s), 7.47 (2H, d), 7.70 (2H, d), 9.23 (1H, s), 10.38 (1H, s), 11.70 (1H, s)	ES+ 505.4 ES- 503.4
V-15		-	0.49-0.59 (2H, m), 0.76-0.85 (2H, m), 1.08 (3H, s), J = 7.3Hz, 1.63-1.72 (1H, m), 2.19 (3H, s), 2.23-2.38 (6H, m), 3.30-3.43 (4H, m), 5.50 (1H, s), 6.15 (1H, br s), 7.48 (2H, d), J = 8.6Hz, 7.70 (2H, d), J = 8.6Hz, 9.23 (1H, br s), 10.04 (1H, s), 11.71 (1H, br s)	ES+ 479.34 ES- 477.37
V-16		-	2.02 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.30 (4H, m), 3.35 (маск. сигнал), 5.44 (1H, s), 6.03 (1H, br s), 7.47 (2H, d), 7.67 (2H, d), 9.23 (1H, s), 10.14 (1H, s), 11.71 (1H, s)	ES+ 438.3 ES- 437.4



№	Структура	т. пл.	<sup>1</sup> H-NMR	Мас. спектр.
V-17			1.23 (9H, s), 1.97 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.30-2.33 (4H, m), 3.31 (4H, m), 5.37 (1H, s), 5.38 (1H, br s), 7.47 (2H, d), 7.79 (2H, d), 9.24 (1H, s), 9.38 (1H, s), 11.67 (1H, br s)	ES + 481.4 ES - 479.4
V-18			0.76-0.91 (4H, m), 1.00-1.18 (3H, m), 1.76-1.86 (1H, m), 2.18 (3H, s), 2.22-2.43 (6H, m), 3.3-3.4 (4H, m), 5.46 (1H, s), 6.68 (1H, br s), 7.49 (2H, d), 7.72 (2H, d), 9.30 (1H, s), 10.40 (1H, s), 11.72 (1H, br s)	ES+ 479.3 ES- 477.3
V-20		137.5-138.9	1.10 (3H, d), 2.00 (2H, s), 2.18 (3H, s), 2.28-2.36 (5H, m), 2.98 (2H, br s), 3.32 (4H, m), 5.40 (1H, s), 6.05 (1H, br s), 7.45 (2H, d), 7.70 (2H, d), 9.20 (1H, s), 10.10 (1H, s), 11.70 (1H, br s)	MS 453.5 (M+H)+
I-1		238-239	1.10 (3H, d), 2.00 (3H, s), 2.45 (2H, q), 3.65 (4H, s), 5.45 (1H, s), 6.05 (1H, br s), 7.50 (2H, d), 7.80 (2H, d), 9.25 (1H, s), 10.05 (1H, s), 11.70 (1H, br s)	MS 440.3 (M+H)+
I-2		-	1.09 (3H, d), 2.00 (3H, s), 2.34 (2H, q), 2.59 (2H, m), 3.04 (2H, m), 3.3 (мокс. пиридин), 5.39 (1H, s), 5.77 (1H, br s), 6.85 (1H, s), 7.47 (2H, d), 7.69 (2H, d), 9.07 (1H, s), 10.07 (1H, s), 11.63 (1H, br s)	ES+ 413.3 ES- 411.4
I-3		-	1.09 (3H, d), 1.35-1.37 (2H, m), 1.44-1.46 (4H, m), 2.03 (3H, s), 2.26 (6H, m), 2.33 (2H, q), 3.13 (2H, m), 5.45 (1H, s), 5.84 (1H, br s), 6.75 (1H, br s), 7.46 (2H, d), 7.68 (2H, d), 9.05 (1H, s), 10.05 (1H, s), 11.65 (1H, br s)	ES+ 481.3 ES- 479.4
I-4		-	2.01 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.34-2.44 (12H, m), 3.3 (мокс. пиридин), 3.55 (4H, m), 5.43 (1H, s), 6.02 (1H, br s), 7.47 (2H, d), 7.67 (2H, d), 9.22 (1H, s), 10.14 (1H, s), 11.70 (1H, br s)	ES+ 538.3 ES- 536.4

№	Структура	т. пл.	<sup>1</sup> H-NMR	Мас. спектр.
I-5		-	1.06 (3H, d), 1.98 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.31 (2H, q), 2.50 (мокс. пиридин), 2.84 (3H, s), 3.38 (2H, m), 5.42 (1H, s), 5.77 (1H, s), 7.45 (2H, d), 7.65 (2H, d), 9.00 (1H, s), 10.18 (1H, s), 11.68 (1H, br s)	ES+ 441.3 ES- 439.4
I-6		-	1.10 (3H, d), 1.45 (4H, s), 1.60 (2H, s), 2.00 (3H, s), 2.35 (2H, q), 3.35 (4H, s), 5.40 (1H, s), 6.05 (1H, br s), 7.50 (2H, d), 7.70 (2H, d), 9.15 (1H, s), 10.05 (1H, s), 11.80 (1H, br s)	ES+ 438.3
I-7		-	1.10 (3H, d), 1.70 (2H, s), 2.05 (3H, s), 2.35 (2H, q), 2.70 (2H, s), 2.75 (2H, s), 3.45 (2H, s), 5.50 (1H, s), 6.00 (1H, br s), 7.50 (2H, d), 7.70 (2H, d), 9.15 (1H, s), 10.10 (1H, s), 11.70 (1H, br s)	ES+ 453.3
I-8		-	1.10 (3H, d), 2.05 (3H, s), 2.15 (6H, s), 2.3-2.4 (4H, m), 3.15 (2H, s), 5.40 (1H, s), 5.85 (1H, br s), 6.75 (1H, br s), 7.45 (2H, d), 7.70 (2H, d), 9.05 (1H, br s), 10.10 (1H, s), 11.65 (1H, br s)	ES+ 441.3
I-9		-	1.09 (3H, d), 1.78 (2H, m), 2.03 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.33 (2H, q), 2.41 (4H, m), 3.3 (мокс. пиридин), 3.50 (2H, m), 5.48 (1H, s), 5.97 (1H, br s), 7.46 (2H, d), 7.68 (2H, d), 9.14 (1H, s), 10.06 (1H, s), 11.70 (1H, br s)	ES+ 467.4 ES- 465.4
I-10		-	1.09 (3H, d), 1.94 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.30-2.38 (6H, m), 3.42 (4H, m), 5.94 (1H, s), 7.49 (2H, d), 7.69 (2H, d), 7.95 (1H, s), 9.27 (1H, s), 10.07 (1H, s)	ES+ 470.2 ES- 468.3
I-11		-	1.10 (3H, d), 2.05 (3H, s), 2.35 (2H, d), 3.30 (4H, s), 3.70 (4H, s), 5.45 (1H, s), 6.05 (1H, br s), 7.45 (2H, d), 7.70 (2H, d), 9.20 (1H, s), 10.05 (1H, s), 11.70 (1H, br s)	ES+ 456.2

№	Структура	т. пл.	<sup>1</sup> H-NMR	Мас. спектр.
I-12		-	1.09 (3H, d), 2.00 (3H, s), 2.25-2.41 (8H, m), 3.35 (мокс. пиридин), 3.51 (2H, m), 4.45 (1H, m), 5.42 (1H, s), 6.00 (1H, br s), 7.47 (2H, d), 7.70 (2H, d), 9.22 (1H, s), 10.08 (1H, s), 11.70 (1H, br s)	ES+ 483.4 ES- 481.4
I-13		-	1.10 (3H, d), 1.23 (2H, q), 1.37 (9H, s), 1.70 (2H, d), 2.00 (3H, s), 2.35 (2H, q), 2.83 (2H, q), 3.47 (1H, m), 3.95 (2H, d), 5.45 (1H, s), 6.05 (1H, br s), 6.85 (1H, d), 7.50 (2H, d), 7.70 (2H, d), 9.20 (1H, s), 10.10 (1H, s), 11.70 (1H, br s)	ES+ 553.4
I-14		-	0.46-0.58 (2H, m), 0.78-0.89 (2H, m), 1.08 (3H, t, J = 7.5Hz), 1.62-1.72 (1H, m), 2.21-2.43 (6H, m), 3.23-3.40 (4H, m), 3.50 (2H, s), 5.48 (1H, s), 6.10 (1H, br s), 7.19-7.36 (5H, m), 7.46 (2H, d, J = 8.5Hz), 7.68 (2H, d, J = 8.5Hz), 9.21 (1H, s), 10.05 (1H, s), 11.70 (1H, br s)	ES + 555.34 ES - 553.40
I-15		-	1.07 (3H, d), 1.12-1.22 (2H, m), 1.70 (2H, d), 2.02 (3H, s), 2.35 (2H, q), 2.80-2.90 (3H, m), 3.95 (2H, d), 5.45 (1H, s), 6.00 (1H, br s), 7.45 (2H, d), 7.70 (2H, d), 9.20 (1H, s), 10.15 (1H, s), 11.75 (1H, br s)	ES+ 453.3
I-16		-	1.00 (3H, d), 1.08 (3H, d), 2.00 (3H, s), 2.35 (2H, q), 2.55-2.90 (3H, m), 3.65-4.25 (5H, m), 5.45 (1H, s), 6.00 (1H, br s), 7.45 (2H, d), 7.70 (2H, d), 9.25 (1H, br s), 10.20 (1H, s), 11.70 (1H, br s)	ES+ 453.3
I-17		-	0.47-0.55 (2H, m), 0.72-0.81 (2H, m), 1.08 (3H, t, J = 7.5Hz), 1.41 (9H, s), 1.62-1.73 (1H, m), 2.32 (2H, q, J = 7.5Hz), 3.30-3.41 (6H, m), 5.48 (1H, s), 6.10 (1H, br s), 7.47 (2H, d, J = 8.5Hz), 7.70 (2H, d, J = 8.5Hz), 9.29 (1H, br s), 10.05 (1H, s), 11.74 (1H, br s)	ES + 565.33 ES - 563.36
I-18		-	1.10 (3H, d), 2.01 (3H, s), 2.35 (2H, q), 3.16-3.18 (4H, m), 3.52-3.54 (4H, m), 5.43 (1H, s), 6.08 (1H, br s), 6.891 (1H, d), 6.97 (2H, d), 7.23 (2H, d), 7.49 (2H, d), 7.71 (2H, d), 9.28 (1H, s), 10.09 (1H, s), 11.72 (1H, s)	ES+ 515.3 ES- 513.4

№	Структура	т. пл.	<sup>1</sup> H-NMR	Мас. спектр.
I-19		151-152	0.95 (6H, s), 1.10 (3H, d), 2.05 (3H, s), 2.20 (2H, d), 2.35 (2H, q), 2.60 (2H, br s), 3.80 (2H, br s), 5.50 (1H, s), 6.05 (1H, br s), 7.50 (2H, d), 7.70 (2H, d), 9.15 (1H, s), 10.05 (1H, s), 11.70 (1H, br s)	ES+ 467.3
I-20		160-160	1.10 (3H, d), 1.75 (1H, br s), 2.00 (3H, s), 2.30-2.40 (3H, m), 2.65 (1H, m), 3.25-3.45 (3H, m), 5.60 (1H, br s), 5.45 (1H, s), 5.80 (1H, br s), 7.50 (2H, d), 7.70 (2H, d), 9.15 (1H, br s), 10.05 (1H, s), 11.70 (1H, br s)	ES+ 439.3
I-21		-	0.50-0.58 (2H, m), 0.78-0.85 (2H, m), 0.90 (3H, t, J = 6.1Hz), 0.95-1.05 (2H, m), 1.09 (3H, s), 1.51-1.64 (3H, m), 1.66-1.75 (1H, m), 2.32 (2H, q, J = 7.5Hz), 2.66-2.78 (2H, m), 3.56-4.08 (2H, m), 5.48 (1H, s), 6.16 (1H, br s), 7.48 (2H, q, J = 8.6Hz), 7.69 (2H, d, J = 8.6Hz), 9.18 (1H, br s), 10.04 (1H, s), 11.74 (1H, br s)	ES + 478.37 ES - 476.39
I-22		-	0.80-0.81 (4H, m), 1.23-1.38 (6H, m), 1.82 (1H, m), 2.04 (3H, s), 2.34 (6H, m), 3.17 (2H, m), 5.47 (1H, s), 5.86 (1H, br s), 6.80 (1H, br s), 7.46 (2H, d), 7.69 (2H, d), 9.07 (1H, s), 10.41 (1H, s), 11.65 (1H, br s)	ES+ 493.4 ES- 491.4
I-23		-	0.80-0.82 (4H, m), 1.81 (1H, m), 2.04 (3H, s), 2.28 (6H, m), 3.15 (2H, m), 3.53 (4H, m), 5.48 (1H, s), 5.89 (1H, br s), 6.81 (1H, br s), 7.46 (2H, d), 7.68 (2H, d), 9.06 (1H, s), 10.38 (1H, s), 11.66 (1H, br s)	ES+ 495.4 ES- 493.4
I-24		-	1.10 (3H, d), 1.47 (2H, q), 1.90 (2H, d), 2.03 (3H, s), 2.35 (2H, q), 2.85 (2H, br s), 3.23 (2H, d), 5.45 (1H, s), 5.90 (1H, br s), 7.05 (1H, d), 7.50 (2H, d), 7.70 (2H, d), 8.30 (1H, br s), 8.55 (1H, br s), 9.10 (1H, s), 10.10 (1H, s), 11.70 (1H, br s)	ES+ 453.3
I-25		-	0.83 (4H, m), 1.82 (1H, m), 2.22 (3H, s), 2.89 (4H, m), 3.33 (4H, m) (мокс.), 5.81 (2H, d), 6.24 (1H, br s), 7.36 (1H, s), 7.48 (2H, d), 7.65 (2H, d), 9.32 (1H, br s), 10.35 (1H, s), 12.10 (1H, br s)	ES- 449.4 ES+ 451.3



№	Структура	т. пл.	<sup>1</sup> H-NMR	Масс-спектр
I-26		-	0.81-0.83 (4H, m), 1.81 (1H, m), 3.29-3.31 (6H, m), 3.59-3.61 (4H, m), 5.82 (1H, s), 6.22 (1H, br s), 7.36 (1H, s), 7.48 (2H, d), 7.64 (2H, d), 9.38 (1H, s), 10.37 (1H, s), 12.10 (1H, s)	ES+ 438.3 ES- 438.4
I-27		-	0.81-0.83 (4H, m), 1.81 (1H, m), 2.37-2.41 (6H, m), 3.3 (мокс. сигнал), 3.59 (2H, m), 4.44 (1H, s), 5.81 (1H, s), 6.23 (1H, br s), 7.36 (1H, s), 7.47 (2H, d), 7.65 (2H, d), 9.32 (1H, s), 10.38 (1H, s), 12.10 (1H, s)	ES+ 481.3 ES- 479.4
I-28		-	0.81-0.83 (4H, m), 0.96 (6H, d), 1.81 (1H, m), 2.41-2.43 (6H, m), 2.65 (1H, m), 3.3 (мокс. сигнал), 5.82 (1H, s), 6.24 (1H, br s), 7.36 (1H, s), 7.47 (2H, d), 7.65 (2H, d), 9.31 (1H, s), 10.37 (1H, s), 12.10 (1H, s)	ES+ 479.3 ES- 477.4
I-29		220-222	-	M+H 479
I-30		-	0.77-0.88 (4H, m), 1.28-1.55 (6H, m), 1.76-1.88 (1H, m), 2.12-2.43 (6H, m), 3.05-3.17 (2H, m), 5.81 (1H, br s), 6.04 (1H, br s), 6.84 (1H, br s), 7.39 (1H, br s), 7.47 (2H, d, J = 8.6Hz), 7.65 (2H, d, J = 8.6Hz), 9.12 (1H, br s), 10.33 (1H, s), 12.06 (1H, br s)	ES +479.36 ES- 477.41
I-31		-	0.78-0.89 (4H, m), 1.59-1.86 (3H, m), 2.18-2.26 (3H, m), 2.38-2.52 (2H, m), 2.70-2.83 (2H, m), 3.28-3.55 (4H, m), 5.88 (1H, s), 6.15 (1H, br s), 7.39 (1H, s), 7.47 (2H, d, J = 8.6Hz), 7.65 (2H, d, J = 8.6Hz), 9.25 (1H, br s), 10.35 (1H, s), 12.11 (1H, br s)	ES+ 485.34 ES- 483.41
I-32		-	0.72-0.90 (4H, m), 1.31-1.54 (3H, m), 2.29-2.35 (2H, m), 2.57-2.75 (3H, m), 3.12-3.50 (2H, m), 5.80 (1H, s), 6.22 (1H, br s), 7.38 (1H, br s), 7.47 (2H, d, J = 8.6Hz), 7.64 (2H, d, J = 8.6Hz), 9.29 (1H, s), 10.36 (1H, s), 12.08 (1H, br s)	ES+ 437.3 ES- 435.37

№	Структура	т. пл.	<sup>1</sup> H-NMR	Масс-спектр
I-40		-	0.80-0.83 (4H, m), 1.15-2.02 (5H, m), 2.22-2.47 (1H, 2m), 2.63-2.79 (1H, 2m), 2.91-3.62 (6H, m), 4.03-4.53 (1H, 2m), 5.80 (1H, s), 6.15 (1H, s), 6.24 (1H, 2br s), 7.35 (1H, s), 7.66-4.49 (2H, d), 7.65-7.69 (2H, 2d), 9.32 (1H, 2s), 9.37 (1H, 2s), 10.48 (1H, 2s), 10.49 (1H, 2s), 12.09 (1H, br s)	ES+ 477.3 ES- 475.4
I-41		-	0.79-0.89 (4H, m), 1.80-1.89 (1H, m), 2.65-2.73 (1H, m), 2.90-2.99 (1H, m), 4.49 (2H, s), 5.86 (1H, br s), 6.30 (1H, br s), 6.95-7.20 (4H, m), 7.40 (1H, s), 7.50 (2H, d, J = 8.6Hz), 7.69 (2H, d, J = 8.6Hz), 9.36 (1H, s), 10.40 (1H, s), 12.15 (1H, br s)	ES+ 484.38 ES- 482.37
I-42		168-169	0.80-0.88 (4H, m), 1.82 (1H, m), 2.88 (3H, s), 3.13 (4H, br s), 3.48 (4H, br s), 5.82 (1H, s), 6.27 (1H, br s), 7.36 (1H, s), 7.50 (2H, d), 7.68 (2H, d), 9.41 (1H, s), 10.40 (1H, s), 12.15 (1H, br s)	ES+ 515.3
I-43		-	0.86 (7H, m), 1.43 (2H, m), 1.80 (1H, m), 2.23 (2H, s), 2.33 (4H, m), 3.31 (4H, m) (мокс.), 5.81 (1H, s), 6.23 (1H, br s), 7.36 (1H, s), 7.48 (2H, d), 7.65 (2H, d), 9.31 (1H, s), 10.35 (1H, s), 12.15 (1H, br s)	ES- 463.4 ES+ 465.3
I-44		-	0.83 (4H, m), 1.82 (1H, m), 2.22 (3H, s), 2.89 (4H, m), 3.33 (4H, m) (мокс.), 5.81 (1H, s), 6.24 (1H, br s), 7.36 (1H, s), 7.48 (2H, d), 7.65 (2H, d), 9.32 (1H, br s), 10.35 (1H, s), 12.10 (1H, br s)	ES- 477.5 ES+ 479.4
I-45		154-155	0.80-0.84 (4H, m), 1.80 (1H, quin), 2.40-2.43 (4H, m), 2.72 (2H, t), 3.03 (3H, s), 3.28-3.35 (6H, m), 5.80 (1H, s), 6.25 (1H, br s), 7.40 (1H, s), 7.50 (2H, d), 7.65 (2H, d), 9.35 (1H, s), 10.40 (1H, s), 12.10 (1H, br s)	ES+ 543.3
I-46		160-161	0.80-0.85 (4H, m), 1.06 (3H, d), 1.80 (1H, quin), 2.67 (1H, br s), 3.65 (1H, m), 4.05 (1H, br s), 5.85 (1H, s), 6.25 (1H, br s), 7.40 (1H, s), 7.50 (2H, d), 7.65 (2H, d), 9.30 (1H, br s), 10.35 (1H, s), 12.10 (1H, br s)	ES+ 451.3

№	Структура	т. пл.	<sup>1</sup> H-NMR	Масс-спектр
I-33		-	1.15 (3H, t, J = 7.5Hz), 2.19 (3H, s), 2.25-2.40 (6H, m), 3.30-3.40 (4H, m), 5.80 (1H, s), 6.25 (1H, br s), 7.38 (1H, s), 7.48 (2H, d, J = 8.6Hz), 7.66 (2H, d, J = 8.6Hz), 9.32 (1H, s), 10.06 (1H, s), 12.12 (1H, br s)	ES+ 430.34 ES- 437.39
I-34		-	1.10 (3H, t, J = 7.5Hz), 2.36 (2H, q, J = 7.5Hz), 3.25-3.40 (4H, m), 3.55-3.69 (4H, m), 5.80 (1H, s), 6.21 (1H, br s), 7.32 (1H, br s), 7.47 (2H, d, J = 8.6Hz), 7.65 (2H, d, J = 8.6Hz), 9.38 (1H, s), 10.04 (1H, s), 12.10 (1H, br s)	ES+ 428.29 ES- 424.38
I-35		Усложно 140°C Глиноз 280- 282°C	0.81-0.82 (4H, m), 1.81 (1H, m), 2.08 (6H, s), 2.33 (2H, br s), 3.10-3.12 (2H, m), 5.81 (1H, s), 6.03 (1H, br s), 6.79 (1H, br s), 7.38 (1H, s), 7.47 (2H, d), 7.64 (2H, d), 9.12 (1H, br s), 10.34 (1H, s), 12.05 (1H, br s)	ES+ 439.40 ES- 437.24
I-36		Усложно 130°C Глиноз 209-212 °C	0.81-0.82 (4H, m), 1.80 (1H, m), 2.24 (6H, m), 3.10-3.15 (2H, m), 3.51-3.53 (4H, m), 5.84 (1H, br s), 6.05 (1H, br s), 6.87 (1H, br s), 7.41 (1H, s), 7.48 (2H, d), 7.66 (2H, d), 9.13 (1H, br s), 10.35 (1H, s), 12.07 (1H, br s)	ES+ 481.34 ES- 479.39
I-37		131-132	0.80-0.85 (4H, m), 1.82 (1H, quin), 2.40-2.45 (4H, m), 2.58 (2H, t), 2.70 (2H, t), 3.33-3.38 (4H, m), 5.83 (1H, s), 6.30 (1H, br s), 7.40 (1H, s), 7.50 (2H, d), 7.70 (2H, d), 9.35 (1H, s), 10.40 (1H, s), 12.10 (1H, br s)	ES+ 490.3
I-38		Усложно 220 °C т. пл. видео 340 °C	0.80-0.82 (4H, m), 1.63 (4H, m), 1.63 (1H, m), 2.33 (6H, m), 3.10-3.13 (2H, m), 5.82 (1H, s), 5.99 (1H, br s), 6.87 (1H, br s), 7.38 (1H, s), 7.46 (2H, d), 7.65 (2H, d), 9.17 (1H, br s), 10.37 (1H, s), 12.07 (1H, br s)	ES+ 465.39 ES- 463.31
I-39		-	0.80-0.83 (4H, m), 1.15-2.02 (5H, m), 2.22-2.47 (1H, 2m), 2.63-2.79 (1H, 2m), 2.91-3.62 (6H, m), 4.03-4.53 (1H, 2m), 5.80 (1H, s), 6.15 and 6.24 (1H, 2br s), 7.35 (1H, s), 7.66-4.49 (2H, d), 7.65-7.69 (2H, 2d), 9.32 (1H, 2s), 9.37 (1H, 2s), 10.48 (1H, 2s), 10.49 (1H, 2s), 12.09 (1H, br s)	ES+ 477.3 ES- 475.4

№	Структура	т. пл.	<sup>1</sup> H-NMR	Масс-спектр
I-47		168-169	0.80-0.85 (4H, m), 1.82 (1H, quin), 2.35-2.45 (4H, m), 3.17 (2H, br s), 3.22-3.26 (2H, m), 3.42-3.45 (2H, m), 3.50-3.58 (6H, m), 5.85 (1H, s), 6.25 (1H, br s), 7.40 (1H, s), 7.50 (2H, d), 7.70 (2H, d), 9.35 (1H, br s), 10.40 (1H, s), 12.10 (1H, br s)	ES+ 564.3
I-48		-	0.78-0.82 (4H, m), 1.79 (1H, m), 2.36 (4H, m), 3.3 (мокс. сигнал), 3.48 (2H, s), 5.81 (1H, s), 6.19 (1H, br s), 7.24-7.35 (6H, m), 7.47 (2H, d), 7.63 (2H, d), 9.33 (1H, s), 10.34 (1H, s), 12.09 (1H, s)	ES+ 527.4 ES- 526.4
I-49		-	0.80-0.81 (4H, m), 1.80 (1H, m), 2.00 (3H, s), 2.36-2.38 (4H, m), 3.3 (мокс. сигнал), 3.49 (2H, s), 5.42 (1H, s), 5.99 (1H, br s), 7.25-7.35 (5H, m), 7.47 (2H, d), 7.69 (2H, d), 9.23 (1H, s), 10.39 (1H, s), 11.69 (1H, s)	ES+ 541.4 ES- 539.4
I-50		-	0.80 (4H, m), 0.93 (6H, d), 1.82 (1H, m), 2.20 (2H, t), 2.58 (2H, m), 3.79 (2H, m), 5.87 (1H, s), 6.23 (1H, br s), 7.40 (1H, s), 7.47 (2H, d), 7.74 (2H, d), 9.27 (1H, br s), 10.35 (1H, s), 12.11 (1H, br s)	ES- 463.5 ES+ 465.4
I-51		-	1.10 (2H, t, J = 7.5Hz), 2.36 (2H, q, J = 7.5Hz), 3.32 (3H, s), 5.80 (1H, br s), 6.05 (1H, br s), 7.12-7.45 (6H, m), 7.49 (2H, d, J = 8.6Hz), 7.71 (2H, d, J = 8.6Hz), 9.48 (1H, br s), 10.11 (1H, s), 12.05 (1H, br s)	ES+ 446.31 ES- 444.34
I-52		-	0.75-0.89 (4H, m), 0.89-1.03 (6H, m), 1.74-1.88 (1H, m), 3.153.29 (4H, m), 5.89 (1H, br s), 6.18 (1H, br s), 7.42 (1H, br s), 7.47 (2H, d, J = 8.6Hz), 7.63 (2H, d, J = 8.6Hz), 9.19 (1H, br s), 10.34 (1H, s), 12.10 (1H, br s)	ES+ 424.34 ES- 422.35
I-53		167-169	0.81-0.83 (4H, m), 1.00 (9H, s), 1.81 (1H, m), 2.47 (4H, m), 3.14 (4H, m), 5.82 (1H, s), 6.20 (1H, br s), 7.36 (1H, s), 7.47 (2H, d), 7.65 (2H, d), 9.32 (1H, s), 10.37 (1H, s), 12.09 (1H, br s)	ES+ 493.4 ES- 491.4

№	Структура	т. нп.	<sup>1</sup> H-NMR	Мас. спектр
I-54		-	2.21 (3H, s), 2.27-2.40 (4H, m), 3.31-3.50 (4H, m), 5.90 (1H, s), 6.31 (1H, brs), 7.10-7.25 (3H, m), 7.35-7.50 (3H, m), 9.38 (1H, s), 12.14 (1H, brs).	ES + 352.28 ES - 350.32
I-55		-	2.05 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.26-2.39 (4H, m), 3.36-3.46 (4H, m), 5.95 (1H, brs), 6.37 (1H, brs), 7.06 (2H, d, J = 8.9Hz), 7.45 (1H, brs), 7.56 (2H, d, J = 8.9Hz), 9.30 (1H, brs), 9.95 (1H, s), 12.12 (1H, s).	ES + 409.31 ES - 407.37
I-56		drims 250 277-9		ES+ 485.3
I-57		-	1.34 (3H, t, J = 7.1Hz), 3.33-3.42 (4H, m), 3.59-3.68 (4H, m), 4.32 (2H, q, J = 7.1Hz), 5.94 (1H, s), 6.40 (1H, brs), 7.29 (2H, d, J = 8.7Hz), 7.49 (1H, brs), 7.99 (2H, d, J = 8.7Hz), 9.50 (1H, s), 12.20 (1H, brs).	ES + 411.30 ES - 409.37
I-58		-	3.30-3.39 (4H, m), 3.60-3.65 (4H, m), 5.89 (1H, s), 6.25 (1H, brs), 7.15-7.50 (9H, m), 9.40 (1H, brs), 12.12 (1H, s).	ES + 415.32 ES - 413.37
I-59		-	2.05 (3H, s), 3.25-3.45 (4H, m), 3.59-3.70 (4H, m), 5.94 (1H, s), 6.35 (1H, brs), 7.07 (2H, d, J = 8.9Hz), 7.46 (1H, brs), 7.58 (2H, d, J = 8.9Hz), 9.40 (1H, s), 9.98 (1H, s), 12.13 (1H, brs).	ES + 396.32 ES - 394.38
I-60		-	0.38-0.48 (2H, m), 0.79-0.89 (2H, m), 1.64-1.73 (1H, m), 2.04 (3H, s), 3.34-3.40 (4H, m), 3.61-3.69 (4H, m), 5.46 (1H, s), 5.10 (1H, brs), 7.05 (2H, d, J = 8.9Hz), 7.61 (2H, d, J = 8.9Hz), 9.34 (1H, s), 9.99 (1H, s), 11.85 (1H, brs).	ES + 430.38 ES - 434.41

№	Структура	т. нп.	<sup>1</sup> H-NMR	Мас. спектр
I-61		236-239	0.85 (4H, s), 1.80 (1H, m), 2.00 (3H, s), 3.35 (4H, s), 3.80 (4H, s), 5.42 (1H, s), 6.00 (1H, brs), 7.50 (2H, d, J = 7.70 (2H, d), 9.30 (1H, s), 10.40 (1H, s), 11.70 (1H, brs).	ES+ 452.2
V-1i		-	0.81 (4H, d), 1.83 (1H, m), 2.02 (3H, s), 2.77 (3H, s), 2.90-3.17 (4H, m), 4.09-4.33 (4H, m), 5.40 (1H, s), 6.08 (1H, s), 7.47 (2H, d), 7.72 (2H, d), 9.35 (1H, s), 1.48 (1H, s), 10.62 (1H, s), 11.72 (1H, s).	-
V-1iii		-	0.81-0.83 (4H, d), 1.81 (1H, m), 2.04 (3H, s), 2.82-2.83 (3H, m), 3.08-3.11 (4H, m), 3.42-3.47 (4H, m), 4.14-4.17 (br m, OH), 5.49 (1H, s), 6.04 (1H, s), 7.48 (2H, d), 7.71 (2H, d), 9.53 (1H, s), 9.64 (1H, s), 10.39 (1H, s).	-
V-1iv		-	0.82 (4H, d), 1.80 (1H, m), 2.02 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.88 (br s, OH), 3.01 (2H, s), 3.38-3.47 (8H, m), 5.45 (1H, s), 6.05 (1H, s), 7.47 (2H, d), 7.70 (2H, d), 9.25 (1H, s), 10.38 (1H, s).	-
V-1v		-	0.80-0.82 (4H, m), 1.81 (1H, m), 2.02 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.34-2.38 (4H, m), 3.36-3.38 (мокс. сигнал для 4H + OH), 5.45 (1H, s), 6.04 (1H, s), 6.81 (1H, s), 7.47 (2H, d), 7.69 (2H, d), 9.19 (1H, s), 10.38 (1H, s).	-
V-1vi		-	0.80-0.82 (4H, d), 1.81 (1H, m), 2.02 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.33-2.36 (4H, m), 2.41 (4H, s), 3.30-3.48 (мокс. сигнал, 4H, m), 4.19 (1H, brs), 5.45 (1H, s), 6.03 (1H, brs), 7.47 (2H, d), 7.69 (2H, d), 9.19 (1H, s), 10.35 (1H, s), 11.70 (1H, brs).	-
V-1vii		-	0.81-0.83 (4H, d), 1.81 (1H, m), 2.02 (3H, s), 2.80 (3H, s), 3.11-3.45 (мокс. сигнал, 8H, s), 5.45 (1H, s), 6.07 (3H, s), 7.48 (2H, d), 7.71 (2H, d), 9.36 (1H, s), 10.38 (1H, s), 11.75 (1H, brs).	-

№	Структура	т. нп.	<sup>1</sup> H-NMR	Мас. спектр
V-1viii		-	0.81-0.82 (4H, d), 1.81 (1H, m), 2.02 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.43 (4H, m), 3.38-3.47 (мокс. сигнал, 4H, m), 4.20 (2H, s), 5.45 (1H, s), 6.04 (1H, brs), 7.47 (2H, d), 7.69 (2H, d), 9.20 (1H, s), 10.36 (1H, s).	-
V-1ix		-	0.81-0.83 (4H, d), 1.81 (1H, m), 2.02 (3H, s), 2.82 (3H, s), 3.03-3.13 (4H, m), 3.36-3.76 (мокс. сигнал, 8H, m), 4.12-4.15 (2H, m), 5.45 (1H, s), 6.06 (1H, s), 7.48 (2H, d), 7.71 (2H, d), 9.37 (1H, s), 9.61 (1H, brs), 10.38 (1H, s).	-
V-1x		-	0.81-0.82 (4H, d), 1.81 (1H, m), 2.02 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.54-2.88 (8H, m), 3.40-3.45 (мокс. сигнал, 4H, m), 4.12-4.15 (2H, m), 5.45 (1H, s), 6.05 (1H, brs), 7.47 (2H, d), 7.69 (2H, d), 9.24 (1H, s), 10.36 (1H, s).	-
V-1xi		-	0.80-0.82 (4H, d), 1.80 (1H, m), 2.02 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.50 (мокс. сигнал, 4H), 3.36-3.47 (4H, m), 4.88 (br m, OH), 5.45 (1H, s), 6.04 (1H, s), 7.47 (2H, d), 7.69 (2H, d), 9.22 (1H, s), 10.36 (1H, s).	-
V-20 i		-	1.09 (3H, t), 2.00 (3H, s), 2.38 (2H, q), 2.77 (3H, s), 3.00 (2H, m), 3.18 (2H, m), 3.40 (2H, d), 4.10 (2H, d), 5.41 (1H, s), 6.06 (1H, brs), 7.48 (2H, d), 7.73 (2H, d), 9.42 (1H, s), 10.15 (1H, s), 10.64 (1H, brs), 11.77 (1H, brs).	ES- 451.4 ES+ 453.4 (M+H)+
V-20 ii		-	1.09 (3H, t), 2.0 (3H, s), 2.35 (5H, m), 2.81 (3H, s), 3.09 (4H, m), 3.44 (2H, d), 4.12 (2H, d), 5.41 (1H, s), 6.02 (1H, brs), 7.48 (2H, d), 7.73 (2H, d), 9.44 (1H, s), 9.70 (1H, brs), 10.10 (1H, s), 11.80 (1H, brs).	ES- 451.4 ES+ 453.4 (M+H)+

## БІОЛОГІЧНІ АНАЛІЗИ

Активність сполук за цим винаходом в якості інгібіторів кінрази може бути підтверджена *in vitro* і на клітинній лінії. Аналізи *in vitro* встановлюють пригнічення або активності кінрази, або активності АТФази, активованої Авророю та/або ферментом FLT-3. Поперединні аналізи *in vitro* кількісно визначають здатність даного інгібітору зв'язуватись з Авророю та/або FLT-3, що можна здійснити або шляхом радіоактивного мічення інгібітору перед зв'язуванням, виділення комплексу інгібітор/Аврора та/або інгібітор/FLT-3 і визначення кількості зв'язаної мітки, або шляхом проведення конкурентного експерименту, в якому нові сполуки інкубуються з Авророю та/або FLT-3, зв'язаними з відомими радіолігандами. Можна скористуватись будь-яким типом чи ізоформою Аврори в залежності від того, який тип чи ізоформа Аврори повинна бути пригніченою. Подорожці тих умов, які використовуються при проведенні ферментативних аналізів, наведені в Прикладах, поданих далі.

Приклад 10 Визначення  $K_i$  для пригнічення Аврори

Сполуки тестувались наступним чином стосовно їх здатності пригнічувати активність Аврори з використанням стандартної спареної ферментативної проби (Fox et al (1998) Protein Sci 7, 2249). До основного буферного розчину, який містить 0,1M HEPES 7,5, 10мм MgCl<sub>2</sub>, 1мм DTT, 25мм NaCl, 2,5мм фосфоенолпірувата, 300мм NADH, 30мг/мл піруваткінази, 10мг/мл лактат дегідрогенази, 40мм ATP і 800мкМ пептиду (LRRASLG, American Peptide, Sunnyvale, CA), додавали розчин сполуки за даним винаходом в DMSO до кінцевої концентрації 30мкМ. Результуючу суміш інкубували при 30°C впродовж 10 хвилин. Реакцію запускали додаванням 10мкл основного розчину Аврори дотримання кінцевої

концентрації 70нМ в цій пробі. Швидкість реакції встановлювалась шляхом контролювання поглинання при 340нм за 5-хвилинний інтервал зчитування за допомогою дискового зчитувача BioRad Ultramark (Hercules, CA). Значення  $K_i$  визначались з отриманих даних як функція концентрації інгібітору.

Таким чином було встановлено, що сполуки з формулою V за цим винаходом дійсно є інгібіторами Аврори-1, Аврори-2 і Аврори-3.

#### Приклад 11

Визначення  $K_i$  для пригнічення FLT-3

Сполуки тестувались наступним чином стосовно їх здатності пригнічувати активність FLT-3 з використанням радіометричної проби зв'язування з фільтром. Ця проба контролює включення  $^{33}\text{P}$  в субстрат poly(Glu, Tyr) 4:1 (pE4Y). Реакції здійснювались в розчині, який містив 100мм HEPES (pH 7,5), 10мм  $\text{MgCl}_2$ , 25мм NaCl, 1мм DTT, 0,01% BSA і 2,5% DMSO. Кінцеві концентрації субстрату в цій пробі були 90мкМ ATP і 0,5мг/мл pE4Y (обидва від Sigma Chemicals, St Louis, MO). Кінцева концентрація сполуки за цим винаходом загалом складала від 0,01 до 5мкМ. Звичайно проводилось 12-точкове титрування шляхом приготування серійних розведень 10мм основного розчину тестової сполуки в DMSO.

Готувались два тестових розчини. Розчин 1 містив 100мм HEPES (pH 7,5), 10мм  $\text{MgCl}_2$ , 25мм NaCl, 1мг/мл pE4Y і 180мкМ ATP (з вмістом 0,3  $\mu\text{Ci}$  [ $\gamma$ - $^{33}\text{P}$ ]ATP для кожної реакції). Розчин 2 містив 100мм HEPES (pH 7,5), 10мм  $\text{MgCl}_2$ , 25мм NaCl, 2мм DTT, 0,02% BSA і 3нМ FLT-3. Проба виконувалась на диску с 96 лунками шляхом змішування 50мкл Розчину 1 чи Розчину 2 з 2,5мл сполук за даним винаходом. Реакція запускалась Розчином 2. Після інкубації впродовж 20 хвилин при кімнатній температурі реакцію припиняли за допомогою 50мкл 20% TCA з доданими 0,4мм ATP. Весь реакційний об'єм потім переносили на фільтрувальний диск і промивали 5% TCA за допомогою Harvester 9600 від TOMTEC (Hamden, CT). Кількість  $^{33}\text{P}$ , включеного в pE4Y, аналізувалась за допомогою сцинтиляційного лічильника Packard Top Count Microplate Scintillation Counter (Meriden, CT). Отримані дані оброблялись за допомогою програмного забезпечення Prism, щоб мати  $\text{IC}_{50}$  чи  $K_i$ .

Сполуки з формулою V за даним винаходом дійсно виявились інгібіторами FLT-3.

Приклад 12 Визначення  $\text{IC}_{50}$  для пригнічення Аврори в клітинній пробі Colo205

Сполуки досліджувались також щодо пригнічення проліферації клітин. В цій пробі повне живильне середовище готувалось додаванням 10% фетальної бичачої сироватки, L-глутаміну і розчину пеніциліну/стрептоміцину до середовища RPMI 1640 (Sigma). Клітини раку товстої кишки (клітинна лінія COLO-205) наносились на диск з 96 лунками при щільності посіву  $1,25 \times 10^4$  клітини/лунку/150мкл. Розчин досліджуваної сполуки готували в повному живильному середовищі шляхом серійного розведення і додавали з розрахунку 50мкл на лунку.

Кожний диск мав серію лунок, які містили тільки повне живильне середовище (200мкл) і слугували контролем для оцінки максимальної проліферації. Інша серія лунок слугувала контролем для розчинника. Диски інкубували при 37°C впродовж 2 днів. Основний розчин  $^3\text{H}$ -тимідину (1мCi/мл, Amersham Pharmacia UK) розводили до 20мCi/мл в середовищі RPMI. По 25мкл отриманого розведення вносили до кожної лунки. Інкубацію дисків продовжували при 37°C впродовж 3 годин, після чого їх аналізували щодо засвоєння  $^3\text{H}$ -тимідину, використовуючи рідинний сцинтиляційний лічильник.

Сполуки з формулою V за даним винаходом дійсно виявились інгібіторами проліферації ракових клітин Colo205.

#### Приклад 13

Оцінка проліферації клітин в панелі пухлинних і нормальних типів клітин: Проба на включення  $^3\text{H}$ -тимідину

Проба на включення  $^3\text{H}$ -тимідину була обрана як добре встановлений спосіб оцінки проліферації тканин. Для цього аналізу були взяті клітини з нормальних тканин і широкого кола різних типів пухлин. Багато з пухлинних клітин були вибрані з тієї причини, що вони експресують високі рівні протеїнів Аврора (наприклад, MCF-7, PC3, A375, A549) (дивись розділ 5.3.5 і Bischoff et al EMBO J. 1998 17, 3052-3065) та/або здатні утворювати пухлини у голих мишей чи щурів (наприклад, HCT116, MCF-7 і MDA-MB-231).

Логарифмічно зростаючі клітини інкубувались з досліджуваною сполукою впродовж 96 годин. Для кількісної оцінки проліферації клітин за 3 години до кінця експерименту до кожної лунки додавали 0,5 мкCi  $^3\text{H}$ -тимідину. Потім клітини збирали, промивали, оцінювали включену радіоактивність з допомогою бета-лічильника мікродисків Wallace. Для оцінки пригнічення проліферації будували графік залежності імпульсів за хвилину від концентрації досліджуваної сполуки, і визначали  $\text{IC}_{50}$  графічним способом.

В Таблиці 5 нижче наведені клітинні лінії, які були використані в пробі на проліферацію клітин, оцінювану за включенням  $^3\text{H}$ -тимідину (96-годинна інкубація).

Таблиця

Клітинні лінії

Походження	Клітинна лінія
Колоректальна аденокарцинома	HCT-116
Колоректальна аденокарцинома	LS174T
Лейкемія	HL60
Аденокарцинома молочної залози	MDA-MB-231
Аденокарцинома молочної залози	ZR-75-1
Аденокарцинома молочної залози	MCF-7
Аденокарцинома передміхурової залози	PC3

Аденокарцинома підшлункової залози	MIA-Pa-Ca-2
Меланома	A375
первинні стимульовані ФГА лімфоцити людини	ФГА бласти

Хоча тут описано доволі багато втілень даного винаходу, має бути очевидним, що ці базові приклади можуть бути змінені, щоб дати початок іншим втіленням, які використовують сполуки і способи за цим винаходом. Отже, об'єм захисту цього винаходу буде визначатись швидше пунктами патентування, ніж тими конкретними його втіленнями, які були призначені тільки для того, щоб слугувати прикладами.