



УКРАЇНА

(19) UA (11) 82058 (13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 31/517

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 35/00

A61P 43/00

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД(54) ЗАМІЩЕНІ ПОХІДНІ ХІНАЗОЛІНУ ЯК ІНГІБОРИ АУРОРАКІНАЗИ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ,
ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ

1

2

(21) 20040706026

(22) 20.12.2002

(24) 11.03.2008

(86) PCT/GB02/05845, 20.12.2002

(31) 01403357.5

(32) 24.12.2001

(33) EP

(72) ЮНГ ФРЕДЕРІК АНРІ, ПАКЕ ЖОРЖ РЕНЕ

(73) АСТРАЗЕНЕКА АБ

(56) WO 0121596 A, 29.03.2001

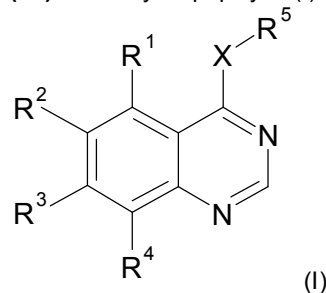
WO 0121597 A, 29.03.2001

WO 9639145 A, 12.12.1996

WO 0021955 A, 20.04.2000

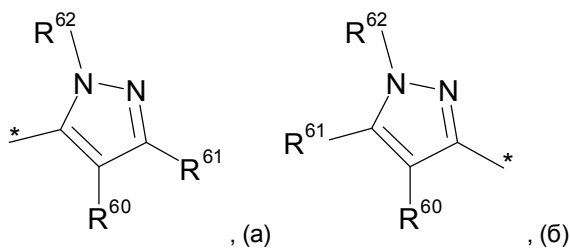
WO 0200649 A, 03.01.2002

(57) 1. Сполука формули (I):



або її сіль, естер або амід;

де:

X являє собою O або S, S(O) або S(O)₂, або NR⁶,де R⁶ являє собою водень або C₁₋₆алкіл;R⁵ являє собою групу формули (а) або (б):

де * вказує місце приєднання до групи X у формулі (I);

R¹, R², R³, R⁴, незалежно, вибирають з водню, галогену, ціано, нітро, трифторметилу, C₁₋₃алкілу, -NR⁷R⁸ або -X¹R⁹;R⁷ і R⁸ являють собою, незалежно, водень або C₁-залкіл;X¹ являє собою простий зв'язок, -O-, -CH₂-, -OCO-, карбоніл, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR¹⁰CO-, -CONR¹¹-, -SO₂NR¹²-, -NR¹³SO₂- або -NR¹⁴-;R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ і R¹⁴ являють собою, незалежно, водень, C₁-залкіл або C₁-залкоксіC₂-залкіл;R⁹ вибирають з однієї з наступних груп:1) водень або C₁₋₅алкіл, що може бути незаміщений або який може бути заміщений однією або більше групами, які вибирають з гідрокси, фтору або аміно;2) C₁₋₅алкілX²COR¹⁵ (де X² являє собою -O- або -NR¹⁶- (де R¹⁵ являє собою водень, C₁-залкіл або C₁-залкоксіC₂-залкіл) і R¹⁶ являє собою C₁-залкіл, -NR¹⁷R¹⁸ або -OR¹⁹ (де R¹⁷, R¹⁸ і R¹⁹, що можуть бути однаковими або різними, кожен являє собою водень, C₁-залкіл або C₁-залкоксіC₂-залкіл));3) C₁₋₅алкілX³R²⁰ (де X³ являє собою -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -OCO-, -NR²¹CO-, -CONR²²-, -SO₂NR²³-, -NR²⁴SO₂- або -NR²⁵- (де R²¹, R²², R²³, R²⁴ і R²⁵ кожен, незалежно, являє собою водень, C₁-залкіл або C₁-залкоксіC₂-залкіл) і R²⁰ являє собою водень, C₁-залкіл, циклопентил, циклогексил або 5- або 6-

(13) C2

(11) 82058

(19) UA

членну насичену гетероциклічну групу з 1 або 2 гетероатомами, що, незалежно, вибирають з O, S і N, де C₁₋₃алкільна група може нести 1 або 2 замісники, які вибирають з оксо, гідрокси, галогену і C₁₋₄алкокси, і де циклічна група може нести 1 або 2 замісники, які вибирають з оксо, гідрокси, галогену, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄гідроксіалкілу і C₁₋₄алкокси);

4) C₁₋₅алкілX⁴C₁₋₅алкілX⁵R²⁶ (де X⁴ і X⁵, що можуть бути однаковими або різними, кожен являє собою -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR²⁷CO-, -CONR²⁸-, -SO₂NR²⁹-, -NR³⁰SO₂- або -NR³¹- (де R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰ і R³¹ кожен, незалежно, являє собою водень, C₁₋₃алкіл або C₁₋₃алкоксіC₂₋₃алкіл) і R²⁶ являє собою водень або C₁₋₃алкіл);

5) R³² (де R³² являє собою 5- або 6-членну насичену гетероциклічну групу (приєднану через вуглець або азот) з 1 або 2 гетероатомами, що, незалежно, вибирають із O, S і N, де гетероциклічна група може нести 1 або 2 замісники, які вибирають з оксо, гідрокси, галогену, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄гідроксіалкілу, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алкоксіC₁₋₄алкілу і C₁₋₄алкілсульфонілC₁₋₄алкілу);

6) C₁₋₅алкілR³² (де R³² є таким, як визначено тут раніше);

7) C₂₋₅алкенілR³² (де R³² є таким, як визначено тут раніше);

8) C₂₋₅алкінілR³² (де R³² є таким, як визначено тут раніше);

9) R³³ (де R³³ являє собою піридонову групу, фенільну групу або 5- або 6-членну ароматичну гетероциклічну групу (приєднану через вуглець або азот) з 1, 2 або 3 гетероатомами, які вибирають із O, N і S, де піридонова, фенільна або ароматична гетероциклічна група можуть нести до 5 замісників на доступних атомах вуглецю, які вибирають з гідрокси, галогену, аміно, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄гідроксіалкілу, C₁₋₄аміноалкілу, C₁₋₄алкіламіно, C₁₋₄гідроксіалкокси, карбокси, трифторметилу, ціано, -CONR³⁴R³⁵ і -NR³⁶COR³⁷ (де R³⁴, R³⁵, R³⁶ і R³⁷, що можуть бути однаковими або різними, кожен являє собою водень, C₁₋₄алкіл або C₁₋₃алкоксіC₂₋₃алкіл);

10) C₁₋₅алкілR³³ (де R³³ є таким, як визначено тут раніше);

11) C₂₋₅алкенілR³³ (де R³³ є таким, як визначено тут раніше);

12) C₂₋₅алкінілR³³ (де R³³ є таким, як визначено тут раніше);

13) C₁₋₅алкілX⁶R³³ (де X⁶ являє собою -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR³⁸CO-, -CONR³⁹-, -SO₂NR⁴⁰-, -NR⁴¹SO₂- або -NR⁴²- (де R³⁸, R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹ і R⁴² кожен, незалежно, являє собою водень, C₁₋₃алкіл або C₁₋₃алкоксіC₂₋₃алкіл) і R³³ є таким, як визначено тут раніше);

14) C₂₋₅алкенілX⁷R³³ (де X⁷ являє собою -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁴³CO-, -CONR⁴⁴-, -SO₂NR⁴⁵-, -NR⁴⁶SO₂- або -NR⁴⁷- (де R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶ і R⁴⁷ кожен, незалежно, являє собою водень, C₁₋₃алкіл або C₁₋₃алкоксіC₂₋₃алкіл) і R³³ є таким, як визначено тут раніше);

15) C₂₋₅алкінілX⁸R³³ (де X⁸ являє собою -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁴⁸CO-, -CONR⁴⁹-, -SO₂NR⁵⁰-, -NR⁵¹SO₂- або -NR⁵²- (де R⁴⁸, R⁴⁹, R⁵⁰, R⁵¹ і R⁵² кожен, незалежно, являє собою водень, C₁₋₃алкіл

або C₁₋₃алкоксіC₂₋₃алкіл) і R³³ є таким, як визначено тут раніше);

16) C₁₋₃алкілX⁹C₁₋₃алкілR³³ (де X⁹ являє собою -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁵³CO-, -CONR⁵⁴-, -SO₂NR⁵⁵-, -NR⁵⁶SO₂- або -NR⁵⁷- (де R⁵³, R⁵⁴, R⁵⁵, R⁵⁶ і R⁵⁷ кожен, незалежно, являє собою водень, C₁₋₃алкіл або C₁₋₃алкоксіC₂₋₃алкіл) і R³³ є таким, як визначено тут раніше);

17) C₁₋₃алкілX⁹C₁₋₃алкілR³² (де X⁹ і R³² є такими, як визначено тут раніше);

18) C₁₋₅алкіл, необов'язково, заміщений 1, 2 або 3 галогенами;

19) C₁₋₅алкілX¹⁰C₁₋₅алкілX¹¹R⁹⁰ (де X¹⁰ і X¹¹, що можуть бути однаковими або різними, кожен являє собою -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁹¹CO-, -CONR⁹²-, -SO₂NR⁹³-, -NR⁹⁴SO₂- або -NR⁹⁵- (де R⁹¹, R⁹², R⁹³, R⁹⁴ і R⁹⁵ кожен, незалежно, являє собою C₁₋₅алкіл, C₁₋₃алкіл (заміщений 1, 2 або 3 галогенами, C₁₋₄алкільними або C₁₋₄алкоксигрупами (і де 2 C₁₋₄алкоксигрупи по C₁₋₄алкільним групам алкокси можуть разом утворювати 5- або 6-членну насичену гетероциклічну групу, що має 2 атоми кисню)), C₂₋₅алкеніл, C₂₋₅алкініл, C₃₋₆циклоалкіл (необов'язково, заміщений галогеном, гідрокси, C₁₋₃алкілом або C₁₋₄гідроксіалкілом), C₃₋₆циклоалкілC₁₋₃алкіл (необов'язково, заміщений галогеном, гідрокси, C₁₋₃алкілом або C₁₋₄гідроксіалкілом) або C₁₋₃алкоксіC₂₋₃алкіл) і R⁹⁰ являє собою водень або C₁₋₃алкіл);

20) C₃₋₆циклоалкіл;

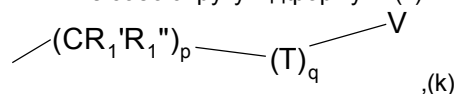
21) R⁹⁶ (де R⁹⁶ являє собою 5- або 6-членну гетероциклічну групу, що може бути насиченою або ненасиченою, (приєднану через вуглець або азот) з 1 або 2 гетероатомами, що, незалежно, вибирають з O, S і N, де гетероциклічна група може нести 1 або 2 замісники, які вибирають з C₁₋₄гідроксіалкілу, C₁₋₄алкілу, гідрокси і C₁₋₄алкоксіC₁₋₄алкілу);

22) C₁₋₅алкілR⁹⁶ (де R⁹⁶ є таким, як визначено тут раніше);

і де:

R⁶⁰ являє собою водень, нітро, ціано, галоген, оксо або C₁₋₃алкіл;

R⁶¹ являє собою групу підформули (k):



де:

p дорівнює 0 або 1;

q дорівнює 1;

R₁' і R₁'' являють собою, незалежно, водень або C₁₋₃алкіл;

T являє собою C=O;

V являє собою N(R⁶³)R⁶⁴;

R⁶³ являє собою -(CH₂)_qR⁷⁰, або арил або гетероарил, де останні дві групи є, необов'язково, заміщеними 1 або 2 замісниками, що, незалежно, вибирають з галогену, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄алкокси, трифторметилу, трифторметокси, гідрокси, нітро, дифторметилу, дифторметокси і ціано;

R⁶⁴ являє собою водень або C₁₋₃алкіл;

q' дорівнює 0 або 1;

R⁷⁰ являє собою -K-J;

K являє собою зв'язок;

J являє собою арил або гетероарил, які обидва необов'язково заміщені 1, 2 або 3 замісниками, вибираними з галогену, C₁₋₃алкілу, C₃₋₄циклоалкілу, C₃₋₄циклоалкілC₁₋₃алкілу, ціано і C₁₋₃алкокси; і

R⁶² являє собою водень, галоген або C₁₋₃алкіл.

2. Сполука за пунктом 1 або її сіль, естер або амід, в якій R⁶⁰ і R⁶² обидва являють собою водень.

3. Сполука за пунктом 1 або 2 або її сіль, естер або амід, в якій R⁶³ являє собою арил, необов'язково, заміщений 1 або 2 замісниками, що, незалежно, вибирають з галогену, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄алкокси, трифторметилу, трифторметокси, гідрокси, нітро, дифторметилу, дифторметокси і ціано.

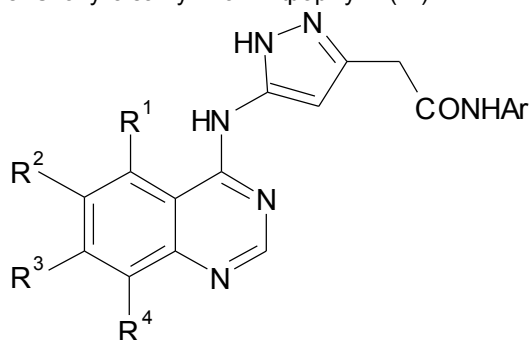
4. Сполука за пунктом 1 або 2 або її сіль, естер або амід, в якій J являє собою феніл, необов'язково, заміщений 1 або 2 галогенами.

5. Сполука за пунктом 1 або 2 або її сіль, естер або амід, в якій R⁶¹ являє собою -CH₂-CONR⁶⁴-J і де J являє собою феніл, необов'язково, заміщений 1 або 2 галогенами.

6. Сполука згідно з будь-яким з попередніх пунктів або її сіль, естер або амід, в якій X являє собою NR⁶ або O.

7. Сполука згідно з будь-яким з попередніх пунктів або її сіль, естер або амід, в якій X являє собою NH.

8. Сполука за пунктом 1 формули (IB):



(IB)

або її сіль, естер або амід, в якій Ar являє собою індазол або піридин (необов'язково, заміщений метилом) або арил (необов'язково, заміщений 1 або 2 замісниками, що, незалежно, вибирають з галогену, метокси, трифторметилу, гідрокси, нітро, ціано і дифторметокси),

і R¹, R², R³ і R⁴ є такими, як визначено у пункті 1.

9. Сполука згідно з будь-яким з попередніх пунктів або її сіль, естер або амід, в якій R⁹ вибирають із групи 1), 3), 4), 5), 6), 9), 18), 19) і 20), як визначено в пункті 1.

10. Сполука згідно з будь-яким з попередніх пунктів або її сіль, естер або амід, в якій R⁹ являє собою водень, C₃₋₆циклоалкіл, -C₁₋₅алкіл-O-C₁₋₃алкіл або 5-6-членну насичену гетероциклічну групу (приєднану через вуглець або азот) з 1 або 2 гетероатомами, що, незалежно, вибирають з O, S або N, де гетероциклічна група є, необов'язково, заміщеною C₁₋₄алкілом або R⁹ являє собою 5- або 6-членну ароматичну гетероциклічну групу (приєднану через вуглець або азот) з 1, 2 або 3 гетероатомами, або R⁹ являє собою -C₁₋₅алкілR³²,

-C₁₋₅алкілR⁹⁶, C₁₋₅алкіл (необов'язково, заміщений галогеном), -C₁₋₅алкіл-OR²⁰, -C₁₋₅алкіл-NHR²⁰, -C₁₋₅алкіл-N(C₁₋₃алкіл)-R²⁰, -C₁₋₅алкіл-NH-C₁₋₅алкіл-OH, -C₁₋₅алкіл-N(C₁₋₃алкіл)-C₁₋₅алкіл-OH і -C₁₋₅алкіл-NR⁹⁵-C₁₋₅алкіл-OH, і де R³², R⁹⁶, R²⁰ і R⁹⁵ є такими, як визначено в пункті 1.

11. Сполука згідно з будь-яким з попередніх пунктів або її сіль, естер або амід, в якій R⁴ являє собою водень.

12. Сполука згідно з будь-яким з попередніх пунктів або її сіль, естер або амід, в якій R² являє собою водень, галоген або -X¹R⁹, де X¹ являє собою простий зв'язок або -O- і R⁹ являє собою групу 1), як визначено в пункті 1.

13. Сполука згідно з будь-яким з пунктів 1-11 або її сіль, естер або амід, в якій R² являє собою водень, галоген, гідрокси, метокси або -OC₁₋₃алкіл (необов'язково, заміщений 1 або 2 гідрокси або галогеном).

14. Сполука за пунктом 13 або її сіль, естер або амід, в якій R² являє собою водень або метокси.

15. Сполука згідно з будь-яким з попередніх пунктів або її сіль, естер або амід, в якій R¹ являє собою водень або -X¹R⁹.

16. Сполука за пунктом 15 або її сіль, естер або амід, в якій X¹ являє собою простий зв'язок, -O-, -NH- або -NMe- і R⁹ вибирають із групи 1), 3), 5), 9) або 20), як визначено в пункті 1.

17. Сполука за пунктом 16 або її сіль, естер або амід, в якій R¹ являє собою водень або -X¹R⁹, де X¹ являє собою простий зв'язок, -O- або -NH- і R⁹ являє собою водень, C₁₋₅алкіл, C₃₋₆циклоалкіл, -C₁₋₅алкіл-O-C₁₋₃алкіл або 5-6-членну насичену гетероциклічну групу (приєднану через вуглець або азот) з 1 або 2 гетероатомами, що, незалежно, вибирають з O, S або N, де гетероциклічні групи є, необов'язково, заміщеними C₁₋₄алкілом, або 5- або 6-членну ароматичну гетероциклічну групу (приєднану через вуглець або азот) з 1, 2 або 3 гетероатомами.

18. Сполука за пунктом 17 або її сіль, естер або амід, в якій R¹ являє собою водень, метокси, N-(C₁₋₅алкіл)піперидин-4-ілокси, проп-2-ілокси або метоксіетокси.

19. Сполука за пунктом 18 або її сіль, естер або амід, в якій R¹ являє собою водень.

20. Сполука згідно з будь-яким з попередніх пунктів або її сіль, естер або амід, в якій R³ являє собою -X¹R⁹.

21. Сполука за пунктом 20 або її сіль, естер або амід, в якій R³ являє собою -X¹R⁹, де X¹ являє собою -O- і R⁹ вибирають із групи 3), 4), 6), 18), 19) або 22), як визначено в пункті 1.

22. Сполука за пунктом 21 або її сіль, естер або амід, в якій R³ являє собою -X¹R⁹, де X¹ являє собою -O- і R⁹ являє собою -C₁₋₅алкілR³², -C₁₋₅алкілR⁹⁶, C₁₋₅алкіл (необов'язково, заміщений галогеном), -C₁₋₅алкіл-OR²⁰, -C₁₋₅алкіл-NHR²⁰, -C₁₋₅алкіл-N(C₁₋₃алкіл)-R²⁰, -C₁₋₅алкіл-NH-C₁₋₅алкіл-OH, -C₁₋₅алкіл-N(C₁₋₃алкіл)-C₁₋₅алкіл-OH і -C₁₋₅алкіл-NR⁹⁵-C₁₋₅алкіл-OH.

23. Сполука за пунктом 22 або її сіль, естер або амід, в якій R³ являє собою -X¹R⁹, де X¹ являє собою -O- і R⁹ являє собою -C₁₋₅алкілR³² (де R³² являє собою піролідиніл, піперидиніл або

піперазиніл, кожний є, необов'язково, заміщеним гідрокси, гідроксиметилем, 2-гідроксietилом, метилом або 2-(трет-бутоксі)етилом), -C₁₋₅алкіл-NHR²⁰, -C₁₋₅алкіл-NH-C₁₋₅алкіл-OH, -C₁₋₅алкіл-N(C₁₋₅алкіл)-C₁₋₅алкіл-OH і -C₁₋₅алкіл-NR⁹⁵-C₁₋₅алкіл-OH.

24. Сполука за пунктом 20 або її сіль, естер або амід, в якій

R³ являє собою 3-морфолінопропокси, 3-хлорпропокси, 3-[N-етил-N-(2-гідроксietил)аміно]пропокси, 3-(2-гідроксиметилпіролідін-1-іл)пропокси, 3-(піперидин-1-іл)пропокси, 3-(піролідін-1-іл)пропокси, 3-[N-(2-гідроксietил)аміно]пропокси, 3-[N-(2-гідрокси-1,1-диметилетил)аміно]пропокси, 3-[N-метил-N-(2-гідроксietил)аміно]пропокси, 3-[N-(1-гідроксиметил-2-метилпропіл)аміно]пропокси, 3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропокси, 3-[N-(2-гідрокси-1-метилетил)аміно]пропокси, 3-[N-(4-гідроксибутил)аміно]пропокси, 3-(4-гідроксипіперидин-1-іл)пропокси, 3-[2-(2-гідроксietил)піперидин-1-іл]пропокси, 3-[4-(2-гідроксietил)піперазин-1-іл]пропокси, 3-[4-(2-гідроксietил)піперидин-1-іл]пропокси, 3-(3-гідроксипіперидин-1-іл)пропокси, 3-[N-2-(гідроксибутил)аміно]пропокси, 3-(4-гідроксиметилпіперидин-1-іл)пропокси, 3-[N-(3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)аміно]пропокси, 3-[N-(1-гідроксиметилциклопент-1-ил)аміно]пропокси, 3-[N-(2-гідроксипропіл)аміно]пропокси, 3-(3-гідроксипіролідін-1-іл)пропокси, 3-[N-(2-фторетил)-N-(2-гідроксietил)аміно]пропокси, 2-[1-(2-гідроксietил)піперидин-4-іл]етокси, 3-[N-(2-гідроксietил)-N-пропіламіно]пропокси, 3-[N-(2-гідроксietил)-N-(проп-2-іл)аміно]пропокси, 3-[N-(2-гідроксietил)-N-ізобутиламіно]пропокси, 3-[N-(2-гідроксietил)-N-неопентиламіно]пропокси, 3-[N-аліл-N-(2-гідроксietил)аміно]пропокси, 3-[N-(2-гідроксietил)-N-(проп-2-ін-1-іл)аміно]пропокси, 3-[N-циклопропіл-N-(2-гідроксietил)аміно]пропокси, 3-[N-циклопропілметил-N-(2-гідроксietил)аміно]пропокси, 3-[N-циклобутил-N-(2-гідроксietил)аміно]пропокси, 3-[N-циклопентил-N-(2-гідроксietил)аміно]пропокси, 3-[N-(2,2-диметоксietил)-N-(2-гідроксietил)аміно]пропокси, 3-[N-(2,2-дифторетил)-N-(2-гідроксietил)аміно]пропокси, 3-[N-(2-гідроксietил)-N-(3,3,3-трифторпропіл)аміно]пропокси, 3-[N-циклобутилметил-N-(2-гідроксietил)аміно]пропокси, 3-[N-(2-гідроксietил)-N-(2-метоксietил)аміно]пропокси, 3-[N-(1,3-діоксолан-2-ілметил)-N-(2-гідроксietил)аміно]пропокси, 4-хлорбутокси, 4-[(2-гідроксиметил)піролідін-1-іл]бутокси, 4-[N-(2-гідроксietил)-N-ізобутиламіно]бутокси, 1-(2-трет-бутоксietил)піролідін-2-ілметокси, 1-(2-гідроксietил)піролідін-2-ілметокси, 3-[N-(2-гідроксietил)-N-(ізобутил)аміно]пропокси, 3-[N-(2-гідроксietил)-N-(неопентил)аміно]пропокси, 3-[N-(2-гідроксietил)-N-(трет-бутил)аміно]пропокси, метокси і метоксietокси.

25. Сполука за пунктом 1, яка вибрана з:

2-(3-{[6-метокси-7-(3-морфолін-4-ілпропокси)хіназолін-4-іл]аміно}-1H-піразол-5-іл)-N-фенілацетамід;

N-(3-фторфеніл)-2-(3-{[6-метокси-7-(3-морфолін-4-ілпропокси)хіназолін-4-іл]аміно}-1H-піразол-5-іл)ацетамід;

2-(3-{[7-(3-хлорпропокси)-6-метоксихіназолін-4-іл]аміно}-1H-піразол-5-іл)-N-(3-фторфеніл)ацетамід;

2-(3-{[7-(3-хлорпропокси)-6-метоксихіназолін-4-іл]аміно}-1H-піразол-5-іл)-N-(3,5-дифторфеніл)ацетамід;

2-(3-{[7-(3-хлорпропокси)-6-метоксихіназолін-4-іл]аміно}-1H-піразол-5-іл)-N-(2,3-дифторфеніл)ацетамід;

N-(3-хлорфеніл)-2-(3-{[7-(3-хлорпропокси)-6-метоксихіназолін-4-іл]аміно}-1H-піразол-5-іл)ацетамід;

2-{3-[(7-{3-[етил(2-гідроксietил)аміно]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл)-N-(3-фторфеніл)ацетамід;

N-(3-фторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(2S)-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1-піразол-5-іл}ацетамід;

N-(3-фторфеніл)-2-(3-{[6-метокси-7-(3-піперидин-1-ілпропокси)хіназолін-4-іл]аміно}-1H-піразол-5-іл)ацетамід;

N-(3-фторфеніл)-2-(3-{[6-метокси-7-(3-піролідін-1-ілпропокси)хіназолін-4-іл]аміно}-1H-піразол-5-іл)ацетамід;

N-(3-фторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(2-гідроксietил)аміно]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід;

N-(3-фторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(2-гідрокси-1,1-диметилетил)аміно]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід;

N-(3-фторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(2-гідроксietил)(метил)аміно]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід;

N-(3-фторфеніл)-2-(3-{[7-(3-[(1-гідроксиметил)-2-метилпропіл]аміно]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл]аміно}-1H-піразол-5-іл)ацетамід;

N-(3-фторфеніл)-2-{3-[(6-метокси-7-{3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропокси}хіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід;

N-(3-фторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(2-гідрокси-1-метилетил)аміно]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід;

N-(3-фторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(4-гідроксибутил)аміно]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід;

N-(3-фторфеніл)-2-{3-[(7-{3-(4-гідроксипіперидин-1-іл)пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід;

N-(3-фторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[2-(2-гідроксietил)піперидин-1-іл]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід;

N-(3-фторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[4-(2-гідроксietил)піперазин-1-іл]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід;

N-(3-фторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[4-(2-гідроксietил)піперидин-1-іл]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід;

метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл)ацетаміду;
N-(3,5-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(2-гідроксіетил)(пропіл)аміно]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл)ацетаміду;
2-{3-[(7-{3-[аліл(2-гідроксіетил)аміно]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл)-N-(3,5-дифторфеніл)ацетаміду;
N-(3,5-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(2-гідроксіетил)(проп-2-ін-1-іл)аміно]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл)ацетаміду;
N-(3,5-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(2-гідроксіетил)(ізопропіл)аміно]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл)ацетаміду;
N-(3,5-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(2,2-диметилпропіл)(2-гідроксіетил)аміно]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл)ацетаміду;
2-{3-[(7-{3-[циклобутил(2-гідроксіетил)аміно]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл)-N-(3,5-дифторфеніл)ацетаміду;
2-{3-[(7-{3-[(циклопропілметил)(2-гідроксіетил)аміно]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл)-N-(3,5-дифторфеніл)ацетаміду;
N-(2,3-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(2S)-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл)ацетаміду;
N-(2,3-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(2,2-диметилпропіл)(2-гідроксіетил)аміно]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл)ацетаміду;
N-(2,3-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(2-гідроксіетил)(пропіл)аміно]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл)ацетаміду;
N-(2,3-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(2-гідроксіетил)(ізобутил)аміно]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл)ацетаміду;
2-{3-[(7-{3-[циклобутил(2-гідроксіетил)аміно]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл)-N-(2,3-дифторфеніл)ацетаміду;
2-{3-[(7-{3-[циклопентил(2-гідроксіетил)аміно]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл)-N-(2,3-дифторфеніл)ацетаміду;
N-(2,3-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(2R)-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл)ацетаміду;
N-(2,3-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(2-гідроксіетил)(проп-2-ін-1-іл)аміно]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл)ацетаміду;
2-{3-[(7-{3-[(циклопропілметил)(2-гідроксіетил)аміно]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл)-N-(2,3-дифторфеніл)ацетаміду;

[illegible]

2-3-[[5, 7-біс(2-метоксіетоксін)хіназолін-4-іл]аміно]-1Н-піразол-5-іл)-N-(3-фторфеніл)ацетаміду;
N-(3-фторфеніл)-3-[(7-{3-[(2-гідроксіетил)(ізобутил)аміно]пропоксн}-6-метокснхіназолін-4-іл)аміно]-1Н-піразол-5-карбоксаміду;
N-(2,3-дифторфеніл)-3-[(7-{3-[(2-гідроксіетил)(ізобутил)аміно]пропоксн}-6-метокснхіназолін-4-іл)аміно]-1Н-піразол-5-карбоксаміду;
N-(2,3-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(2S)-2-(гідроксиметил)піролідн-1-іл]пропоксн}-6-метокснхіназолін-4-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл}ацетаміду;
N-(2,3-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(2,2-днметнлпропіл)(2-гідроксіетнл)аміно]пропоксн}-6-метокснхіназолін-4-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл}ацетаміду;
N-(2,3-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(2-гідроксіетнл)(пропіл)аміно]пропоксн}-6-метокснхіназолін-4-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл}ацетаміду;
N-(2,3-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(2-гідроксіетнл)(ізобутил)аміно]пропоксн}-6-метокснхіназолін-4-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл}ацетаміду;
2-3-[(7-{3-[ціклобутил(2-гідроксіетнл)аміно]пропоксн}-6-метокснхіназолін-4-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл)-N-(2,3-дифторфеніл)ацетаміду;
2-3-[(7-{3-[ціклопентнл(2-гідроксіетнл)аміно]пропоксн}-6-метокснхіназолін-4-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл)-N-(2,3-дифторфеніл)ацетаміду;
N-(2,3-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(2R)-2-(гідроксиметнл)піролідн-1-іл]пропоксн}-6-метокснхіназолін-4-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл}ацетаміду;
N-(2,3-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(2-гідроксіетнл)(проп-2-н-1-іл)аміно]пропоксн}-6-метокснхіназолін-4-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл}ацетаміду;
2-3-[(7-{3-[(ціклопропілметнл)(2-гідроксіетнл)аміно]пропоксн}-6-метокснхіназолін-4-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл)-N-(2,3-дифторфеніл)ацетаміду;
2-3-[(7-{3-[(ціклобутилметнл)(2-гідроксіетнл)аміно]пропоксн}-6-метокснхіназолін-4-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл)-N-(2,3-дифторфеніл)ацетаміду;
N-(2,3-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(2,2-днметоксіетнл)(2-гідроксіетнл)аміно]пропоксн}-6-метокснхіназолін-4-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл}ацетаміду;
N-(2,3-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[4-(2-гідроксіетнл)піперидн-1-іл]пропоксн}-6-метокснхіназолін-4-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл}ацетаміду;
N-(2,3-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[4-(гідроксіпіперидн-1-іл)пропоксн]-6-метокснхіназолін-4-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл}ацетаміду;
N-(2,3-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[4-(2-гідроксіетнл)піперазн-1-іл]пропоксн}-6-

метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл)ацетаміду;
 N-(2,3-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(2-гідроксіетил)(2-метоксіетил)аміно]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл)ацетаміду;
 2-{3-[(7-{3-[аліл(2-гідроксіетил)аміно]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл)-N-(2,3-дифторфеніл)ацетаміду;
 N-(2,3-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(1,3-діоксолан-2-ілметил)(2-гідроксіетил)аміно]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл)ацетаміду;
 N-(2,3-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(етил(2-гідроксіетил)аміно]пропокси)-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл)ацетаміду;
 N-(2,3-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(2-гідроксіетил)(ізопропіл)аміно]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл)ацетаміду;
 N-(2,3-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(2-гідрокси-1,1-диметилетил)аміно]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл)ацетаміду і
 N-(2,3-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(2R)-1-(2-гідроксіетил)піролідин-2-іл)метокси]-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл)ацетаміду;
 або їх фармацевтично прийнятні солі.

26. Застосування сполуки, як визначено в будь-якому з пунктів 1-25, як медикаменту.

27. Застосування сполуки, як визначено в будь-якому з пунктів 1-25, для одержання медикаменту для використання в інгібуванні ауроракінази.

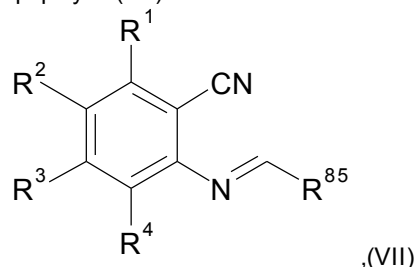
28. Застосування згідно з пунктом 27, в якому ауроракіназою є ауроракіназа-A.

29. Застосування згідно з пунктом 27, в якому ауроракіназою є ауроракіназа-B.

30. Фармацевтична композиція, що містить сполуку згідно з будь-яким з пунктів 1-2 або її фармацевтично прийнятну сіль у комбінації з фармацевтично прийнятним носієм.

31. Спосіб одержання сполуки згідно з пунктом 1, в якому проводять наступні стадії:

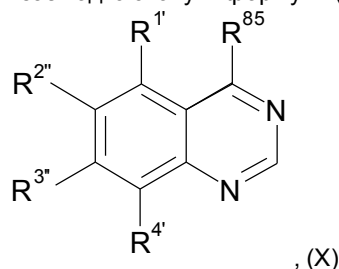
а) коли X являє собою NH, взаємодію сполуки формули (VII)



в якій R^1 , R^2 , R^3 і R^4 мають значення, як визначено в пункті 1, і R^{85} являє собою групу $NR^{86}R^{87}$, де R^{86} і R^{87} , незалежно, вибирають з C_{1-4} алкілу, із сполукою формули (VIII)

H_2N-R^{85} , (VIII)
 в якій R^{85} являє собою групу R^5 , як визначено в пункті 1, або її групу-прекурсор; і згодом, при бажанні або необхідності, перетворення групи прекурсору R^5 у групу R^5 і/або модифікування замісників на групі R^5 ; або

б) коли X є таким, як визначено в пункті 1, взаємодію сполуки формули (X)



в якій $R^{1'}$, $R^{2''}$, $R^{3'}$ і $R^{4'}$ є еквівалентами групи R^1 , R^2 , R^3 і R^4 , як визначено в пункті 1, або її прекурсором і R^{85} являє собою відхідну групу, із сполукою формули (XI)

$H-X-R^5$, (XI)
 і R^5 являє собою R^{5a} , як визначено в пункті 6; і згодом, при бажанні або необхідності, перетворення групи $R^{1'}$, $R^{2''}$, $R^{3'}$ або $R^{4'}$ у групу R^1 , R^2 , R^3 і R^4 , відповідно, або в іншу таку групу.

Представлений винахід стосується деяких похідних хіназоліну для використання при лікуванні деяких захворювань, зокрема, проліферативних захворювань, таких як рак, і при одержанні медикаментів для використання при лікуванні проліферативних захворювань, нових хіназолінів і способів їх одержання, так само як і фармацевтичних композицій, що їх містять, як активний інгредієнт.

Рак (і інші гіперпроліферативні захворювання) характеризуються неконтрольованою клітинною проліферацією. Ця втрата нормального регулювання клітинної проліферації часто є результатом генетичного ушкодження клітинних ланцюгів, що контролюють розвиток за допомогою клітинного циклу.

У еукаріотів, упорядкування каскаду фосфорилування протеїну відбувається через

контролювання клітинного циклу. Було ідентифіковано кілька родин протеїніназ, що відіграють критичну роль. Активність більшості цих кіназ збільшується в пухлинах людей у порівнянні з нормальною тканиною. Це може відбуватися або через збільшення рівнів експресії протеїну (як результат, наприклад, ампліфікації гена), або через зміну експресії співактиваторів або інгібувальних протеїнів.

Першими ідентифікованими і найбільш добре дослідженими регуляторами цього клітинного циклу були циклінозалежні кінази (або ЦЗКи). Активність ЦЗКи у певні моменти є істотною як для ініціації, так і скоординованою розвитком через клітинний цикл. Наприклад, ЦЗК4 протеїн, як виявляється контролює входження в клітинний цикл (G0-G1-S перехід) через фосфорилування продукту гена ретинобластоми pRb. Це

стимулювання вивільнює фактор транскрипції E2F з pRb, що потім збільшує транскрипцію генів необхідних для входження в S фазу. Каталітична активність ЦЗК4 стимулюється через зв'язування партнерного протеїну, Циклін D. Одна з перших демонстрацій безпосереднього зв'язку між раком і клітинним циклом була зроблена при спостереженні, що ген Циклін D1 підсилювався і рівні протеїну циклін D збільшувалися (і отже збільшувалася активність ЦЗК4) у більшості пухлин людини [Reviewed in Sherr, 1996, Science 274: 1672-1677; Pines, 1995, Seminars in Cancer Biology 6: 63-72]. Інші дослідження [Loda et al., 1997, Nature Medicine 3 (2): 231-234; Gemma et al., 1996, International Journal of Cancer 68 (5): 605-11; Elledge et al. 1996, Trends in Cell Biology 6: 388-392] показали, що негативні регулятори ЦЗК функцій часто знижують регулювання або видаляються в пухлинах людей знову приводячи до недоречного активування цих кіназ.

Зовсім недавно були ідентифіковані протеїнкінази, що структурно відмінні від родини ЦЗК, що відіграють критичну роль у регулюванні клітинного циклу і які також відіграють важливу роль в онкогенезі. Вони включають тільки що відкриті людські гомологи *Drosophila aurora* і *S. cerevisiae* Ip11 протеїни. Три людських гомологи цих генів Аурора-А, Аурора-В і Аурора-С (також відомі як *aurora2*, *aurora1* і *aurora3*, відповідно) кодує клітинний цикл, що регулюється серин-треонін протеїнкіназами [і описані в Adams et al., 2001, Trends in Cell Biology. 11 (2): 49-54]. Вони показують пік експресії і активності кінази через G2 і мітоз. Кілька спостережень вказує на залучення аурорапротеїнів людини в рак. Це твердження особливе сильно для Аурора-А. Ген Аурора-А картували в хромосом 20q13, регіон, що часто розвивається в пухлинах людини, що включений у пухлини грудей і товстої кишки. Аурора-А може бути основним цільовим геном цього амплікона, оскільки ДНК Аурора-А підсилюється і мРНК надмірно експресується в більше ніж 50% випадках первинного колоректального рака людини. У цих пухлинах рівні Аурора-А протеїну значно збільшуються в порівнянні із сусідньою нормальною тканиною. Крім того, трансфекція фібробластів гризунів людською Аурора-А приводить до трансформації, що обумовлює здатність рости в м'якому агарі і утворенню пухлин у голих мишей [Bischoff et al., 1998, The EMBO Journal. 17 (11): 3052- 3065]. Інша робота [Zhou et al., 1998, Nature Genetics. 20 (2): 189-93] показала, що штучна надмірна експресія Аурора-А приводить до збільшення кількості центросом і збільшенню анеупloidії, відомих випадків у розвитку раку. Інша робота показала підвищення експресії Аурора-В [dams et al., 2001, Chromsoma. 110 (2): 65-74] і Аурора-С [Kimura et al., 1999, Journal of Biological Chemistry, 274 (11): 7334-40] у пухлинних клітинах у порівнянні з нормальними клітинами.

Важливо, також було показано, що скасування експресії і функції Аурора-А і лікування антисмисловим олігонуклеотидом ліній клітин пухлини людини [WO 97/22702 і WO 99/37788]

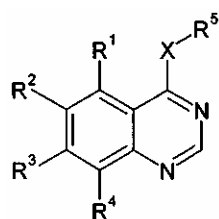
приводить до затримки клітинного циклу і впливає на антипроліферативну дію в цих лініях клітин пухлини. Крім того, низькомолекулярні інгібітори Аурора-А і Аурора-В продемонстрували наявність антипроліферативної дії на пухлинні клітини людини [Keen et al. 2001, Poster #2455, American Association of Cancer research annual meeting]. Це вказує на те, що інгібування функції Аурора-А (і можливо Аурора-В) буде мати антипроліферативну дію, що може бути корисним при лікуванні пухлин у людей і інших гіперпроліферативних захворювань. Далі, інгібування ауроракінази використовуючи терапевтичний підходом до лікування цих захворювань може мати значні переваги в порівнянні з цільовими сигнальними шляхами уздовж клітинного циклу (наприклад, активізовані тирозинкінази рецептора фактора росту, такий як рецептор епідермального фактора росту (РЕФР) або інші рецептори). Оскільки клітинний цикл розташовується нижче всіх цих відмінних сигнальних подій, клітинний цикл керований за допомогою такого інгібування ауроракінази буде прогнозованим, як активність через усі проліферативні пухлинні клітини, поки не будуть перевищені підходи спрямовані на специфічні сигнальні молекули (наприклад, РЕФР), активні тільки стосовно підкласу пухлинних клітин, що експресують ці рецептори. Також зрозуміло, що значне "наведення" існує між цими сигнальними шляхами і означає, що інгібування одного компонента може врівноважуватися іншим.

На сьогодні було запропоновано використання ряду похідних хіназоліну для інгібування різних кіназ. [Наприклад, WO 96/09294, WO 96/15118 і WO 99/06378] описують використання деяких хіназолінів як інгібіторів рецептора тирозинкінази, що можуть бути корисні для лікування проліферативних захворювань і WO 00/21955 описує деякі похідні хіназоліну як інгібітори дії VEGF.

Також були описані похідні хіназоліну для використання для інгібування ауроракінази-А. [WO 02/00649] описує похідне хіназоліну, що несе 5-членне гетероароматичне кільце, де кільце має, зокрема, заміщений триазол або заміщений тіофен. Однак, не дивлячись на сполуки [WO 02/00649], усе ще існує потреба в інших сполуках, що мають здатність інгібувати ауроракіназу.

Винахідники розробили новий ряд сполук, що інгібують дію ауроракінази і, зокрема, ауроракінази-А і які, таким чином, використовуються при лікуванні проліферативних захворювань, таких як рак, зокрема, таких захворювань як колоректальний рак або рак грудей, де ауроракінази, як відомо, є активними.

Згідно з одним з аспектів представленого винаходу, забезпечується застосування сполуки формули (I)

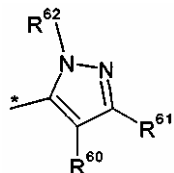


(I)

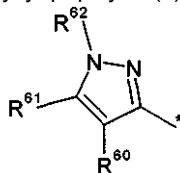
або її солі, естеру або аміду; де:

X являє собою O або S, S(O) або S(O)₂, або NR⁶, де R⁶ являє собою водень або C₁₋₆алкіл;

R⁵ являє собою групу формули (а) або (б):



(а)



(б)

де * вказує місце приєднання до групи X у формулі (I);

R¹, R², R³, R⁴, незалежно, вибирають з водню, галогену, ціано, нітро, трифторметилу, C₁₋₃алкілу, -NR⁷R⁸ або -X¹R⁹;

R⁷ і R⁸ являють собою, незалежно, водень або C₁₋₃алкіл;

X¹ являє собою простий зв'язок, -O-, -CH₂-, -OCO-, карбоніл, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR¹⁰CO-, -CONR¹¹-, -SO₂NR¹²-, -NR¹³SO₂- або -NR¹⁴-;

R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ і R¹⁴ являють собою, незалежно, водень, C₁₋₃алкіл або C₁₋₃алкоксиC₂₋₃алкіл;

R⁹ вибирають з однієї з наступних груп:

1) водень або C₁₋₅алкіл, що може бути незаміщений або який може бути заміщений однією або більше груп, які вибирають з гідрокси, фтору або аміно;

2) C₁₋₅алкілX²COR¹⁵ (де X² являє собою -O- або -NR¹⁶- (де R¹⁵ являє собою водень, C₁₋₃алкіл або C₁₋₃алкоксиC₂₋₃алкіл) і R¹⁶ являє собою C₁₋₃алкіл, -NR¹⁷R¹⁸ або -OR¹⁹ (де R¹⁷, R¹⁸ і R¹⁹, що можуть бути однаковими або різними, кожен являє собою водень, C₁₋₃алкіл або C₁₋₃алкоксиC₂₋₃алкіл));

3) C₁₋₅алкілX³R²⁰ (де X³ являє собою -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -OCO-, -NR²¹CO-, -CONR²²-, -SO₂NR²³-, -NR²⁴SO₂- або -NR²⁵- (де R²¹, R²², R²³, R²⁴ і R²⁵ кожен, незалежно, являє собою водень, C₁₋₃алкіл або C₁₋₃алкоксиC₂₋₃алкіл) і R²⁰ являє собою водень, C₁₋₃алкіл, циклопентил, циклогексил або 5- або 6-членну насичену гетероциклічну групу з 1 або 2 гетероатомами, що, незалежно, вибирають з O, S і N, де C₁₋₃алкільна група може нести 1 або 2 замісники, які вибирають з оксо, гідрокси, галогену і C₁₋₄алкокси);

4) C₁₋₅алкілX⁴C₁₋₅алкілX⁵R²⁶ (де X⁴ і X⁵, що можуть бути однаковими або різними, кожен -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR²⁷CO-, -CONR²⁸-, -SO₂NR²⁹-, -NR³⁰SO₂- або -NR³¹- (де R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰ і R³¹ кожен, незалежно, являє собою водень, C₁₋₃алкіл або C₁₋₃алкоксиC₂₋₃алкіл) і R²⁶ являє собою водень або C₁₋₃алкіл);

5) R³² (де R³² являє собою 5- або 6-членну насичену гетероциклічну групу (приєднану через вуглець або азот) з 1 або 2 гетероатомами, що, незалежно, вибирають з O, S і N, де гетероциклічна група може нести 1 або 2 замісники, які вибирають з оксо, гідрокси, галогену, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄гідроксиалкілу, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алкоксиC₁₋₄алкілу і C₁₋₄алкілсульфонілC₁₋₄алкілу);

6) C₁₋₅алкілR³² (де R³² є таким як визначено тут раніше);

7) C₂₋₅алкенR³² (де R³² є таким як визначено тут раніше);

8) C₂₋₅алкінілR³² (де R³² є таким як визначено тут раніше);

9) R³³ (де R³³ являє собою піридонову групу, фенільну групу або 5- або 6-членну ароматичну гетероциклічну групу (приєднану через вуглець або азот) з 1, 2 або 3 гетероатомами, які вибирають з O, N і S, де піридонова, фенільна або ароматична гетероциклічна група можуть нести до 5 замісників на доступних атомах вуглецю, які вибирають з гідрокси, галогену, аміно, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄гідроксиалкілу, C₁₋₄аміноалкілу, C₁₋₄алкіламіно, C₁₋₄гідроксиалкокси, карбокси, трифторметилу, ціано, -CONR³⁴R³⁵ і -NR³⁶COR³⁷ (де R³⁴, R³⁵, R³⁶ і R³⁷, що можуть бути однаковими або різними, кожен являє собою водень, C₁₋₄алкіл або C₁₋₃алкоксиC₂₋₃алкіл));

10) C₁₋₅алкілR³³ (де R³³ є таким як визначено тут раніше);

11) C₂₋₅алкенR³³ (де R³³ є таким як визначено тут раніше);

12) C₂₋₅алкінілR³³ (де R³³ є таким як визначено тут раніше);

13) C₁₋₅алкілXR³³ (де X⁶ являє собою -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR³⁸CO-, -CONR³⁹-, -SO₂NR⁴⁰-, -NR⁴¹SO₂- або -NR⁴²- (де R³⁸, R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹ і R⁴² кожен, незалежно, являє собою водень, C₁₋₃алкіл або C₁₋₃алкоксиC₂₋₃алкіл) і R³³ є таким як визначено тут раніше);

14) C₂₋₅алкенілX⁷R³³ (де X⁷ являє собою -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁴³CO-, -CONR⁴⁴-, -SO₂NR⁴⁵-, -NR⁴⁶SO₂- або -NR⁴⁷- (де R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶ і R⁴⁷ кожен, незалежно, являє собою водень, C₁₋₃алкіл або C₁₋₃алкоксиC₂₋₃алкіл) і R³³ є таким як визначено тут раніше);

15) C₂₋₅алкінілXR³³ (де X⁸ являє собою -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁴⁸CO-, -CONR⁴⁹-, -SO₂NR⁵⁰-, -NR⁵¹SO₂- або -NR⁵²- (де R⁴⁸, R⁴⁹, R⁵⁰, R⁵¹ і R⁵² кожен, незалежно, являє собою водень, C₁₋₃алкіл або C₁₋₃алкоксиC₂₋₃алкіл) і R³³ є таким як визначено тут раніше);

16) C₁₋₃алкілXR-залкиR³³ (де X⁹ являє собою -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁵³CO-, -CONR⁵⁴-, -SO₂NR⁵⁵-, -NR⁵⁶SO₂- або -NR⁵⁷- (де R⁵³, R⁵⁴, R⁵⁵, R⁵⁶ і R⁵⁷ кожен, незалежно, являє собою водень, C₁₋₃алкіл або C₁₋₃алкоксиC₂₋₃алкіл) і R³³ є таким як визначено тут раніше);

17) C₁₋₃алкілX⁹C₁₋₃алкиR³² (де X⁹ і R²⁸ є такими як визначено тут раніше);

18) C₁₋₆алкіл, необов'язково, заміщений 1, 2 або 3 галогенами;

19) C₁₋₅алкілX¹⁰C₁₋₆алкілX¹R⁹⁰ (де X¹⁰ і X¹¹, що можуть бути однаковими або різними, кожен -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁹¹CO-, -CONR⁹²-, -SO₂NR⁹³-, -

10алкінілу, гетероциклілу, C₁₋₁₀алкокси, C₁₋₁₀алкілу, арилу, C₃₋₁₀циклоалкілу, C₃₋₁₀циклоалкенілу і C₃₋₁₀циклоалкінілу (де група є, необов'язково, заміщеною 1, 2 або 3 групами, що, незалежно, вибирають з C₁₋₆алкілу, C₁₋₄алкокси, трифторметилу, трифторметокси, дифторметилу, дифторметокси, нітро, ціано, галогену, оксо, =CR⁷⁸R⁷⁹, C(O)_xR⁷⁷, OR⁷⁷, S(O)_yR⁷⁷, NR⁷⁸R⁷⁹, C(O)NR⁷⁸R⁷⁹, OC(O)NR⁷⁸R⁷⁹, =NOR⁷⁷, -NR⁷⁷C(O)_xR⁷⁸, -NR⁷⁷CONR⁷⁸R⁷⁹, -N=CR⁷⁸R⁷⁹, S(O)_yNR⁷⁸R⁷⁹, -NR⁷⁷S(O)_yR⁷⁸); або R⁶³ і R⁶⁴ разом з атомом азоту до якого вони приєднані утворюють гетероциклічне кільце, де кільце є ароматичним або неароматичним і, яке є, необов'язково, заміщеним гідрокси, C₁₋₆алкокси або C₁₋₆алкілом (необов'язково, заміщеним гідрокси);

R⁷⁰ являє собою водень, гідрокси (інший ніж, коли q дорівнює 0), C₁₋₆алкіл, C₁₋₆алкокси, аміно, N-C₁₋₆алкіламіно, N,N-ди(C₁₋₆алкіл)аміно, C₂₋₆гідроксиалкокси, C₁₋₆алкоксиC₂₋₆алкокси, аміноC₂₋₆алкокси, N-C₁₋₆алкіламіноC₂₋₆алкокси, N,N-ди(C₁₋₆алкіл)аміноC₂₋₆алкокси, C₃₋₇циклоалкіл (необов'язково, заміщений 1 або 2 оксо або тіоксо замісниками) або формулу (III):

-K-J (III)

K являє собою зв'язок, окси, іміно, N-(C₁₋₆алкіл)іміно, оксиC₁₋₆алкілен, іміноC₁₋₆алкілен, N-(C₁₋₆алкіл)іміноC₁₋₆алкілен, -NHC(O)-, -SO₂NH-, -NHSO₂-, -NHC(O)-C₁₋₆алкілен-, -OCO- або C₁₋₆алкенілен;

J являє собою арил, гетероарил або гетероцикліл (де гетероцикліл є, необов'язково, заміщеним 1 або 2 оксо або тіоксо замісниками);

і де будь-яка арильна, гетероарильна або гетероциклільна група в R⁷⁰ групі є, необов'язково, заміщеною 1, 2, 3 або 4 групами, які вибирають з гідрокси, галогену, трифторметилу, ціано, меркапто, нітро, аміно, карбокси, карбамоїлу, формілу, аміносультфонілу, C₁₋₆алкілу, C₂₋₆алкенілу, C₂₋₆алкінілу, C₁₋₆алкокси, -O-(C₁₋₃алкіл)-O-, C₁₋₆алкілS(O)_n (де n дорівнює 0, 1 або 2), N-C₁₋₆алкіламіно, N,N-ди(C₁₋₆алкіл)аміно, C₂₋₆алкоксикарбонілу, N-C₁₋₆алкілкарбамоїлу, N,N-ди(C₁₋₆алкіл)карбамоїлу, C₁₋₆алканоїлу, C₁₋₆алканоїлокси, C₁₋₆алканоїламіно, N-C₁₋₆алкіламіносультфонілу, N,N-ди(C₁₋₆алкіл)аміносультфонілу, C₁₋₆алкілсультфоніламіно і C₁₋₆алкілсультфоніл-N-(C₁₋₆алкіл)аміно або 1, 2, 3 або 4 групами, які вибирають з:

групи формули (IV)
-B¹-(CH₂)_b-A¹ (IV)

(де A¹ являє собою галоген, гідрокси, C₁₋₆алкокси, ціано, аміно, C₁₋₆алкіламіно, ди(C₁₋₆алкіл)аміно, карбокси, C₁₋₆алкоксикарбоніл, карбамоїл, N-C₁₋₆алкілкарбамоїл або N,N-ди(C₁₋₆алкіл)карбамоїл; p' являє собою 1, 2, 3, 4, 5 або 6; і B¹ являє собою зв'язок, окси, іміно, N-(C₁₋₆алкіл)іміно або -NHC(O)-; за умови, що p дорівнює 2 або більше, за винятком випадку, коли B¹ являє собою зв'язок або -NHC(O)-);

і групу формули (V)
-E¹-D¹ (V)

(де D¹ являє собою арил, гетероарил або гетероцикліл (де гетероцикліл є, необов'язково, заміщеним 1 або 2 оксо або тіоксо замісниками) і

E¹ являє собою зв'язок, C₁₋₆алкілен, оксиC₁₋₆алкілен, окси, іміно, N-(C₁₋₆алкіл)іміно, іміноC₁₋₆алкілен, N-(C₁₋₆алкіл)іміноC₁₋₆алкілен, C₁₋₆алкілен-оксиC₁₋₆алкілен, C₁₋₆алкілен-іміноC₁₋₆алкілен, C₁₋₆алкілен-N-(C₁₋₆алкіл)-іміноC₁₋₆алкілен, -NHC(O)-, -NHSO₂-, -SO₂NH- або -NHC(O)-C₁₋₆алкілен-, і будь-яка арильна, гетероарильна або гетероциклільна група в заміснику на D¹ є, необов'язково, заміщеною 1, 2, 3 або 4 групами, які вибирають з гідрокси, галогену, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆алкокси, карбокси, C₁₋₆алкоксикарбонілу, карбамоїлу, N-C₁₋₆алкілкарбамоїлу, N,N-ди(C₁₋₆алкіл)карбамоїлу, C₂₋₆алканоїлу, аміно, C₁₋₆алкіламіно і ди(C₁₋₆алкіл)аміно);

і будь-яка з R⁷⁰ груп визначених тут раніше, що містить CH₂ групу, що приєднана до 2 атомів вуглецю або CH₃ групу, що приєднана до атому вуглецю, необов'язково, несе на кожній згаданій CH₂ або CH₃ групі замісник, який вибирають з гідрокси, аміно, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкіламіно, ди(C₁₋₆алкіл)аміно і гетероциклілу;

R⁷¹ і R⁷², незалежно, вибирають з водню або C₁₋₄алкілу або R⁷¹ і R⁷² разом утворюють зв'язок;

R⁷³ являє собою OR⁷⁴ або NR⁷⁵R⁷⁶;

R⁷⁴, R⁷⁵ і R⁷⁶ являють собою, незалежно, C₁₋₁₀алкіл, C₂₋₁₀алкеніл, C₂₋₁₀алкініл, арил, гетероцикліл, C₁₋₁₀алкокси, арилC₁₋₁₀алкіл, C₃₋₁₀циклоалкіл, C₃₋₁₀циклоалкеніл, C₃₋₁₀циклоалкініл, кожний з яких є, необов'язково, заміщеним 1, 2, 3 або 4 групами, які вибирають з нітро, ціано, галогену, оксо, =CR⁷⁸R⁷⁹, C(O)_xR⁷⁷, OR⁷⁷, S(O)_yR⁷⁷, NR⁷⁸R⁷⁹, C(O)NR⁷⁸R⁷⁹, OC(O)NR⁷⁸R⁷⁹, =NOR⁷⁷, -NR⁷⁷C(O)_xR⁷⁸, -NR⁷⁷CONR⁷⁸R⁷⁹, -N=CR⁷⁸R⁷⁹, S(O)_yNR⁷⁸R⁷⁹ або -NR⁷⁷S(O)_yR⁷⁸, де у дорівнює 0, 1, 2 або 3; або

R⁷⁴, R⁷⁵ і R⁷⁶ являють собою, незалежно, гетероцикліл, необов'язково, заміщений C₁₋₄алкілом, C₂₋₄алкенілом, C₂₋₄алкінілом і C₃₋₆циклоалкілом; або

R⁷⁵ і R⁷⁶ разом з азотом до якого вони приєднані утворюють ароматичне або неароматичне кільце, що, необов'язково, містить 1, 2 або 3 інших гетероатомів, які, незалежно, вибирають з N, O і S;

R⁷⁷, R⁷⁸ і R⁷⁹, незалежно, вибирають з водню або групи, що вибирають з C₁₋₁₀алкілу, C₂₋₁₀алкенілу, C₂₋₁₀алкінілу, арилу, гетероциклілу, C₁₋₁₀алкокси, арилC₁₋₁₀алкілу, C₃₋₁₀циклоалкілу, C₃₋₁₀циклоалкенілу, C₃₋₁₀циклоалкінілу, де група є, необов'язково, заміщеною галогеном, C₁₋₄пергалогеналкілом, таким як трифторметил, меркапто, гідрокси, карбокси, C₁₋₁₀алкокси, арилом, гетероарилом, гетероарилокси, C₂₋₁₀алкенілокси, C₂₋₁₀алкінілокси, C₁₋₆алкоксиC₁₋₆алкокси, арилокси (де арильна група може бути заміщеною галогеном, нітро або гідрокси), ціано, нітро, аміно, моно- або диR-валкілRіміно, оксиіміно або S(O)_y, де у дорівнює 0, 1, 2 або 3;

або R⁷⁸ і R⁷⁹ разом утворюють кільце, що, необов'язково, містить гетероатомів, такі як S(O)_y, кисень і азот, x дорівнює цілому числу 1 або 2, у дорівнює 0, 1, 2 або 3, де кільце є, необов'язково, заміщеним 1, 2 або 3 групами, що, незалежно, вибирають з галогену, C₁₋₄пергалогеналкілу, такого як трифторметил, меркапто, гідрокси, карбокси, C₁₋

10алкокси, арилу, гетероарилу, гетероарилокси, C₂₋₁₀алкенілокси, C₂₋₁₀алкінілокси, C₁₋₆алкоксиC₁₋₆алкокси, арилокси (де арильна група може бути заміщеною галогеном, нітро або гідрокси), ціано, нітро, аміно, моно- або ди(C₁₋₆алкіл)аміно, оксиміно або S(O)_n, де n дорівнює 0, 1, 2 або 3;

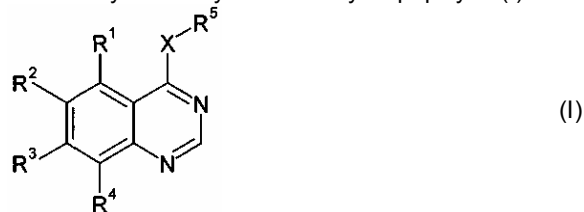
для одержання медикаменту використовуваного для інгібування ауроракінази.

Також забезпечується застосування сполуки формули (I) для одержання медикаменту використовуваного для інгібування ауроракінази-А.

Також забезпечується застосування сполуки формули (I) для одержання медикаменту використовуваного для інгібування ауроракінази-В.

Зокрема, медикаменти, що містять сполуки представленого винаходу, корисні при лікуванні проліферативних захворювань, таких як рак, і, зокрема, видів раку, в яких Аурора-А регулюється зі зниженням, такі як рак товстої кишки або рак грудей.

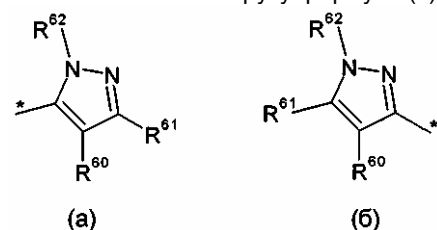
У наступному аспекті представлений винахід забезпечує застосування сполуки формули (I)



або її солі, естеру або аміді;

де X являє собою O або S, S(O) або S(O)₂, або NR⁶, де R⁶ являє собою водень або C₁₋₆алкіл;

R⁵ являє собою групу формули (а) або (б):



R⁶⁰, R⁶¹ і R⁶² незалежно вибирають з водню і заміщеною групи і * вказує місце приєднання до групи X у формулі (I);

R¹, R², R³, R⁴, незалежно, вибирають з галогену, ціано, нітро, трифторметилу, C₁₋₃алкілу, -NR⁷R⁸ (де R⁷ і R⁸, що можуть бути однаковими або різними, і кожний являє собою водень або C₁₋₃алкіл), -X¹R⁹ (де X¹ являє собою простий зв'язок, -O-, -CH₂-, -OCO-, карбоніл, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR¹⁰CO-, -CONR¹¹-, -SO₂NR¹²-, -NR¹³SO₂- або -NR¹⁴- (де R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ і R¹⁴ кожен, незалежно, являє собою водень, C₁₋₃алкіл або C₁₋₃алкоксиC₂₋₃алкіл) і R⁹ вибирають з однієї з наступних груп:

1) водень або C₁₋₅алкіл, що може бути незаміщений або який може бути заміщений однією або більше груп, які вибирають з гідрокси, фтору або аміно;

2) C₁₋₅алкілX²COR¹⁵ (де X² являє собою -O- або -NR¹⁶- (де R¹⁵ являє собою водень, C₁₋₃алкіл або C₁₋₃алкоксиC₂₋₃алкіл) і R¹⁶ являє собою C₁₋₃алкіл, -NR¹⁷R¹⁸ або -OR¹⁹ (де R¹⁷, R¹⁸ і R¹⁹, що можуть бути однаковими або різними, кожен являє собою водень, C₁₋₃алкіл або C₁₋₃алкоксиC₂₋₃алкіл));

3) C₁₋₅алкілXR²⁰ (де X³ являє собою -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -OCO-, -NR²¹CO-, -CONR²²-, -SO₂NR²³-, -NR²⁴SO₂- або -NR²⁵- (де R²¹, R²², R²³, R²⁴ і R²⁵ кожен, незалежно, являє собою водень, C₁₋₃алкіл або C₁₋₃алкоксиC₂₋₃алкіл) і R²⁰ являє собою водень, C₁₋₃алкіл, циклопентил, циклогексил або 5- або 6-членну насичену гетероциклічну групу з 1 або 2 гетероатомами, що, незалежно, вибирають з O, S і N, де C₁₋₃алкільна група може нести 1 або 2 замісники, які вибирають з оксо, гідрокси, галогену і C₁₋₄алкокси і де циклічна група може нести 1 або 2 замісники, які вибирають з оксо, гідрокси, галогену, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄гідроксиалкілу і C₁₋₄алкокси);

4) C₁₋₅алкілX⁴C₁₋₅алкілXR²⁶ (де X⁴ і X⁵, що можуть бути однаковими або різними, кожен -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR²⁷CO-, -CONR²⁸-, -SO₂NR²⁹-, -NR³⁰SO₂- або -NR³¹- (де R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰ і R³¹ кожен, незалежно, являє собою водень, C₁₋₃алкіл або C₁₋₃алкоксиC₂₋₃алкіл) і R²⁶ являє собою водень або C₁₋₃алкіл);

5) R³² (де R³² являє собою 5- або 6-членну насичену гетероциклічну групу (приєднану через вуглець або азот) з 1 або 2 гетероатомами, що, незалежно, вибирають з O, S і N, де гетероциклічна група може нести 1 або 2 замісники, які вибирають з оксо, гідрокси, галогену, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄гідроксиалкілу, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алкоксиC₁₋₄алкілу і C₁₋₄алкілсульфонілC₁₋₄алкілу);

6) C₁₋₅алкілR³² (де R³² є таким як визначено тут раніше);

7) C₂₋₅алкенR³² (де R³² є таким як визначено тут раніше);

8) C₂₋₅алкінілR³² (де R³² є таким як визначено тут раніше);

9) R³³ (де R³³ являє собою піридонову групу, фенільну групу або 5- або 6-членну ароматичну гетероциклічну групу (приєднану через вуглець або азот) з 1, 2 або 3 гетероатомами, які вибирають з O, N і S, де піридонова, фенільна або ароматична гетероциклічна група можуть нести до 5 замісників на доступних атомах вуглецю, які вибирають з гідрокси, галогену, аміно, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄гідроксиалкілу, C₁₋₄аміноалкілу, C₁₋₄алкіламіно, C₁₋₄гідроксиалкокси, карбокси, трифторметилу, ціано, -CONR³⁴R³⁵ і -NR³⁶COR³⁷ (де R³⁴, R³⁵, R³⁶ і R³⁷, що можуть бути однаковими або різними, кожен являє собою водень, C₁₋₄алкіл або C₁₋₃алкоксиC₂₋₃алкіл));

10) C₁₋₅алкілR³³ (де R³³ є таким як визначено тут раніше);

11) C₂₋₅алкенілR³³ (де R³³ є таким як визначено тут раніше);

12) C₂₋₅алкінілR³³ (де R³³ є таким як визначено тут раніше);

13) C₁₋₅алкілX⁶R³³ (де X⁶ являє собою -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR³⁸CO-, -CONR³⁹-, -SO₂NR⁴⁰-, -NR⁴¹SO₂- або -NR⁴²- (де R³⁸, R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹ і R⁴² кожен, незалежно, являє собою водень, C₁₋₃алкіл або C₁₋₃алкоксиC₁₋₃алкіл) і R³³ є таким як визначено тут раніше);

14) C₂₋₅алкенілXR³³ (де X⁷ являє собою -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁴³CO-, -CONR⁴⁴-, -SO₂NR⁴⁵-, -NR⁴⁶SO₂- або -NR⁴⁷- (де R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶ і R⁴⁷ кожен, незалежно, являє собою водень, C₁₋₃алкіл

або C_{1-3} алкокси C_{2-3} алкіл) і R^{33} є таким як визначено тут раніше);

15) C_{2-5} алкініл X^{33} (де X^8 являє собою $-O-$, $-S-$, $-SO_2-$, $-SO_2-$, $-NR^{48}CO-$, $-CONR^{49}-$, $-SO_2NR^{50}-$, $-NR^{51}SO_2-$ або $-NR^{52}-$ (де R^{48} , R^{49} , R^{50} , R^{51} і R^{52} кожен, незалежно, являє собою водень, C_{1-3} алкіл або C_{1-3} алкокси C_{2-3} алкіл) і R^{33} є таким як визначено тут раніше);

16) C_{1-3} алкіл X^9C_{1-3} алкіл R^{33} (де X^9 являє собою $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^{53}CO-$, $-CONR^{54}-$, $-SO_2NR^{55}-$, $-NR^{56}SO_2-$ або $-NR^{57}-$ (де R^{53} , R^{54} , R^{55} , R^{56} і R^{57} кожен, незалежно, являє собою водень, C_{1-3} алкіл або C_{1-3} алкокси C_{2-3} алкіл) і R^{33} є таким як визначено тут раніше);

17) C_{1-3} алкіл X^9C_{1-3} алкіл R^{32} (де X^9 і R^{28} є такими як визначено тут раніше): для одержання медикаменту використовуюваного для інгібування ауроракинази 2.

У цьому описі термін алкіл, коли використовується самостійно або як суфікс або префікс, включає нерозгалужену і розгалужену насичену структуру, що містить атоми вуглецю і водню. Якщо не зазначене інше, ці групи можуть містити до 10 атомів вуглецю (C_{1-10} алкіл), переважно до 6 атомів вуглецю (C_{1-6} алкіл) і більш переважно до 4 атомів вуглецю (C_{1-4} алкіл). Посилання на окремі алкільні групи є специфічними тільки для нерозгалужених і посилання на окремі розгалужені алкільні групи, такі як т-бутил, є специфічними тільки для розгалуженого ланцюга. Наприклад C_{1-4} алкіл включає, наприклад, метил, етил, пропіл, бутіл і трет-бутил, де етил, пропіл і бутіл можуть бути приєднані по 1 або 2 положенню (наприклад, проп-1-іл і проп-2-іл). Може бути проведений подібний аналіз алкільних груп з різною кількістю атомів вуглецю.

Аналогічні терміни алкеніл і алкініл стосуються ненасичених нерозгалужених або розгалужених структур, що містять, наприклад, від 2 до 10 атомів вуглецю (C_{2-10} алкеніл і C_{2-10} алкініл) і переважно від 2 до 6 атомів вуглецю (C_{2-6} алкеніл і C_{2-6} алкініл) і більш переважно 2-4 атомів вуглецю (C_{2-4} алкеніл і C_{2-4} алкініл). Знову, посилання на окремі групи є специфічними тільки для нерозгалужених і посилання на окремі розгалужені групи є специфічними тільки для розгалуженого ланцюга. Приведений вище коментар, що стосується, положення приєднання алкілу є застосовним для алкенільних і алкінільних груп.

Циклічні замісники, такі як циклоалкіл, циклоалкеніл і циклоалкініл, є подібними по природі, але мають, принаймні, 3 атоми вуглецю, випливає з термінів, таким чином використовуються в описі для вказівки мінімальної і максимальної кількості атомів вуглецю в кільцях: C_{3-10} циклоалкіл, C_{3-10} циклоалкеніл і C_{3-10} циклоалкініл і, переважно, C_{3-6} циклоалкіл, C_{3-6} циклоалкеніл і C_{3-6} циклоалкініл і, найбільше переважно, C_{3-4} циклоалкіл.

Терміни, такі як алкокси включають алкільні групи, як зрозуміло з рівня техніки, і таким чином містять до 10 атомів вуглецю (C_{1-10} алкокси), переважно до 6 атомів вуглецю (C_{1-6} алкокси) і,

більш переважно, до 4 атомів вуглецю (C_{1-4} алкокси).

Термін галоген включає фтор, хлор, бром і йод.

Посилання на арильні групи включають ароматичні карбоциклічні групи, такі як феніл і нафтил.

Терміни гетероциклічна і гетероциклічна група включають (якщо не зазначене інше) ароматичні або неароматичні кільця і можуть містити більш одного кільця (наприклад, вони є моноциклічними, біциклічними або трициклічними і, переважно, вони є моноциклічними і біциклічними), наприклад, містять від 4 до 20, придатні від 5 до 8 кільцевих атомів, принаймні, один із яких є гетероатомом, таким як кисень, сірка або азот. Прикладами таких груп є фурил, тієніл, піроліл, піролідиніл, імідазоліл, триазоліл, тетразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, піразоліл, піридил, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл, триазиніл, хінолініл, ізохінолініл, хіноксалініл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, бензотієніл або бензофурил.

Гетероарил стосується тих гетероциклічних груп описаних вище, що мають ароматичний характер.

Термін аралкіл стосується арилу заміщеного алкільними групами, такого як бензил.

Інші вирази використовувані в описі включають вуглеводень, що стосується будь-якої структури, що містить атоми вуглецю і водню. Наприклад, це може бути алкіл, алкеніл, алкініл, арил, гетероцикліл, алкокси, аралкіл, циклоалкіл, циклоалкеніл або циклоалкініл.

Термін функціональна група стосується реактивних замісників, таких як нітро, ціано, галоген, оксо, $=CR^{78}R^{79}$, $C(O)R^{77}$, OR^{77} , $S(O)_yR^{77}$, $NR^{78}R^{79}$, $C(O)NR^{78}R^{79}$, $OC(O)NR^{78}R^{79}$, $=NOR^{77}$, $-NR^{77}C(O)R^{78}$, $-NR^{77}CONR^{78}R^{79}$, $-N=CR^{78}R^{79}$, $S(O)_yNR^{78}R^{79}$ або $-NR^{77}S(O)_yR^{78}$, де R^{77} , R^{78} і R^{79} , незалежно, вибирають з водню або, необов'язково, заміщеного вуглеводню, або R^{78} і R^{79} разом утворюють, необов'язково, заміщене кільце, що, необов'язково, містить гетероатом, такі як $S(O)_y$, кисень і азот, x є цілим числом 1 або 2, у дорівнює 0, 1, 2 або 3.

Придатними необов'язковими замісниками для вуглеводневих груп R^{77} , R^{78} і R^{79} є галоген, пергалогеналкіл, такий як трифторметил, меркапто, гідрокси, карбокси, алкокси, арил, гетероарил, гетероарилокси, алкенілокси, алкінілокси, алкоксиалкокси, арилокси (де арил може бути заміщений галогеном, нітро або гідрокси), ціано, нітро, аміно, моно- або ді-алкіламіно, оксиіміно або $S(O)_y$, де y є таким як визначено вище.

Придатними необов'язковими замісниками для будь-яких вуглеводневих груп, гетероциклічних груп або Смоалкоксигруп (якщо не вказано інше) є галоген, пергалогеналкіл, такий як трифторметил, меркапто, гідрокси, карбокси, алкокси, арил, гетероарил, гетероарилокси, алкенілокси, алкінілокси, алкоксиалкокси, арилокси (де арил може бути заміщений галогеном, нітро, або гідрокси), ціано, нітро, аміно, моно- або ді-

алкіламіно, оксиіміно або $S(O)_y$, де y є таким як визначено вище.

Коли необов'язкові замісники вибирають з однієї або більшої кількості груп або замісників зрозуміло, що це визначення включає всі замісники вибрані з однієї зі специфічних груп, тобто, усі замісники є однаковими, або замісники вибирають із двох або більшої кількості специфічних груп, тобто, замісники не є однаковими. Переважно, один або більш означає 1, 2, 3 або 4, але один або більш також може означати 1, 2 або 3 або 1 або 2.

Коли сполуки формули (I), формули (IA) або формули (IB) містять більше ніж одну специфічну R групу, зрозуміло, що кожен вибір такої групи робиться незалежно від будь-якого іншого зробленого вибору для цієї ж самої групи, наприклад, коли сполуки формули (I) містять більше ніж одну R^{77} групу, кожна R^{77} група може таку ж як і інші R^{77} групи або іншу.

У границях цього опису, комбіновані терміни використовуються для опису групи, що містить більше ніж одну функціональність, такі як C_{1-3} алкокси C_{2-3} алкіл. Такі терміни інтерпретуються як зрозуміло в цій області техніки.

Якщо не вказано інше, атомом приєднання групи може бути будь-який атом групи, так, наприклад, пропіл включає проп-1-іл і проп-2-іл.

Придатними значеннями для будь-яких R груп ($R^1 - R^{96}$) або будь-яких частин або замісників для таких груп є:

для C_{1-3} алкіл:
для C_{1-4} алкіл:
для C_{1-5} алкіл:
для C_{1-6} алкіл:
для C_{1-10} алкіл:
для C_{2-4} алкеніл:
для C_{2-4} алкенілен:
для C_{2-5} алкеніл:
для C_{2-6} алкеніл:
для C_{2-10} алкеніл:
для C_{2-4} алкініл:
для C_{2-5} алкініл:
для C_{2-6} алкініл:
для C_{2-10} алкініл:
для C_{3-6} циклоалкіл:
для C_{3-7} циклоалкіл:
для C_{3-10} циклоалкіл:
для C_{3-6} циклоалкеніл:
для C_{3-10} циклоалкеніл:
для C_{3-10} циклоалкініл:
для C_{3-6} циклоалкіл C_{1-3} алкіл:

для C_{1-3} алкокси:
для C_{1-4} алкокси:
для C_{1-6} алкокси:
для C_{1-10} алкокси:
для C_{2-10} алкенілокси:

для C_{2-10} алкінілокси:
для арил:
для арил C_{1-10} алкіл:
для арил C_{1-6} алкіл:
для арилокси:

-CH=CH-, -CH₂-(

циклопропіл,

циклобутеніл, цикло

C_{3-6} циклоа

циклопропілметил, цикло

алілокси, бут-2-енілокси

пропаргілс

бензил, ф

бензил, ф

бензил, ф

для гетероарил:

для гетероарилокси:

для гетероцикліл:

для гетероцикліл C_{1-6} алкіл:

для C_{1-4} гідроксиалкіл:

для C_{1-3} залкокси C_{2-3} алкіл:

для C_{1-4} алкокси C_{1-4} алкіл:

для C_{1-4} алкоксиметил:

для ди(C_{1-4} алкокси)метил:

для C_{1-4} гідроксиалкокси:

для C_{2-6} гідроксиалкокси:

для C_{1-4} алкокси C_{1-4} алкокси:

для C_{1-6} алкокси C_{1-6} алкокси:

для C_{1-4} аміноалкіл:

для C_{1-4} алкіламіно:

для C_{1-6} алкіламіно:

для ди(C_{1-4} алкіл)аміно:

для ди(C_{1-6} алкіл)аміно:

для аміно C_{2-6} алкокси:

для N- C_{1-6} алкіламіно C_{2-6} алкокси:

для N,N-ди(C_{1-6} алкіл)аміно C_{2-6} алкокси:

для C_{2-4} алканойл:

для C_{1-4} алканойл:

для C_{2-6} алканойл:

для C_{1-6} алканойл:

$C_{1-4}a$ для C_{1-3} алканойлокси:

$C_{1-5}a$ для C_{1-4} алканотокси:

для C_{1-6} алканойлокси:

для C_{1-4} алканойламіно:

для N,N-ди(C_{1-4} алканойл)аміно:

C_{2-6} для C_{1-4} алкоксикарбоніл:

для C_{1-6} алкоксикарбоніл:

для N- C_{1-6} алкілкарбамоїл:

для N,N-ди(C_{1-6} алкіл)карбамоїл:

для C_{1-4} алкілсульфонілалкіл:

для C_{1-4} алкілсульфаніл:

для C_{1-4} алкілсульфініл:

для C_{1-4} алкілсульфоніл:

для N- C_{1-4} алкілкарбамоїл:

для N,N-ди(C_{1-4} алкіл)карбамоїл:

для N-(C_{1-4} алкіл)аміносульфоніл:

для N-(C_{1-4} алкіл)аміносульфоніл:

для N,N-ди(C_{1-4} алкіл)аміносульфоніл:

для N,N-ди(C_{1-4} алкіл)аміносульфоніл:

для N,N-ди(C_{1-4} алкіл)аміносульфоніл:

для N,N-ди(C_{1-4} алкіл)аміносульфоніл:

для N,N-ди(C_{1-4} алкіл)аміносульфоніл:

для N,N-ди(C_{1-4} алкіл)аміносульфоніл:

для N,N-ди(C_{1-4} алкіл)аміносульфоніл:

для N,N-ди(C_{1-4} алкіл)аміносульфоніл:

для N,N-ди(C_{1-4} алкіл)аміносульфоніл:

для N,N-ди(C_{1-4} алкіл)аміносульфоніл:

для N,N-ди(C_{1-4} алкіл)аміносульфоніл:

для N,N-ди(C_{1-4} алкіл)аміносульфоніл:

для N,N-ди(C_{1-4} алкіл)аміносульфоніл:

для N,N-ди(C_{1-4} алкіл)аміносульфоніл:

для N,N-ди(C_{1-4} алкіл)аміносульфоніл:

фурил, тієніл, піроліл, піразоліл, піридиніл, і хін

пирідилокси

фурил, тієніл, піроліл, піролідиніл

тетразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, піридазиніл, триазиніл, хінолініл, ізо

бензоксазоліл, бензо

фурилметил, тієнілетил, піролілетил

гідроксиметил, 1-гідроксиетил, 2-гідрокси

гідроксипроп-2-іл і 1-гідрокси

метоксиетил, етокс

метоксиметил, етоксиметил, метокси

етокс

метоксиметил, етоксиметил, пр

диметоксиметил

2-гідроксиетокси, 3-гідрокси

2-гідроксиетокси, 3-гідрокси

метоксиметокси, метоксиетокси

пропок

метоксиетокси

амінометил, аміноетил, 3-

метиламіно, етил

C_{1-4} алкіламіно і 2

диметиламіно, N-метил

N-метил-N

аміноетокси і

N-етил

N,N-димети

ацетил

ацетил

C_{2-4} алканойл

C_{1-4} алканойл

ацетилокси

C_{1-3} алканойлокс

C_{1-4} алканойлокс

ацетиламіно

C_{1-4} алканойламіно

N,N-діа

метоксикарбоніл, етоксика

C_{1-4} алкоксикарбон

N-метилкарбамоїл

N,N-диметилкарбамоїл

метилсульфонілметил

метилсульфаніл

метилсульфініл

метилсульфоніл

N-метилкарбамоїл

N,N-диметилкарбамоїл і

N-метиламіносульфоніл

N-(C_{1-6} алкіл)аміносульфон

N,N-диметил

N,N-ди(C_{1-4} алкіл)аміносульфоніл

метилсульфоніламіно

C_{1-4} алкілсульфоніламін

метилсульфо

N-метилімін

для іміно C₁₋₆алкілен:

для C₁₋₆алкіленіміно C₁₋₆алкілен:

для N-(C₁₋₆алкіл)іміно C₁₋₆алкілен:

для C₁₋₆алкілен-N-(C₁₋₆алкіл)іміно C₁₋₆алкілен:

для C₁₋₆алкілен:

для окси C₁₋₆алкілен:

для C₁₋₆алкіленокси C₁₋₆алкілен:

У границях представленого винаходу зрозуміло, що сполука формули (I), формули (IA) або формули (IB) або її сіль, естер або амід може виявляти явище таутомерії і що формули зображені в цьому описі можуть представляти тільки одну з можливих таутомерних форм. Зрозуміло, що винахід охоплює будь-яку таутомерну форму, що має активність інгібітору ауроракінази і, зокрема, активність інгібітору ауроракінази-А або ауроракінази-В і не обмежується просто якою-небудь однією використовуваною формою з зображеною структурою. Зображені формули в рамках цього опису можуть представляти тільки одну з можливих таутомерних форм і зрозуміло, що опис включає всі можливі таутомерні форми сполук зображуваних не тільки цими формами, що можливо показані тут графічно. Можливість таутомерних форм особливо доречна для R⁵, коли R⁶² являє собою водень.

Зрозуміло, що оскільки тільки деякі сполуки винаходу можуть існувати в оптично активних або рацемічних формах завдяки одному з безлічі рацемічних атомів вуглецю або сірки, винахід включає в це визначення будь-яку таку оптично активну або рацемічну форму, що має активність інгібітору ауроракінази і, зокрема, активність інгібітору ауроракінази-А. Синтез оптично активних форм може бути проведений за допомогою стандартних методик органічної хімії добре відомих у даній галузі техніки, наприклад, за допомогою синтезу з оптично активних вихідних матеріалів або шляхом розділення рацемічної форми.

Також зрозуміло, що деякі сполуки формули (I), формули (IA) або формули (IB) і їх солі можуть існувати в сольватованій, так само як і несольватованій формах, таких як, наприклад, гідратовані форми. Зрозуміло, що винахід охоплює всі такі сольватовані форми, що мають активність інгібітору ауроракінази і, зокрема, активність інгібітору ауроракінази-А.

Сполуки представленого винаходу минулого названі використовуючи комп'ютерне програмне забезпечення (ACD/Name version 6.6 або ACD/Name batch version 6.0).

Переважними значеннями X, R, R², R³, R⁴ і R⁵ є наступні. Такі значення можуть бути використані, коли доцільно з будь-яким визначеннями, пунктами формули або втіленнями обговореними тут раніше або далі.

В одному з аспектів винаходу X являє собою NR⁶ або O. В іншому аспекті X являє собою NH.

В одному з аспектів винаходу R⁶ являє собою водень або C₁₋₃алкіл. В іншому аспекті R⁶ являє собою водень.

В одному з аспектів винаходу R¹ являє собою еводень або -X¹R⁹. В іншому аспекті R¹ являє собою водень або -X¹R⁹, де X¹ являє собою оксимпростий зв'язок, -O-, -NH- або -NMe- і R⁹ вибирають із групи 1), 3), 5), 9) або 20), як визначено вище. У ще одному іншому аспекті R¹ являє собою водень або -X¹R⁹, де X¹ являє собою простий зв'язок, -O- або -NH- і R⁹ являє собою водень, C₁₋₅алкіл, C₃₋₆циклоалкіл, -C₁₋₅алкіл-O-C₁₋₃алкіл або 5- - 6-членну насичену гетероциклічну групу (приєднану через вуглець або азот) з 1 або 2 гетероатомами, що, незалежно, вибирають з O, S або N, де гетероциклічні групи є, необов'язково, заміщеними C₁₋₄алкілом, або 5- або 6-членну ароматичну гетероциклічну групу (приєднану через вуглець або азот з 1, 2 або 3 гетероатомами. У наступному аспекті R¹ являє собою водень, метокси, N-(C₁₋₅алкіл)піперидин-4-ілокси, проп-2-ілокси або метоксиетокси. Навіть у наступному аспекті R¹ являє собою водень.

В одному з аспектів винаходу R² являє собою водень, галоген або -X¹R⁹. У наступному аспекті винаходу R² являє собою водень, галоген або -X¹R⁹, де X¹ являє собою простий зв'язок або -O- і R⁹ являє собою групу 1), як визначено вище. У ще одному іншому аспекті R² являє собою водень, галоген, гідрокси, метокси або -OC₁₋₃алкіл (необов'язково, заміщений 1 або 2 гідрокси або галогеном). У наступному аспекті R² являє собою водень або метокси.

В одному з аспектів R³ являє собою -X¹R⁹. В іншому аспекті R³ являє собою -X¹R⁹, де X¹ являє собою -O- і R⁹ вибирають із групи 3), 4), 6), 18), 19) або 22), як визначено вище. У ще одному іншому аспекті R³ являє собою -X¹R⁹, де X¹ являє собою -O- і R⁹ являє собою -C₁₋₅алкілR³², -C₁₋₅алкілR⁹⁶, C₁₋₅алкіл (необов'язково, заміщений галогеном), -C₁₋₅алкіл-CR²⁰, -C₁₋₅алкіл-NHR²⁰, -C₁₋₅алкіл-N(C₁₋₃алкіл)R²⁰, -C₁₋₅алкіл-NH-C₁₋₅алкіл-OH, -C₁₋₅алкіл-N(C₁₋₅алкіл)-C₁₋₅алкіл-OH і -C₁₋₅алкіл-NR⁹⁵-C₁₋₅алкіл-OH. У ще одному іншому аспекті R³ являє собою -X¹R⁹, де X¹ являє собою -O- і R⁹ являє собою -C₁₋₅алкілR³² (де R³² являє собою піролідиніл, піперидиніл або піперазиніл, кожний є, необов'язково, заміщеним гідрокси, гідроксиметилом, 2-гідроксиметилом, метилом або 2-(трет-бутокс)етилом), -C₁₋₅алкіл-NHR²⁰, -C₁₋₅алкіл-NH-C₁₋₅алкіл-OH, -C₁₋₅алкіл-N(C₁₋₅алкіл)-C₁₋₅алкіл-OH і -C₁₋₅алкіл-NR⁹⁵-C₁₋₅алкіл-OH. У наступному аспекті R³ являє собою 3-морфолінопропокси, 3-хлорпропокси, 3-[N-етил-N-(2-гідроксиетил)аміно]пропокси, 3-(2-гідроксиметилпіролідин-1-іл)пропокси, 3-(піперидин-1-іл)пропокси, 3-(піролідин-1-іл)пропокси, 3-[N-(2-гідроксietил)аміно]пропокси, 3-[N-(2-гідрокси-1,1-диметилетил)аміно]пропокси, 3-[N-метил-N-(2-гідроксietил)аміно]пропокси, 3-[N-(1-гідроксиметил-2-метилпропіл)аміно]пропокси, 3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропокси, 3-[N-(2-гідрокси-1-метилетил)аміно]пропокси, 3-[N-(4-

гідроксибутил)аміно]пропокси, 3-(4-гідроксипіперидин-1-іл)пропокси, 3-[2-(2-гідроксиетил)піперидин-1-іл]пропокси, 3-[4-(2-гідроксиетил)піперидин-1-іл]пропокси, 3-[4-(2-гідроксиетил)піперидин-1-іл]пропокси, 3-(3-гідроксипіперидин-1-іл)пропокси, 3-[N-2-(гідроксибутил)аміно]пропокси, 3-(4-гідроксиметилпіперидин-1-іл)пропокси, 3-[N-(3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)аміно]пропокси, 3-[N-(1-гідроксиметилциклопент-1-ил)аміно]пропокси, 3-[N-(2-гідроксипропіл)аміно]пропокси, 3-(3-гідроксипіролідін-1-іл)пропокси, 3-[N-(2-фторетил)-N-(2-гідроксиетил)аміно]пропокси, 2-[1-(2-гідроксиетил)піперидин-4-іл]етокси, 3-[N-(2-гідроксиетил)-N-пропіламіно]пропокси, 3-[N-(2-гідроксиетил)-N-(проп-2-іл)аміно]пропокси, 3-[N-(2-гідроксиетил)-N-ізобутиламіно]пропокси, 3-[N-(2-гідроксиетил)-N-неопентиламіно]пропокси, 3-[N-аліл-N-(2-гідроксиетил)аміно]пропокси, 3-[N-(2-гідроксиетил)-N-(проп-2-ін-1-іл)аміно]пропокси, 3-[N-ціклопропіл-N-(2-гідроксиетил)аміно]пропокси, 3-[N-циклопропілметил-N-(2-гідроксиетил)аміно]пропокси, 3-[N-циклобутил-N-(2-гідроксиетил)аміно]пропокси, 3-[N-циклопентил-N-(2-гідроксиетил)аміно]пропокси, 3-[N-(2,2-диметоксиетил)-N-(2-гідроксиетил)аміно]пропокси, 3-[N-(2,2-дифторетил)-N-(2-гідроксиетил)аміно]пропокси, 3-[N-(2-гідроксиетил)-N-(3,3,3-трифторпропіл)аміно]пропокси, 3-[N-циклобутилметил-N-(2-гідроксиетил)аміно]пропокси, 3-[N-(2-гідроксиетил)-N-(2-метоксиетил)аміно]пропокси, 3-[N-(1,3-діоксолан-2-ілметил)-N-(2-гідроксиетил)аміно]пропокси, 4-хлорбутокси, 4-[(2-гідроксиметил)піролідін-1-іл]бутокси, 4-[N-(2-гідроксиетил)-N-ізобутиламіно]бутокси, 1-(2-трет-бутоксиетил)піролідін-2-ілметокси, 1-(2-гідроксиетил)піролідін-2-ілметокси, 3-[N-(2-гідроксиетил)-N-(ізобутил)аміно]пропокси, 3-[N-(2-гідроксиетил)-N-(неопентил)аміно]пропокси, 3-[N-(2-гідроксиетил)-N-(трет-бутил)аміно]пропокси, метокси і метоксиетокси.

В одному з аспектів винаходу R³² являє собою 5- або 6-членну насичену гетероциклічну групу (приєднану через вуглець або азот) з 1 або 2 гетероатомами, що, незалежно, вибирають з O, S, і N, де група є, необов'язково, заміщеною 1 або 2 замісниками, які вибирають з C₁₋₄гідроксиалкілу, C₁₋₄алкілу, гідрокси і C₁₋₄алкокси C₁₋₄алкілу. В іншому аспекті R³² являє собою морфоліно, піролідініл, піперидиніл або піперазиніл, кожний є, необов'язково, заміщеним гідрокси, гідроксиметилом, 2-гідроксиетилом, метилом або 2-(трет-бутокси)етилом. У наступному аспекті R³² являє собою 2-гідроксиметилпіролідін-1-іл, піперидин-1-іл, піролідін-1-іл, 4-метилпіперазин-1-іл, 4-гідроксипіперидин-1-іл, 2-(2-гідроксиетил)піперидин-1-іл, 4-(2-гідроксиетил)піперазин-1-іл, 4-(2-гідроксиетил)піперидин-1-іл, 4-гідроксиметилпіперидин-1-іл, 3-гідроксипіролідін-1-іл, 1-(2-гідроксиетил)піперидин-4-іл, 1-(2-трет-бутоксиетил)піролідін-2-іл і 1-(2-гідроксиетил)піролідін-2-іл.

В одному з аспектів винаходу R²⁰ являє собою C₁₋₃алкіл (необов'язково, заміщений гідрокси) або циклопентил (необов'язково, заміщений C₁₋₄гідроксиалкілом). У наступному аспекті R²⁰ являє собою 2-гідроксиетил, 1-гідроксипроп-2-іл, 2-гідроксипроп-1-іл і 1-гідроксиметилциклопентил. В одному з аспектів винаходу R⁹⁵ являє собою метил, етил, 2-фторетил, проп-1-іл, проп-2-іл, ізобутил, неопентил, аліл, пропаргіл, циклопропіл, циклопропілметил, циклобутил, циклопентил, 2,2-дифторетил, 2,2,2-трифторетил, циклобутил метил, метоксиетил, 1,3-діоксолан-2-ілметил і 2,2-диметоксиетил.

В одному з аспектів винаходу R⁹⁶ являє собою 4,5-дигідро-1H-імідазоліл, необов'язково, заміщений гідрокси або C₁₋₄гідроксиалкілом.

В одному з аспектів винаходу R⁴ являє собою водень.

В одному з аспектів винаходу X¹ являє собою простий зв'язок, -O- або -N(C₁₋₃алкіл)-. В іншому аспекті X¹ являє собою -O-.

В одному з аспектів винаходу R⁹ являє собою групу, яку вибирають із групи 1), 3), 4), 5), 6), 9), 18), 19), 20) і 22). В іншому аспекті R⁹ являє собою водень, C₃₋₆циклоалкіл, -C₁₋₅алкіл-O-C₁₋₃алкіл або 5- - 6-членну насичену гетероциклічну групу (приєднану через вуглець або азот) з 1 або 2 гетероатомами, що, незалежно, вибирають з O, S або N, де гетероциклічна група є, необов'язково, заміщеною C₁₋₄алкілом або R⁹ являє собою 5- або 6-членну ароматичну гетероциклічну групу (приєднану через вуглець або азот) з 1, 2 або 3 гетероатомами або R⁹ являє собою - C₁₋₅алкілR³², - C₁₋₅алкілR⁹⁶, C₁₋₅алкіл (необов'язково, заміщений галогеном), - C₁₋₅алкіл-OR²⁰, -C₁₋₅алкіл-NHR²⁰, -C₁₋₅алкіл-N(C₁₋₃алкіл)R²⁰, -C₁₋₅алкіл-NH-C₁₋₅алкіл-OH, - C₁₋₅алкіл-N(C₁₋₅алкіл)-C₁₋₅алкіл-OH і -C₁₋₅алкіл-NR⁹⁵-C₁₋₅алкіл-OH.

В одному з аспектів винаходу R⁶⁰ являє собою водень, нітро, галоген, ціано, оксо або C₁₋₅алкіл. В іншому аспекті R⁶⁰ являє собою групу підформули (k), як визначено вище. У наступному аспекті R⁶⁰ являє собою водень.

В одному з аспектів винаходу R⁶¹ являє собою групу, яку вибирають з водню, ціано, нітро, галогену, C₁₋₆алкілу, арилу, арилC₁₋₆алкілу, гетероциклілу, гетероцикліC₁₋₆алкілу (де арил і гетероцикліл останніх чотирьох груп є, необов'язково, заміщеними 1, 2 або 3 замісниками, що, незалежно, вибирають з галогену, гідрокси, меркапто, карбокси, C₁₋₄алкілу (необов'язково, заміщеного 1, 2 або 3 галогенами), арилу, гетероарила, аміно, ціано, нітро, C₁₋₄алкіламіно, ди(C₁₋₄алкіл)аміно і S(O)_y, де у дорівнює 0, 1 або 2), групи підформули (k), як визначено вище, групи підформули (II), як визначено вище, і групи формули (VI), як визначено вище. В іншому аспекті R⁶¹ являє собою групу підформули (k), як визначено вище. У ще одному іншому аспекті винаходу R⁶¹ являє собою J, (CH₂)₂-J, -(CH₂)₂-J, -O-J, -(CH₂)₂-O-J, -O-(CH₂)₂-J, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-J, -CO-J, -(CH₂)₂-CO-J, -CO-(CH₂)₂-J, -(CH₂)₂-CO-(CH₂)₂-J, -S-J, -(CH₂)₂-S-J, -S-(CH₂)₂-J, -(CH₂)₂-S-(CH₂)₂-J, -SO-J, -(CH₂)₂-SO-J, -SO-(CH₂)₂-J, -(CH₂)₂-SO-(CH₂)₂-J, -SO₂-J, -(CH₂)₂-SO₂-J, -SO₂-(CH₂)₂-J, -(CH₂)₂-SO₂-(CH₂)₂-J, -

(NR₁')CO-J, -(CH₂)-(NR₁')CO-J, -(NR₁')CO-(CH₂)-J, -(CH₂)-(NR₁')CO-(CH₂)-J, -(NR₁')SO₂-J, -(CH₂)-(NR₁')CO-J, -(NR₁')CO-(CH₂)-J, -(CH₂)-(NR₁')SO₂-(CH₂)-J, -NR⁶⁴-J, -(CH₂)-NR⁶⁴-J, -NR⁶⁴-(CH₂)-J, -(CH₂)-NR⁶⁴-(CH₂)-J, -CONR⁶⁴-J, -(CH₂)-CONR⁶⁴-J, -CONR⁶⁴-(CH₂)-J, -(CH₂)-CONR⁶⁴-(CH₂)-J, -SO₂NR⁶⁴-J, -(CH₂)-SO₂NR⁶⁴-J, -SO₂NR⁶⁴-(CH₂)-J, -(CH₂)-SO₂NR⁶⁴-(CH₂)-J, -NR₁'CO-NH-J, -(CH₂)-NR₁'CO-NH-J, -NR₁'CO-NH-(CH₂)-J, -(CH₂)-NR₁'CO-NH-(CH₂)-J, -NR₁'CO-N(C₁₋₄алкіл)-J, -(CH₂)-NR₁'CO-N(C₁₋₄алкіл)-J, -NR₁'CO-N(C₁₋₄алкіл)-(CH₂)-J, -(CH₂)-NR₁'CO-N(C₁₋₄алкіл)-(CH₂)-J, -NR₁'CO-O-J, -(CH₂)-NR₁'CO-O-J, -NR₁'CO-O-(CH₂)-J, -(CH₂)-NR₁'CO-O-(CH₂)-J, -OCO-J, -CH₂-OCO-J, -CH=CH-J, -CH₂-CH=CH-J, -CH=CH-CH₂-J і -CH₂-CH=CH-CH₂-J. У ще одному наступному аспекті R⁶¹ являє собою -CONR⁶⁴-J або -(CH₂)-CONR⁶⁴-J. В іншому аспекті R⁶¹ являє собою (CH₂)-CONR⁶⁴-J. В одному з аспектів винаходу R⁶² являє собою групу, яку вибирають з водню, ціано, нітро галогену, C₁₋₆алкілу, арилу, арилC₁₋₆алкілу, гетероциклілу, гетероциклілC₁₋₆алкілу (де арил і гетероцикліл чотирьох останніх груп є, необов'язково, заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, що, незалежно, вибирають з галогену, гідрокси, меркапто, карбокси, C₁₋₄алкілу (необов'язково, заміщеного 1, 2 або 3 галогенами), арилу, гетероарилу, аміно, ціано, нітро, C₁₋₄алкіламіно, ди(C₁₋₄алкіл)аміно і S(O)_y, де у дорівнює 0, 1 або 2), групи підформули (к), як визначено вище, групи підформули (II), як визначено вище, і групи формули (VI), як визначено вище. В іншому аспекті R⁶² являє собою групу підформули (к), як визначено вище. У ще одному іншому аспекті винаходу R⁶² являє собою водень, галоген або C₁₋₃алкіл. У наступному аспекті R⁶² являє собою водень.

Переважаючими значеннями R₁', R₁" р, Т, V, г і R⁷⁰ є наступні. Такі значення можуть бути використані з будь-якими визначеннями, пунктами формули або втіленнями обговореними тут раніше або далі.

В одному з аспектів винаходу R₁' являє собою водень або C₁₋₃алкіл.

В одному з аспектів винаходу R₁" являє собою водень або C₁₋₃алкіл.

В одному з аспектів винаходу р дорівнює 1.

В одному з аспектів винаходу Т являє собою C=O, SO_n (де n дорівнює 0, 1 або 2), C(=NOR)CO, C(O)C(O) або C=NCN. В іншому аспекті Т являє собою C=O.

В одному з аспектів винаходу q дорівнює 1.

В одному з аспектів винаходу V являє собою N(R⁶³)R⁶⁴. В одному з аспектів винаходу R⁶³ являє собою -(CH₂)_qR⁷⁰, або арил або гетероарил, де останні дві групи є, необов'язково, заміщеними 1 або 2 замісниками, що, незалежно, вибирають з галогену, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄алкокси, трифторметилу, трифторметокси, гідрокси, нітро, дифторметилу, дифторметокси і ціано. В іншому аспекті R⁶³ являє собою арил, необов'язково, заміщений 1 або 2 замісниками, що, незалежно, вибирають з галогену, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄алкокси, трифторметилу, трифторметокси, гідрокси, нітро, дифторметилу, дифторметокси і ціано.

В одному з аспектів винаходу R⁶⁴ являє собою водень або C₁₋₃алкіл. В іншому аспекті R⁶⁴ являє собою водень.

В одному з аспектів винаходу R⁷⁰ являє собою групу формули (III) -K-J.

В одному з аспектів винаходу K являє собою зв'язок, окси, іміно, N-(C₁₋₄алкіл)іміно, оксиC₁₋₄алкілен, іміноC₁₋₄алкілен і N-(C₁₋₄алкіл)іміноC₁₋₄алкілен. В іншому аспекті K являє собою зв'язок.

В одному з аспектів винаходу J являє собою арил або гетероарил, кожний з яких, необов'язково, заміщений 1, 2 або 3 замісниками, які вибирають з галогену, C₁₋₃алкілу, C₃₋₄циклоалкілу, C₃₋₄циклоалкілC₁₋₃алкілу, ціано і C₁₋₃алкокси. В іншому аспекті J являє собою групу, які вибирають з фенілу, піридилу, піримідинілу, фурилу, тієнілу і піролілу, де група, необов'язково, заміщена 1 або 2 замісниками, які вибирають з галогену, метилу, етилу, метокси, ціано, циклопропілу і циклопропілметилу. У ще одному іншому аспекті J являє собою феніл, необов'язково, заміщений 1 або 2 галогенами. У наступному аспекті винаходу J являє собою 3-фторфеніл, 2,3-дифторфеніл, 3,5-дифторфеніл, 3-хлорфеніл, 3-метоксифеніл, феніл, 4-фторфеніл, 3,5-дихлорфеніл, 5-хлор-2-метоксифеніл, 3-трифторметилфеніл, 3-гідроксифеніл, 3-нітрофеніл, 4-бром-2-фторфеніл, 3,5-диметоксифеніл, 3-хлор-2-фторфеніл, 2-фтор-3-трифторметилфеніл, 3,4-дифторфеніл, 2,4-дифторфеніл, 3-хлор-4-фторфеніл, 2-дифторметоксифеніл, 3-ціанофеніл, 3-бромфеніл, 5-індазоліл і 5-метилпіридин-2-іл.

Переважно R⁴ являє собою водень.

Відповідно, R¹ являє собою водень або групу, приведену для R² або R³, нижче. Найчастіше, R¹ являє собою водень.

У переважному втіленні, принаймні, одна група R¹, R² або R³, переважно R³, містить ланцюг з, принаймні, 3 і, переважно, принаймні, 4, необов'язково, заміщеними атомами вуглецю або гетероатомами, такими як кисень, азот або сірка. Найбільше переважно ланцюг є заміщеною полярною групою, що сприяє розчинності.

Відповідно, R³ являє собою групу X¹R⁹. Переважно в цьому випадку, X¹ являє собою кисень і R⁹ вибирають із групи формули (1) або (10), вище. Особливими групами R⁹ є такі в групі (1) вище, особливо алкіл, такий як метил або галогензаміщений алкіл, або в групі (10) вище. В одному з кращих втілень, принаймні, один з R² або R³ являє собою групу -OC₁₋₅алкіл R³³ і R³³ являє собою гетероциклічну групу, таку як N-приєднане морфолінове кільце, таке як 3-морфолінопропокси.

Відповідно, R² вибирають з галогену, ціано, нітро, трифторметилу, C₁₋₃алкілу, -NR⁹R¹⁰ (де R⁹ і R¹⁰, що можуть бути однаковими або різними, кожен являє собою водень або C₁₋₃алкіл), або групу -X¹R¹¹. Переважними прикладами -X¹R¹¹ для R² є приведені вище відносно R³.

Іншими прикладами для R² і R³ є метокси або 3,3,3-трифторетокси.

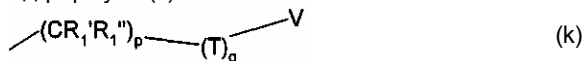
Переважно X являє собою NH або O і є найбільше переважно NH.

В одному з аспектів винаходу, один з R^{60} , R^{61} або R^{62} являє собою заміщувальну групу і інші є або воднем, або маленьким замісником, таким як C_{1-3} алкіл, наприклад, метил.

Відповідно, R^{62} являє собою водень. Переважно R^{61} є відмінним від водню.

Придатними замісниками для груп R^5 є, необов'язково, заміщений вуглеводень, необов'язково заміщений гетероцикліл або функціональна група, як визначено вище.

Зокрема, R^{60} , R^{61} або R^{62} являє собою групу підформули (к)



де p і q являють собою, незалежно, 0 або 1 і де R'_1 і R''_1 являють собою, незалежно, водень, гідрокси, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений циклоалкіл, галоген, ціано, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл. Необов'язково заміщений алкіл або алкеніл можуть бути заміщені галогеном, нітро, ціано, гідрокси, трифторметилом, аміно, карбокси, карбамоїлом, меркапто, сульфамойлом, C_{1-4} алкілом, C_{2-4} алкенілом, C_{2-4} алкінілом, C_{3-6} циклоалкілом, C_{3-6} циклоалкенілом, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алканойлом, C_{1-4} алканойлокси, N -(C_{1-4} алкіл), N -(C_{1-4} алкіл) $_2$, C_{1-4} алканойламіно, (C_{1-4} алканойл) $_2$ аміно, N -(C_{1-4} алкіл)карбамоїлом, R -(C_{1-4} карбамоїлом, $C_{1-4}S$, $C_{1-4}S(O)$, (C_{1-4} алкіл) $S(O)_2$, (C_{1-4}) алкоксикарбонілом, N -(C_{1-4} алкіл)сульфамойлом, N,N -(C_{1-4} алкіл)сульфамойлом, C_{1-4} алкілсульфоніламіно або гетероциклілом. R являє собою переважно C_{1-4} алкіл, C_{2-4} алкеніл або C_{2-4} алкініл, і R'_1 і R''_1 може утворювати з R'_1 3-6 членне кільце.

T являє собою $C=O$, SO_n , $C(=NOR)CO$, $C(O)C(O)$, $C=NCN$, $CV=NO$ або де $n=0, 1$ або 2 і V дорівнює, незалежно, R^{63} або $N(R^{63})R^{64}$, де R^{63} і R^{64} , незалежно, вибирають з водню, необов'язково заміщеного вуглеводню або необов'язково заміщеного гетероциклілу, або R^{63} і R^{64} разом з атомом азоту до якого вони приєднані утворюють, необов'язково, заміщене гетероциклічне кільце.

Прикладами груп для R^{63} і R^{64} є група - $(CH_2)_qR^{70}$, де q і R^{70} є такими як визначено нижче у відношенні формули (II).

Відповідно, один з R^{63} або R^{64} являє собою водень, або метил, етил або пропіл, необов'язково, заміщений гідрокси і, переважно, один з R^{63} або R^{64} являє собою водень. У цьому випадку, інший являє собою відповідно великий замісник, наприклад з, принаймні, 4 атомами вуглецю або гетероатомами, і є, необов'язково, заміщеним вуглеводнем або, необов'язково, заміщеним гетероциклілом. Особливо, необов'язково, заміщеними вуглеводневими групами для R^{63} або R^{64} є алкіл, циклоалкіл, алкеніл або арил, будь-яка з яких є, необов'язково, заміщеною функціональною групою, як визначено вище, або у випадку арильних груп, алкільною групою, і у випадку алкільної групи, арильною або гетероциклічною групою або які самі по собі можуть бути, необов'язково, заміщені алкілом або функціональною групою. Прикладами необов'язково заміщених арильних груп R^{63} або

R^{64} є феніл, необов'язково, заміщений однією або кількома групами, які вибирають з C_{1-6} алкілу, такого як метил або етил (або який може бути, необов'язково, заміщений функціональною групою, такий як гідрокси), або функціональної групи як визначено вище (такої як галоген подібний до фтору, хлору або броду, гідрокси, алкокси, такий як метокси, трифторметил, нітро, ціано, трифторметокси, $CONH_2$, $C(O)CH_3$, аміно або диметиламіно).

Коли R^{63} або R^{64} є, необов'язково, заміщеною алкільною групою, придатна C_{1-6} алкільна група, необов'язково, заміщена однією або більшою кількістю функціональних груп (таких як ціано, гідрокси, алкокси, зокрема метокси, COO алкіл, такий як $COOCH_3$), або арилом, необов'язково, заміщеним функціональною групою, як визначено вище (зокрема, у відношенні самих R^{63} або R^{64}) або необов'язково заміщеною гетероциклічною групою, такою як N -метилпірол.

Коли R^{63} і R^{64} є необов'язково заміщеним циклоалкілом, придатний циклогексил, необов'язково, заміщеним функціональною групою, такий як гідрокси.

Коли R^{63} і R^{64} є необов'язково заміщеним алкенілом, придатний проп-2-еніл.

Коли R^{63} або R^{64} являють собою необов'язково заміщений гетероцикліл, або R^{63} і R^{64} разом утворюють гетероциклічну групу, тоді вона може бути ароматичною або неароматичною і включає, зокрема, піперидин, піперазин, морфоліно, пролідин або піридин, кожна з яких може бути, необов'язково, заміщена функціональною групою, такою як гідрокси, алкокси, такий як метокси, або алкіл, такий як метил, що може сам по собі бути заміщений, наприклад, гідроксигрупою.

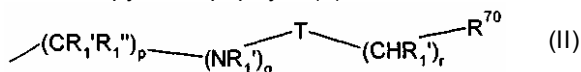
Альтернативно, принаймні, один з R^{60} , R^{61} або R^{62} являє собою функціональну групу і, зокрема, один з R^{60} , R^{61} або R^{62} являє собою функціональну групу формули $(CR_2)_p(O)_xR^{77}$, де R , p , x і R^{77} такі як визначено вище, і зокрема x дорівнює 2 і R^{77} являє собою водень або алкіл, такий як метил.

Альтернативно, R^5 є заміщеним однією або більшою кількістю груп, які вибирають з нітро, галогену, C_{1-6} алкілу, необов'язково, заміщеного C_{1-6} алкокси, C_{1-4} алкоксиметилу, ди(C_{1-4} алкокси)метилу, C_{1-6} алканойлу, трифторметилу, ціано, аміно, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, фенільної групи, бензильної групи або 5-6-членної гетероциклічної групи з 1-3 гетероатомами, що, незалежно, вибирають з O , S і N , де гетероциклічна група може бути ароматичною або неароматичною і може бути насиченою (приєднаною через атом вуглецю або азоту) або ненасиченою (приєднаною через атом вуглецю), і де феніл, бензил або гетероциклічна група можуть нести на одному або більшій кількості атомів вуглецю кільця до 5 замісників, які вибирають з гідрокси, галогену, C_{1-3} алкілу, C_{1-3} алкокси, C_{1-4} алканойлокси, трифторметилу, ціано, аміно, нітро, C_{2-4} алканойлу, C_{1-4} алканойламіно, C_{1-4} алкоксикарбонілу, C_{1-4} алкілсульфанілу, C_{1-4} алкілсульфінілу, C_{1-4} алкілсульфонілу, карбамоїлу, N - C_{1-4} алкілкарбамоїлу, N,N -ди(C_{1-4} алкіл)карбамоїлу, аміносурфонілу, N - C_{1-4}

4алкіламіносультонілу, N,N-ди(C₁₋₄алкіл)аміносультонілу, C₁₋₄алкілсультоніламіно, і насиченої гетероциклічної групи, яку вибирають з морфоліно, тіоморфоліно, піролідинілу, піперазинілу, піперидинілу, імідазолідинілу і піразолідинілу, де насичена гетероциклічна група може нести 1 або 2 замісники, які вибирають з оксо, гідрокси, галогену, C₁₋₃алкілу, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃алканоліокси, трифторметилу, ціано, аміно, нітро і C₁₋₄алкоксикарбонілу.

Відповідно, R⁵ є заміщенням, принаймні, однією групою, що має, принаймні, 4 атоми, що можуть бути атомами вуглецю або гетероатомами, що утворюють ланцюг. Особливими прикладами такого замісника є, необов'язково, заміщений алкокси або алкоксиметил. Підходящими замісниками для алкоксигрупи є замісники приведені вище у відношенні R⁷⁷, R⁷⁸ і R⁷⁹.

Наступною особливою заміщувальною групою для R⁵ є група підформули (II)



де p і q являють собою, незалежно, 0 або 1, і r дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4 і, R₁', R₁'' і T є такими як визначено вище;

R⁷⁰ являє собою водень, гідрокси (інший ніж коли q дорівнює 0), C₁₋₆алкіл, C₁₋₆алкокси, аміно, N-C₁₋₆алкіламіно, N,N-(C₁₋₆алкіл)₂аміно, гідроксис₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкоксис₂₋₆алкокси, амінос₂₋₆алкокси, N-C₁₋₆алкіламінос₂₋₆алкокси, N,N-(C₁₋₆алкіл)₂амінос₂₋₆алкокси або C₃₋₇циклоалкіл, або

R⁷⁰ являє собою формулу (III):
-K-J (III)

де J являє собою арил, гетероарил або гетероцикліл і K являє собою зв'язок, окси, іміно, N-(C₁₋₆алкіл)іміно, оксис₁₋₆алкілен, імінос₁₋₆алкілен, N-(C₁₋₆алкіл)імінос₁₋₆алкілен, -NHC(O)-, -SO₂-NH-, -NHCO₂- або -NHC(O)-C₁₋₆алкілен-, і будь-яка арильна, гетероарильна або гетероциклільна група в R⁷⁰ групі може бути, необов'язково, заміщеною однією або більшою кількістю груп, які вибирають з гідрокси, галогену, трифторметилу, ціано, меркапто, нітро, аміно, карбокси, карбамоїлу, формілу, сульфамойлу, C₁₋₆алкілу, C₂₋₆алкенілу, C₂₋₆алкінілу, C₁₋₆алкокси, -O-(C₁₋₃алкіл)-O-, C₁₋₆алкілS(O)_n (де n дорівнює 0-2), N-C₁₋₆алкіламіно, N,N-(C₁₋₆алкіл)₂аміно, C₁₋₆алкоксикарбонілу, N-C₁₋₆алкілкарбамоїлу, N,N-(C₁₋₆алкіл)₂карбамоїлу, C₂₋₆алканолілу, C₁₋₆алканоліокси, C₁₋₆алканоліламіно, N-C₁₋₆алкілсульфамойлу, N,N-(C₁₋₆алкіл)₂сульфамойлу, C₁₋₆алкілсультоніламіно і C₁₋₆алкілсультоніл-N-(C₁₋₆алкіл)аміно,

або будь-яка арильна, гетероарильна або гетероциклільна група в R⁷⁰ групі може бути, необов'язково, заміщена однією або більшою кількістю груп, формули (IV):
-B¹-(CH₂)_p-A¹ (IV)

де A¹ являє собою галоген, гідрокси, C₁₋₆алкокси, ціано, аміно, N-C₁₋₆алкіламіно, N,N-(C₁₋₆алкіл)₂аміно, карбокси, C₁₋₆алкоксикарбоніл, карбамоїл, N-C₁₋₆алкілкарбамоїл або N,N-(C₁₋₆алкіл)₂карбамоїл, p дорівнює 1-6, і B¹ являє собою зв'язок, окси, іміно, N-(C₁₋₆алкіл)іміно або -NHC(O)-

, за умови, що p дорівнює 2 або більше, за винятком випадку, коли B¹ являє собою зв'язок або -NHC(O)-;

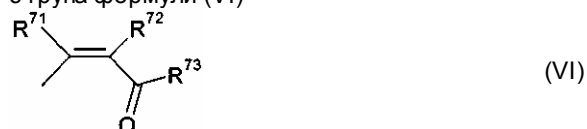
або будь-яка арильна, гетероарильна або гетероциклільна група в R⁷⁰ групі може бути, необов'язково, заміщена однією або більшою кількістю груп, формули (V):
-E¹-D¹ (V)

де D¹ являє собою арил, гетероарил або гетероцикліл і E¹ являє собою зв'язок, C₁₋₆алкілен, оксис₁₋₆алкілен, окси, іміно, N-(C₁₋₆алкіл)іміно, імінос₁₋₆алкілен, N-(C₁₋₆алкіл)імінос₁₋₆алкілен, C₁₋₆алкілен-оксис₁₋₆алкілен, C₁₋₆алкілен-імінос₁₋₆алкілен, C₁₋₆алкілен-N-(C₁₋₆алкіл)-імінос₁₋₆алкілен, -NHC(O)-, -NHCO₂-, -SO₂NH- або -NHC(O)-C₁₋₆алкілен-, і будь-яка арильна, гетероарильна або гетероциклільна група в заміснику на D¹ може бути, необов'язково, заміщена однією або більшою кількістю груп, які вибирають з гідрокси, галогену, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆алкокси, карбокси, C₁₋₆алкоксикарбонілу, карбамоїлу, N-C₁₋₆алкілкарбамоїлу, N-(C₁₋₆алкіл)₂карбамоїлу, C₂₋₆алканолілу, аміно, N-C₁₋₆алкіламіно і N,N-(C₁₋₆алкіл)₂аміно, і будь-яка C₃₋₇циклоалкільна або гетероциклільна група в R⁷⁰ групі може бути, необов'язково, заміщеною одним або двома оксо або тіоксо замісниками, і кожна з R⁷⁰ груп визначених тут, що містить CH₂ групу, що приєднана до 2 атомів вуглецю або CH₃ групу, що приєднана до атома вуглецю може, необов'язково, нести на кожній згаданій CH₂ або CH₃ групі замісник, який вибирають з гідрокси, аміно, C₁₋₆алкокси, N-C₁₋₆алкіламіно, N,N-(C₁₋₆алкіл)₂аміно і гетероциклілу.

Переважаючим прикладом замісника формули (II) є група, де q дорівнює 0.

Особливим прикладом групи R⁷⁰ у формулі (II) є феніл.

Іншою переважною групою замісником для R⁵ є група формули (VI)



де R⁷¹ і R⁷², незалежно, вибирають з водню або C₁₋₄алкілу, або R⁷¹ і R⁷² разом утворюють зв'язок, і R⁷³ являє собою групу OR⁷⁴, NR⁷⁵R⁷⁶, де R⁷⁴, R⁷⁵ і R⁷⁶, незалежно, вибирають з необов'язково заміщеного вуглеводню або необов'язково заміщених гетероциклічних груп, і R⁷⁵ і R⁷⁶ можуть додатково утворювати разом з атомом азоту до якого вони приєднані, ароматичне або неароматичне гетероциклічне кільце, що може містити інші гетероатоми.

Придатними необов'язковими замісниками для вуглеводневих або гетероциклічних груп R⁷⁴, R⁷⁵ і R⁷⁶ є функціональні групи як визначено вище. Гетероциклічні групи R⁷⁴, R⁷⁵ і R⁷⁶ також можуть бути заміщені вуглеводневими групами.

Зокрема, R⁷¹ і R⁷² у підформулі (VI) являють собою водень.

Окремими прикладами R⁷³ є група OR⁷⁴ де R⁷⁴ являє собою C₁₋₄алкіл.

Наступними прикладами R⁷³ є групи формули NR⁷⁵R⁷⁶, де один з R⁷⁵ або R⁷⁶ являє собою водень

і інший являє собою необов'язково заміщений C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероцикліл.

Зокрема, один з R^{75} або R^{76} являє собою водень і інший являє собою C_{1-6} алкіл, необов'язково, заміщений трифторметилом, C_{1-3} алкокси, такий як метокси, ціано, $tiO_{C_{1-4}}$ алкіл, такий як метилтіо, або гетероцикліл, необов'язково, заміщений вуглеводнем, таким як індан, фуран, необов'язково, заміщений C_{1-4} алкілом, таким як метил.

В іншому втіленні, один з R^{75} або R^{76} являє собою водень і інший являє собою, необов'язково, заміщену гетероциклічну групу, таку як піридин, або фенільну групу, необов'язково, заміщену, наприклад, однієї або більшою кількістю груп, які вибирають з галогену, нітро, алкілу, такого як метил, або алкокси, такого як метокси.

Переважає класом сполук є формула (I), в якій:

X являє собою NH;
 R^1 являє собою водень, метокси, N- $(C_{1-5}$ алкіл)піперидин-4-ілокси, проп-2-ілокси або метоксиетокси;

R^2 являє собою водень або метокси;

R^3 являє собою 3-морфолінопропокси, 3-хлорпропокси, 3-[N-етил-N-(2-гідроксиетил)аміно]пропокси, 3-(2-гідроксиметилпіролідін-1-іл)пропокси, 3-(піперидин-1-іл)пропокси, 3-(піролідін-1-іл)пропокси, 3-[N-(2-гідроксиетил)аміно]пропокси, 3-[N-(2-гідрокси-1,1-диметилетил)аміно]пропокси, 3-[N-метил-N-(2-гідроксиетил)аміно]пропокси, 3-[N-(1-гідроксиметил-2-метилпропіл)аміно]пропокси, 3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропокси, 3-[N-(2-гідрокси-1-метилетил)аміно]пропокси, 3-[N-(4-гідроксибутил)аміно]пропокси, 3-(4-гідроксипіперидин-1-іл)пропокси, 3-[2-(2-гідроксиетил)піперидин-1-іл]пропокси, 3-[4-(2-гідроксиетил)піперазин-1-іл]пропокси, 3-[4-(2-гідроксиетил)піперидин-1-іл]пропокси, 3-(3-гідроксипіперидин-1-іл)пропокси, 3-[N-(2-гідроксибутил)аміно]пропокси, 3-(4-гідроксиметилпіперидин-1-іл)пропокси, 3-[N-(3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)аміно]пропокси, 3-[N-(1-гідроксиметилциклопент-1-іл)аміно]пропокси, 3-[N-(2-гідроксипропіл)аміно]пропокси, 3-(3-гідроксипіролідін-1-іл)пропокси, 3-[N-(2-фторетил)-N-(2-гідроксиетил)аміно]пропокси, 2-[1-(2-гідроксиетил)піперидин-4-іл]етокси, 3-[N-(2-гідроксиетил)-N-пропіламіно]пропокси, 3-[N-(2-гідроксиетил)-N-(проп-2-іл)аміно]пропокси, 3-[N-(2-гідроксиетил)-N-ізобутиламіно]пропокси, 3-[N-(2-гідроксиетил)-N-неопентиламіно]пропокси, 3-[N-аліл-N-(2-гідроксиетил)аміно]пропокси, 3-[N-(2-гідроксиетил)-N-(проп-2-ін-1-іл)аміно]пропокси, 3-[N-циклопропіл-N-(2-гідроксиетил)аміно]пропокси, 3-[N-циклопропілметил-N-(2-гідроксиетил)аміно]пропокси, 3-[N-циклобутил-N-(2-гідроксиетил)аміно]пропокси, 3-[N-циклопентил-N-(2-гідроксиетил)аміно]пропокси, 3-[N-(2,2-диметоксиетил)-N-(2-гідроксиетил)аміно]пропокси, 3-[N-(2,2-дифторетил)-N-(2-гідроксиетил)аміно]пропокси, 3-[N-(2-гідроксиетил)-N-(3,3,3-

трифторпропіл)аміно]пропокси, 3-[N-циклобутилметил-N-(2-гідроксиетил)аміно]пропокси, 3-[N-(2-гідроксиетил)-N-(2-метоксиетил)аміно]пропокси, 3-[N-(1,3-діоксолан-2-ілметил)-N-(2-гідроксиетил)аміно]пропокси, 4-хлорбутоксиди, 4-[(2-гідроксиметил)піролідін-1-іл]бутоксиди, 4-[N-(2-гідроксиетил)-N-ізобутиламіно]бутоксиди, 1-(2-трет-бутоксиди)піролідін-2-ілметокси, 1-(2-гідроксиетил)піролідін-2-ілметокси, 3-[N-(2-гідроксиетил)-N-(ізобутил)аміно]пропокси, 3-[N-(2-гідроксиетил)-N-(неопентил)аміно]пропокси, 3-[N-(2-гідроксиетил)-N-(трет-бутил)аміно]пропокси, метокси і метоксиетокси;

R^4 являє собою водень;

R^{60} являє собою водень;

R^{61} являє собою групу підформули (k), як визначено вище;

R^{62} являє собою водень;

R_1' являє собою водень або C_{1-3} алкіл;

R_1'' являє собою водень або C_{1-3} алкіл;

r дорівнює 1;

T являє собою C=O;

q дорівнює 1;

V являє собою $N(R^{63})R^{64}$;

R^{63} являє собою $-(CH_2)_qR^{70}$, або арил, або гетероарил, де останні дві групи є, необов'язково, заміщеними 1 або 2 замісниками, що, незалежно, вибирають з галогену, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси, трифторметилу, трифторметокси, гідрокси, нітро, дифторметилу, дифторметокси і ціано;

R^{64} являє собою водень;

R^{70} являє собою групу формули (III) -K-J;

K являє собою зв'язок; і

J являє собою 3-фторфеніл, 2,3-дифторфеніл, 3,5-дифторфеніл, 3-хлорфеніл, 3-метоксифеніл, феніл, 4-фторфеніл, 3,5-дихлорфеніл, 5-хлор-2-метоксифеніл, 3-трифторметилфеніл, 3-гідроксифеніл, 3-нітрофеніл, 4-бром-2-фторфеніл, 3,5-диметоксифеніл, 3-хлор-2-фторфеніл, 2-фтор-3-трифторметилфеніл, 3,4-дифторфеніл, 2,4-дифторфеніл, 3-хлор-4-фторфеніл, 2-дифторметоксифеніл, 3-ціанофеніл, 3-бромфеніл, 5-індазоліл і 5-метилпіридин-2-іл.

Наступним переважним класом сполук є формула (I), в якій:

X являє собою NR^6 або O;

R^6 являє собою водень або C_{1-3} алкіл;

R^1 являє собою водень або $-X^1R^9$, де X^1 являє собою простий зв'язок, -O- або -NH- і R^9 являє собою водень, C_{1-5} алкіл, C_{3-6} циклоалкіл, $-C_{1-5}$ алкіл-O- C_{1-3} алкіл або 5- - 6-членну насичену гетероциклічну групу (приєднану через вуглець або азот) з 1 або 2 гетероатомами, що, незалежно, вибирають з O, S або N, де гетероциклічні групи є, необов'язково, заміщеними C_{1-4} алкілом або 5- або 6-членну ароматичну гетероциклічну групу (приєднану через атом вуглецю або азоту) з 1, 2 або 3 гетероатомами;

R^2 являє собою водень, гідрокси, галоген, метокси або -O- C_{1-3} алкіл (необов'язково, заміщений 1 або 2 гідрокси або галогеном);

R^3 являє собою $-X^1R^9$, де X^1 являє собою -O- і R^9 являє собою $-C_{1-5}$ алкіл R^{32} , $-C_{1-5}$ алкіл R^{96} , C_{1-5} алкіл (необов'язково, заміщений галогеном), $-C_{1-}$

5алкіл-OR²⁰, -C₁₋₅алкіл-NHR²⁰, -C₁₋₅алкіл-N(C₁₋₅алкіл)R²⁰, -C₁₋₅алкіл-NH-C₁₋₅алкіл-ОН, -C₁₋₅алкіл-N(C₁₋₃алкіл)-C₁₋₅алкіл-ОН і -C₁₋₅алкіл-NR⁹⁵-C₁₋₅алкіл-ОН;

R³² являє собою морфоліно, піролідиніл, піперидиніл або піперазиніл, необов'язково, заміщений гідроксиметилом, 2-гідроксиетилом, метилом, гідрокси або 2-(трет-бутокси)етилом;

R²⁰ являє собою C₁₋₅алкіл (необов'язково, заміщений гідрокси) або циклопентил (необов'язково, заміщений C₁₋₄гідроксиалкілом);

R⁹⁵ являє собою метил, етил, 2-фторетил, проп-1-іл, проп-2-іл, ізобутил, неопентил, аліл, пропаргіл, циклопропіл, циклопропілметил, циклобутил, циклопентил, 2,2-дифторетил, 2,2,2-трифторетил, циклобутилметил, метоксиетил, 1,3-діоксолан-2-ілметил і 2,2-диметоксиетил;

R⁹⁶ являє собою 4,5-дигідро-1Н-імідазоліл, необов'язково, заміщений C₁₋₄гідроксиалкілом;

R⁴ являє собою водень;

R⁶⁰ являє собою водень;

R⁶¹ являє собою J, -(CH₂)-J, -(CH₂)₂-J, -ПРО-J, -(CH₂)-О-J, -О-(CH₂)-J, -(CH₂)-О-(CH₂)-J, -СО-J, -(CH₂)-СО-J, -СО-(CH₂)-J, -(CH₂)-СО-(CH₂)-J, -S-J, -(CH₂)-S-J, -S-(CH₂)-J, -(CH₂)-S-(CH₂)-J, -SO-J, -(CH₂)-SO-J, -SO-(CH₂)-J, -(CH₂)-SO-(CH₂)-J, -SO₂-J, -(CH₂)-SO₂-J, -SO₂-(CH₂)-J, -(CH₂)-SO₂-(CH₂)-J, -(NR₁')CO-J, -(CH₂)-(NR₁')CO-J, -(NR₁')CO-(CH₂)-J, -(CH₂)-(NR₁')CO-(CH₂)-J, -(NR₁')SO₂-J, -(CH₂)-(NR₁')SO₂-J, -(NR₁')SO₂-(CH₂)-J, -(CH₂)-(NR₁')SO₂-(CH₂)-J, -NR⁶⁴-J, -(CH₂)-NR⁶⁴-J, -NR⁶⁴-(CH₂)-J, -(CH₂)-CONR⁶⁴-J, -CONR⁶⁴-(CH₂)-J, -(CH₂)-CONR⁶⁴-(CH₂)-J, -SO₂NR⁶⁴-J, -(CH₂)-SO₂NR⁶⁴-J, -SO₂NR⁶⁴-(CH₂)-J, -(CH₂)-SO₂NR⁶⁴-(CH₂)-J, -NR₁'CO-NH-J, -(CH₂)-NR₁'CO-NH-J, -NR₁'CO-NH-(CH₂)-J, -(CH₂)-NR₁'CO-NH-(CH₂)-J, -NR₁'CO-N(C₁₋₄алкіл)-J, -(CH₂)-NR₁'CO-N(C₁₋₄алкіл)-J, -NR₁'CO-N(C₁₋₄алкіл)-(CH₂)-J, -(CH₂)-NR₁'CO-N(C₁₋₄алкіл)-(CH₂)-J, -NR₁'CO-O-J, -(CHR-NR₁'CO-O-J, -NRRCO-O-(CH₂)-J, -(CHR-NR₁'CO-O-(CH₂)-J, -OCO-J, -CH₂-OCO-J, -CH=CH-J, -CH₂-CH=CH-J, -CH=CH-CH₂-J і -CH₂-CH=CH-CH₂-J;

R⁶² являє собою водень, галоген або C₁₋₃алкіл;

R₁' являє собою водень або C₁₋₃алкіл;

R⁶⁴ являє собою водень або C₁₋₃алкіл; і

J являє собою групу, яку вибирають з фенілу, піридилу, піримідинілу, фурилу, тієнілу і піролілу, що є, необов'язково, заміщеним 1 або 2 замісниками, які вибирають з галогену, метилу, етилу, метокси, ціано, циклопропілу і циклопропіл метилу.

В іншому аспекті винаходу, переважними сполуками є наступні:

2-(3-[[6-метокси-7-(3-морфолін-4-ілпропокси)хіназолін-4-іл]аміно]-1Н-піразол-5-іл)-N-фенілацетамід;

N-(3-фторфеніл)-2-(3-[[6-метокси-7-(3-морфолін-4-ілпропокси)хіназолін-4-іл]аміно]-1Н-піразол-5-іл)ацетамід;

2-(3-[[7-(3-хлорпропокси)-6-метоксихіназолін-4-іл]аміно]-1Н-піразол-5-іл)-N-(3-фторфеніл)ацетамід;

2-(3-[[7-(3-хлорпропокси)-6-метоксихіназолін-4-іл]аміно]-1Н-піразол-5-іл)-N-(3,5-дифторфеніл)ацетамід;

2-(3-[[7-(3-хлорпропокси)-6-метоксихіназолін-4-іл]аміно]-1Н-піразол-5-іл)-N-(2,3-дифторфеніл)ацетамід;

N-(3-хлорфеніл)-2-(3-[[7-(3-хлорпропокси)-6-метоксихіназолін-4-іл]аміно]-1Н-піразол-5-іл)ацетамід;

2-{3-[[7-(3-етил(2-гідроксиетил)аміно)пропокси]-6-метоксихіназолін-4-іл]аміно]-1Н-піразол-5-іл)-N-(3-фторфеніл)ацетамід;

N-(3-фторфеніл)-2-{3-[[7-(3-[(2S)-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл]пропокси)-6-метоксихіназолін-4-іл]аміно]-1-піразол-5-іл]ацетамід;

N-(3-фторфеніл)-2-(3-[[6-метокси-7-(3-піперидин-1-ілпропокси)хіназолін-4-іл]аміно]-1Н-піразол-5-іл)ацетамід;

N-(3-фторфеніл)-2-(3-[[6-метокси-7-(3-піролідін-1-ілпропокси)хіназолін-4-іл]аміно]-1Н-піразол-5-іл)ацетамід;

N-(3-фторфеніл)-2-{3-[[7-(3-[(2-гідроксиетил)аміно)пропокси]-6-метоксихіназолін-4-іл]аміно]-1Н-піразол-5-іл]ацетамід;

N-(3-фторфеніл)-2-{3-[[7-(3-[(2-гідрокси-1,1-диметилетил)аміно)пропокси]-6-метоксихіназолін-4-іл]аміно]-1Н-піразол-5-іл]ацетамід;

N-(3-фторфеніл)-2-{3-[[7-(3-[(2-гідроксиетил)(метил)аміно)пропокси]-6-метоксихіназолін-4-іл]аміно]-1Н-піразол-5-іл]ацетамід;

N-(3-фторфеніл)-2-(3-[[7-(3-[[1-(гідроксиметил)-2-метилпропіл]аміно]-пропокси)-6-метоксихіназолін-4-іл]аміно]-1Н-піразол-5-іл)ацетамід;

N-(3-фторфеніл)-2-{3-[[6-метокси-7-{3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропокси]хіназолін-4-іл]аміно]-1Н-піразол-5-іл]ацетамід;

N-(3-фторфеніл)-2-{3-[[7-(3-[(2-гідрокси-1-метилетил)аміно)пропокси]-6-метоксихіназолін-4-іл]аміно]-1Н-піразол-5-іл]ацетамід;

N-(3-фторфеніл)-2-{3-[[7-(3-[(4-гідроксибутил)аміно)пропокси]-6-метоксихіназолін-4-іл]аміно]-1Н-піразол-5-іл]ацетамід;

N-(3-фторфеніл)-2-{3-[[7-(3-[(4-гідроксипіперидин-1-іл)пропокси]-6-метоксихіназолін-4-іл]аміно]-1Н-піразол-5-іл]ацетамід;

N-(3-фторфеніл)-2-{3-[[7-(3-[(2-гідроксиетил)піперидин-1-іл]пропокси)-6-метоксихіназолін-4-іл]аміно]-1Н-піразол-5-іл]ацетамід;

N-(3-фторфеніл)-2-{3-[[7-(3-[(4-2-гідроксиетил)піперазин-1-іл]пропокси)-6-метоксихіназолін-4-іл]аміно]-1Н-піразол-5-іл]ацетамід;

N-(3-фторфеніл)-2-{3-[[7-(3-[(4-2-гідроксиетил)піперидин-1-іл]пропокси)-6-метоксихіназолін-4-іл]аміно]-1Н-піразол-5-іл]ацетамід;

N-(3-фторфеніл)-2-{3-[[7-(3-(3-гідроксипіперидин-1-іл)пропокси)-6-

N-(3,5-дифторфеніл)-2-(3-[[6-метокси-7-(3-піролідин-1-ілпропокси)хіназолін-4-іл]аміно]-1Н-піразол-5-іл)ацетамід;

N-(2,3-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(2-гідроксметил)(проп-2-ін-1-іл)аміно]пропокси}-6-метоксигіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід;

N-(2,5-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[4-(гідроксиметил)піперидин-1-іл]пропокси)-6-метоксигіназолін-4-іл]аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід;

2-[3-[(7-{3-[(циклобутилметил)(2-гідроксиетил)аміно]пропокси}-6-метоксигіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл]-N-(2,3-дифторфеніл)ацетамід;

N-(2,3-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(2,2-диметоксиетил)(2-гідроксиетил)аміно]-пропокси}-6-метоксигіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід;

N-(2,3-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[4-(2-гідроксиетил)піперидин-1-іл]пропокси}-6-метоксигіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід;

N-(2,3-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[4-(2-гідроксиетил)піперидин-1-іл]пропокси}-6-метоксигіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід;

N-(2,3-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[4-(2-гідроксиетил)піперазин-1-іл]пропокси}-6-метоксигіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід;

N-(2,3-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(2-гідроксиетил)(2-метоксиетил)аміно]-пропокси}-6-метоксигіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід;

2-{3-[(7-{3-[аліл(2-гідроксиетил)аміно]пропокси}-6-метоксигіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}-N-(2,3-дифторфеніл)ацетамід;

N-(2,3-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(1,3-діоксолан-2-ілметил)(2-гідроксиетил)-аміно]пропокси}-6-метоксигіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід;

N-(2,3-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(етил(2-гідроксиетил)аміно]пропокси}-6-метоксигіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід;

N-(2,3-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(2-гідроксиетил)(ізопропіл)аміно]пропокси}-6-метоксигіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід;

N-(2,3-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(2-гідрокси-1,1-диметилетил)аміно]-пропокси}-6-метоксигіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід; і

N-(2,3-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(2R)-1-(2-гідроксиетил)піролідин-2-іл]метокси}-6-метоксигіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід.

Представлений винахід стосується сполук формули (I), формули (IA) або формули (IB), як тут визначено, також як і їх солей. Солі для використання у фармацевтичних композиціях будуть фармацевтично прийнятними солями, але інші солі можуть бути використані при одержанні сполук формули (I), формули (IA) або формули (IB) і їх фармацевтично прийнятних солей. Придатними фармацевтично прийнятними солями сполук формули (I), формули (IA) або формули (IB) є кислотнаадитивні солі, такі як метансульфонат, фумарат, гідрохлорид, гідробромід, цитрат, малеат і солі утворені фосфорною і сірчаною кислотою. Вони можуть являти собою більше ніж один катіон або аніон у залежності від кількості заряджених функцій і валентності катіонів і аніонів. Коли сполуки формули (I), формули (IA) або формули (IB) включають кислотну групу, солі можуть бути основними солями, такими як сіль лужного металу, наприклад, натрію, сіль лужноземельного металу, наприклад, кальцію або магнію, сіль органічного

аміну, наприклад, триетиламіну, морфоліну, N-метилпіперидину, N-етилпіперидину, прокаїну, дибензиламіну, N,N-дибензилетиламіну, етаноламіну, діетаноламіну або амінокислоти, наприклад, лізину. Переважною фармацевтичною сіллю є сіль натрію.

Винахід також забезпечує естер сполуки формули (I), формули (IA) або формули (IB), що гідролізує *in vivo*, і що містить карбокси або гідрокси групу. Таким естером є, наприклад, фармацевтично прийнятний естер, що гідролізує у тілі людини або тварини з утворенням вихідної кислоти або спирту.

Придатними фармацевтично прийнятними естерами карбоксигрупи є C₁₋₆алкілові естери, такі як метилові або етилові естери, C₁₋₆алкоксиметилові естери, наприклад, метоксиметилові, C₁₋₆алканоїлоксиметилові естери, наприклад, півалоїлоксиметилові, фталідилові естери, C₃₋₈циклоалкоксикарбонілоксиC₁₋₆алкілові естери, наприклад, 1-циклогексилкарбонілоксиетиловий; 1,3-діоксолан-2-онілметилові естери, наприклад, 5-метил-1,3-діоксолан-2-онілметилові; і C₁₋₆алкоксикарбонілоксиетилові естери, наприклад, 1-метоксикарбонілоксиетилові і можуть бути отримані на будь-якій карбоксигрупі в сполуках цього винаходу.

Естери сполуки формули (I), формули (IA) або формули (IB), що гідролізують *in vivo*, і які містять гідроксигрупу включають неорганічні естери, такі як естери фосфорної кислоти і естери α-ацилоксиалкілу і стосується сполук, що у результаті *in vivo* гідролізу естеру дають вихідну гідроксигрупу. Прикладами α-ацилоксиалкілових естерів є ацетоксиметокси і 2,2-диметилпропіонілоксиметокси.

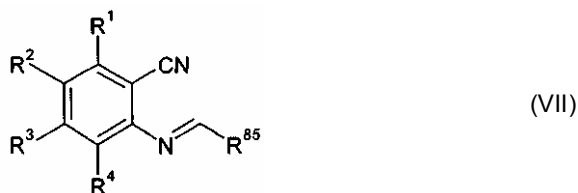
Вибір естерутворюючих груп, що гідролізують *in vivo*, для гідрокси включає алканол, бензол, фенілацетил і заміщений бензоїл і фенілацетил, алкоксикарбоніл (дає алкілкарбонатні естери), діалкілкарбамоїл і N-(діалкіламіноетил)-N-алкілкарбамоїл (дають карбамати), діалкіламіноацетил і карбоксиацетил.

Придатними амідами є похідні сполук формули (I), формули (IA) або формули (IB), що мають карбоксигрупу, що модифікується в амід, такий як N-C₁₋₆алкіл і N,N-ди-(C₁₋₆алкіл)амід, такий як N-метил, N-етил, N-пропіл, N,N-диметил, N-етил-N-метил або N,N-діетиламід.

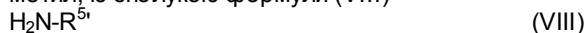
Переважаючими сполуками формули (I), формули (IA) або формули (IB) є такі сполуки, що стабільні в сироватці мишей, пацюків або людини, переважно, сполуки стабільні в сироватці людини.

Естери, що не гідролізують *in vivo*, можуть бути корисні як проміжні сполуки при одержанні сполук формули (I), формули (IA) або формули (IB).

Сполуки формули (I), формули (IA) або формули (IB) можна одержати за допомогою різних способів, що будуть очевидні з літератури. Наприклад, сполуки формули (I), формули (IA) або формули (IB), в яких X являє собою NH можна одержати за допомогою реакції сполуки формули (VII)



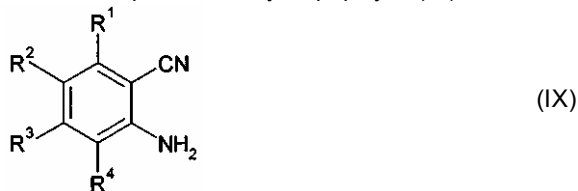
в якій R^1, R^2, R^3 і R^4 є R^1, R^2, R^3 , і R^4 як визначено у відношенні формули (I) або формули (IB) або $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ і $R^{4'}$ як визначено у відношенні формули (IA) і R^{85} являє собою групу $NR^{86}R^{87}$, де R^{86} і R^{87} , незалежно, вибирають з алкілу, такого як метил, із сполукою формули (VIII)



в якій R^{85} являє собою групу R^5 як визначено у відношенні формули (I) або групу R^{5a} як визначено у відношенні формули (IA) або її групу прекурсор; і відповідно, є бажане або необхідне, перетворення групи прекурсор R^5 у групу R^5 або R^{5a} і/або модифікування замісників на групі R^5 або R^{5a} . Реакцію зручно проводити в органічному розчиннику, такому як оцтова кислота при підвищених температурах, зручно при температурі кипіння розчинника зі зворотним холодильником.

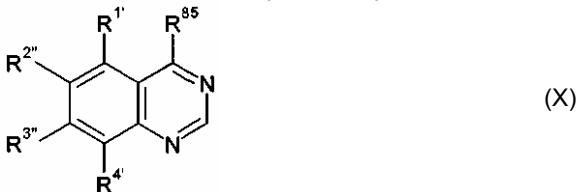
Прикладами реакцій, в яких групу прекурсор R^5 перетворюють у групу R^5 або R^{5a} і/або модифікують замісники на групі R^5 або R^{5a} , є стандартні хімічні реакції, такі як перетворення естерів у кислоти, і, відповідно, якщо необхідно в переважні аміді. Приклади таких реакцій представлені тут далі.

Сполуки формули (VII) зручно одержати за допомогою реакції сполуки формули (IX)



с прийнятим ацеталем, таким як N,N-диметилформамід-диметилацеталь. Реакцію зручно проводити в органічному розчиннику, такому як бензол, при підвищеній температурі, зручно при температурі кипіння розчинника зі зворотним холодильником.

Альтернативно сполуки формули (I), формули (IA) або формули (IB) можна одержати за допомогою реакції сполуки формули (X)



в якій $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ і $R^{4'}$ є еквівалентами групи R^1, R^2, R^3 і R^4 , як визначено у відношенні формули (I), або формули (IB) або $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ і $R^{4'}$, як визначено у відношенні формули (IA), або її прекурсором, і R^{85} являє собою групу, що відходить, із сполукою формули (XI) $H-X-R^{85}$ (XI)

в якій X як визначено у відношенні формули (I) або формули (IA) і R^5 є R^5 як визначено у

відношенні формули (I) або R^{5a} як визначено у відношенні формули (IA): і згодом, при бажанні або необхідності, перетворення групи $R^1, R^{2'}$, $R^{3'}$ або $R^{4'}$ у групу R^1, R^2, R^3 і R^4 , відповідно, або групу $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ і $R^{4'}$, відповідно, або в іншу таку групу.

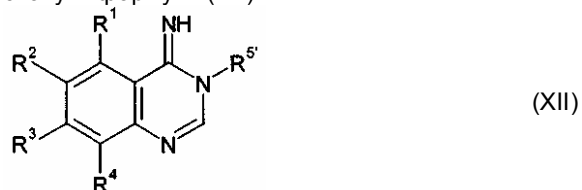
Придатними групами, що відходять, для R^{85} є галоген, такий як хлор, мезилат і тозилат. Реакцію проводять в органічному розчиннику, такому як спирт подібний ізопропанолу, при підвищених температурах, зручно при температурі кипіння розчинника зі зворотним холодильником.

Перетворення групи $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ або $R^{4'}$ у групу R^1, R^2, R^3 і R^4 , відповідно, або в групу $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ і $R^{4'}$, відповідно, або в іншу таку групу, може бути особливо корисним у зв'язку з одержанням сполук формули (I), формули (IA) або формули (IB), де ці групи є комплексними по природі і приклади цих одержань приведені тут далі.

В особливому втіленні, $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ або $R^{4'}$ є групами R^1, R^2, R^3 і R^4 , відповідно.

Сполуки формули (X) і (XI) є або відомими сполуками, або вони можуть бути отримані з відомих сполук за допомогою загальновідомих способів, що будуть почерпнуті з літератури.

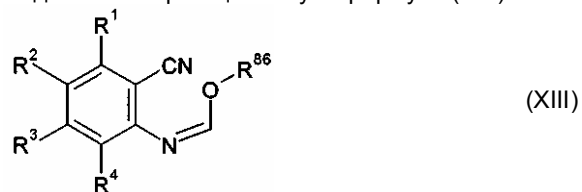
Альтернативно, сполуки формули (I), формули (IA) або формули (IB), в яких X являє собою NH можна одержати за допомогою перегрупування сполуки формули (XII)



в якій R^1, R^2, R^3 і R^4 являють собою R^1, R^2, R^3 і R^4 , як визначено у відношенні формули (I) або формули (IB), або $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ і $R^{4'}$, як визначено у відношенні формули (IA), і R^{85} є таким як визначено у відношенні формули (VIII) вище, і згодом, при бажанні або необхідності, перетворення групи прекурсор R^5 у групу R^5 або R^{5a} і/або модифікування замісників на групі R^5 або R^{5a} , наприклад, як описано загально вище.

Реакцію перегрупування зручно проводити в органічному розчиннику, такому як алкіловий спирт, зокрема, метанол, етанол або циклогексанол, оцтова кислота, або диметилформамід, використовуючи сильну основу, таку як гідрид натрію, гідроксид натрію, ацетат натрію, метилат натрію або диметиламін. Використовують підвищені температури, наприклад, $20^\circ-120^\circ\text{C}$ і переважно приблизно 75°C .

Сполуки формули (XII) відповідно одержують за допомогою реакції сполуки формули (XIII)



в якій R^1, R^2, R^3 і R^4 являють собою R^1, R^2, R^3 і R^4 , як визначено у відношенні формули (I) або

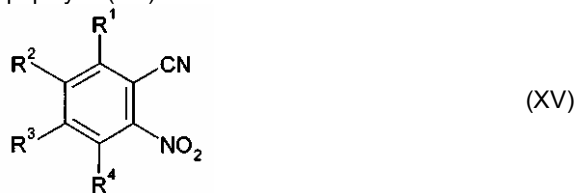
формули (IB), або R^1 , R^2 , R^3 і R^4 , як визначено у відношенні формули (IA), і R^{86} являє собою алкільну групу, таку як метил; із сполукою формули (XIV)



в якій R^5 є таким як визначено у відношенні формули (VIII). Реакцію зручно проводити в органічному розчиннику, такому як метиленхлорид, у присутності солі, такої як гідрохлорид піридинію. Використовують середню температуру, наприклад, $0^\circ - 50^\circ C$ і зручно кімнатну температуру.

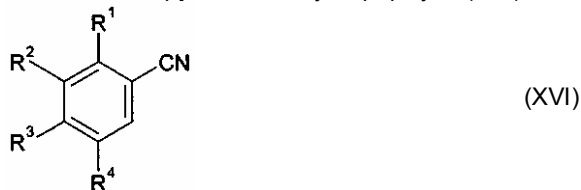
Сполуки формули (XIII) відповідно одержують за допомогою реакції сполуки формули (IX), як визначено вище, із триалкілортоформіатом, таким як триметилортоформіат. Реакцію відповідно проводять при підвищеній температурі, наприклад від $50^\circ C$ до $120^\circ C$, і переважно приблизно при $100^\circ C$, у присутності каталітичної кількості кислоти, такої як *p*-толуолсульфонова кислота.

Сполуки формули (IX) є або відомими сполуками, або вони можуть бути отримані за допомогою загальновідомих способів. Зокрема, сполуки формули (IX) можна одержати за допомогою відновлення відповідної нітросполуки формули (XV)



в якій R^1 , R^2 , R^3 і R^4 являють собою R^1 , R^2 , R^3 і R^4 , як визначено у відношенні формули (I) або формули (IB), або R^1 , R^2 , R^3 і R^4 , як визначено у відношенні формули (IA). Придатні умови показані тут далі.

Сполуки формули (XV) можна одержати за допомогою нітрування сполуки формули (XVI)



наприклад, використовуючи азотну кислоту як нітрувальний агент. Знову, придатні умови показані тут далі.

Нітрил формули (XVI) можна модифікувати за допомогою реакції відповідного формаміду з гідроксиламіном, як показано тут далі.

Зрозуміло, що деякі різні замісники кільця в сполуках представленого винаходу можуть бути введені за допомогою стандартних реакцій ароматичного заміщення або отримані за допомогою загальновідомих методик модифікації функціональних груп або до, або відразу після описаних вище процесів, і як такі включені в спосіб аспекту винаходу. Такі реакції і модифікації включають, наприклад, уведення замісника за допомогою реакції ароматичного заміщення, відновлення замісників, алкілювання замісників і окислювання замісників. Реагенти і умови реакції

для таких методик добре відомі в області хімії. Особливими прикладами реакцій ароматичного заміщення є введення нітрогрупи використовуючи концентровану азотну кислоту, введення ацильної групи використовуючи, наприклад, ацилгалогід і кислоту Люїса (таку як трихлорид алюмінію) в умовах реакції Фріделя Крафтса; введення алкільної групи використовуючи алкілгалогід і кислоту Люїса (таку як трихлорид алюмінію) в умовах конденсації Фріделя Крафтса; і введення галогену. Особливими прикладами модифікації є відновлення нітрогрупи до аміногрупи за допомогою, наприклад, каталітичного гідрування нікелем Ренея або шляхом обробки залізом у присутності хлороводневої кислоти при нагріванні; окислювання алкілтіогрупи до алкілсульфінілу або алкілсульфонілу. Зрозуміло, що в деяких реакціях згаданих тут, може бути необхідно/бажано захистити будь-які чуттєві групи в сполуках. Випадки, коли захист є необхідним або бажаним і придатні способи захисту, відомі фахівцям у даній області. Загальновідомі захисні групи можуть бути використані у відповідності зі стандартною практикою (для ілюстрації дивіться Т. В. Грін, Захисні групи в органічному синтезі [(T. W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis), John Wiley and Sons, 1991]). Таким чином, якщо реагенти включають групи, такі як аміно, карбокси або гідрокси, вони можуть при бажанні бути захищені в деяких реакціях згаданих тут.

Придатною захисною групою для аміно або алкіламіногрупи є, наприклад, ацильна група, наприклад, алканойльна група, така як ацетил, алкоксикарбонільна група, наприклад, метоксикарбонільна, етоксикарбонільна або *t*-бутоксикарбонільна група, арилметоксикарбонільна група, наприклад, бензилоксикарбонільна або ароїльна група, наприклад, бензоїл. Умови видалення згаданих вище захисних груп неодмінно змінюються в залежності від вибору захисної групи. Таким чином, наприклад, ацильна група, така як алканойльна або алкоксикарбонільна група або ароїльна група може бути видалена, наприклад, за допомогою гідролізу придатною основою, такою як гідроксид лужного металу, наприклад, гідроксид літію або натрію. Альтернативно, ацильна група, така як *t*-бутоксикарбонільна група, може видалена, наприклад, за допомогою обробки придатною кислотою, такою як хлорводнева, сірчана або фосфорна кислота або трифтороцтова кислота і арилметоксикарбонільна група, така як бензилоксикарбонільна група, може бути видалена, наприклад, за допомогою гідрування над каталізатором, таким як паладій на вугіллі, або за допомогою обробки кислотою Люїса, наприклад, трис(трифторацетат)бору. Придатною альтернативною захисною групою для первинної аміногрупи є, наприклад, фталоїльна група, що може бути видалена за допомогою обробки алкіламіном, наприклад, диметиламінопропіламіном, або гідразином.

Придатною захисною групою для гідроксигрупи є, наприклад, ацильна група, наприклад, алканойльна група, така як ацетил,

ароїльна група, наприклад, бензоїл, або арилметильна група, наприклад, бензил. Умови видалення згаданих вище захисних груп неодмінно змінюються в залежності від вибору захисної групи. Таким чином, наприклад, ацильна група, така як алканоїльна або ароїльна група, може бути видалена, наприклад, за допомогою гідролізу придатною основою, таким як гідроксид лужного металу, наприклад, гідроксид літію або натрію. Альтернативно, арилметильна група, така як бензильна група, може бути видалена, наприклад, за допомогою гідрування над каталізатором, таким як паладій на вугіллі.

Придатною захисною групою для карбоксильної групи є, наприклад, естерифікувальна група, наприклад, метильна або етильна група, що можуть бути вилучені, наприклад, за допомогою гідролізу основою, такою як гідроксид натрію, або, наприклад, т-бутильна група, що може бути видалена, наприклад, за допомогою обробки кислотою, наприклад, органічною кислотою, такою як трифтороцтова кислота, або, наприклад, бензильна група, що може бути видалена, наприклад, за допомогою гідрування над каталізатором, таким як паладій на вугіллі.

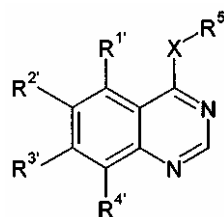
Захисні групи можна видалити на будь-якій придатній стадії синтезу використовуючи загальновідомі методики добре відомі в області хімії.

Сполуки формули (I) і формули (IA) є інгібіторами ауроракинази і, зокрема, ауроракинази-А. Як результат, ці сполуки можуть бути використані для лікування захворювань опосередкованих цими агентами, зокрема, проліферативних захворювань.

У відповідності з наступним аспектом, представлений винахід забезпечує спосіб інгібування ауроракинази у теплокровних тварин, таких як людина, що вимагає такого лікування, що включає введення згаданих тварині ефективної кількості сполуки формули (I), формули (IA) або формули (IB), або її фармацевтично прийнятної солі або естеру, що гідролізує *in vivo*. Також забезпечується спосіб інгібування ауроракинази-А, як описано вище, і спосіб інгібування ауроракинази-В, як описано вище.

Наступний аспект винаходу стосується способу лікування людини, що страждає від захворювання, в якому інгібування ауроракинази є корисним, який включає стадію введення особі, що цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I), формули (IA) або формули (IB). Зокрема, зрозуміло, що інгібування ауроракинази-А буде корисним, хоча інгібування ауроракинази-В також може бути корисним.

Деякі сполуки формули (I) є новими і вони складають наступний аспект винаходу. Таким чином, винахід включає сполуку формули (IA)



(IA)

або її сіль, естер або амід;

в якій X є таким як визначено у відношенні формули (I);

$R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$ є еквівалентними R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , як визначено у відношенні формули (I), і R^{5a} є еквівалентним R^5 , визначеному у відношенні формули (I).

Також забезпечується сполука формули (IA) або її сіль, естер або амід;

в якій X є таким як визначено у відношенні формули (I);

$R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$ є еквівалентними R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , як визначено у відношенні формули (I) і

R^{5a} є еквівалентним R^5 , визначеному у відношенні формули (I);

за умови, що один з R^{60} , R^{61} і R^{62} з R^{5a} є відмінним від водню і що, якщо R^{61} є відмінним від водню, він не є групою вибраною з:

- феніл C_{1-3} алкіл, гетероарил або необов'язково заміщений феніл; і

- C_{3-5} циклоалкіл, C_{3-5} циклоалкіл C_{1-3} алкіл, C_{2-5} алкеніл або необов'язково заміщений C_{1-4} алкіл; де необов'язковими замісниками для фенілу і C_{1-4} алкілу є C_{1-4} алкіл, галоген, метокси, нітро або трифторметил.

В особливому аспекті винаходу R^{61} сполуки формули (IA) являє собою -O-J, -(CH₂)-O-J, -O-(CH₂)-J, -(CH₂)-O-(CH₂)-J, -CO-J, -(CH₂)-CO-J, -CO-(CH₂)-J, -(CH₂)-CO-(CH₂)-J, -S-J, -(CH₂)-S-J, -S-(CH₂)-J, -(CH₂)-S-(CH₂)-J, -SO-J, -(CH₂)-SO-J, -SO-(CH₂)-J, -(CH₂)-SO-(CH₂)-J, -SO₂-J, -(CH₂)-SO₂-J, -SO₂-(CH₂)-J, -(CH₂)-SO₂-(CH₂)-J, -(NR^{1'})CO-J, -(CH₂)-(NR^{1'})CO-J, -(NR^{1'})CO-(CH₂)-J, -(NR^{1'})CO-(CH₂)-J, -(NR^{1'})SO₂-J, -(CH₂)-(NR^{1'})SO₂-J, -(NR^{1'})SO₂-(CH₂)-J, -(CH₂)-(NR^{1'})SO₂-(CH₂)-J, -NR⁶⁴-J, -(CH₂)-NR⁶⁴-J, -NR⁶⁴-(CH₂)-J, -(CH₂)-NR⁶⁴-(CH₂)-J, -CONR⁶⁴-J, -(CH₂)-CONR⁶⁴-J, -CONR⁶⁴-(CH₂)-J, -(CH₂)-CONR⁶⁴-(CH₂)-J, -SO₂NR⁶⁴-J, -(CH₂)-SO₂NR⁶⁴-J, -SO₂NR⁶⁴-(CH₂)-J, -(CH₂)-SO₂NR⁶⁴-(CH₂)-J, -NR^{1'}CO-NH-J, -(CH₂)-NR^{1'}CO-NH-J, -NR^{1'}CO-NH-(CH₂)-J, -(CH₂)-NR^{1'}CO-NH-(CH₂)-J, -NR^{1'}CO-N(C₁₋₄алкіл)-J, -(CH₂)-NR^{1'}CO-N(C₁₋₄алкіл)-J, -NR^{1'}CO-N(C₁₋₄алкіл)-(CH₂)-J, -(CH₂)-NR^{1'}CO-N(C₁₋₄алкіл)-(CH₂)-J, -NR^{1'}CO-O-J, -(CH₂)-NR^{1'}CO-O-J, -NR^{1'}CO-O-(CH₂)-J, -(CH₂)-NR^{1'}CO-O-(CH₂)-J, -OCO-J, -CH₂-OCO-J, -CH=CH-J, -CH₂-CH=CH-J, -CH=CH-CH₂-J і -CH₂-CH=CH-CH₂-J. Інші аспекти винаходу стосуються сполуки формули (IA), в якому переважні значення X, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 і R^5 є такими, як описано вище.

Коли R^{5a} являє собою піразольну групу, вона несе замісник формули (K), (II) - (VI) вище,

(ii) коли X являє собою NH і R^{5a} являє собою заміщений піразолон або тетразол, принаймні, один з $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ і $R^{4'}$ є відмінним від водню; або

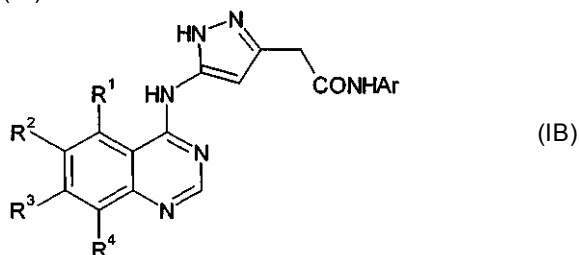
(iii) коли X являє собою O і R^{5a} являє собою 1-метил-4-нітро-1H-імідазол-5-іл, принаймні, один з R¹, R², R³ і R⁴ є відмінним від водню.

Переважно, принаймні, один з R¹, R², R³ і R⁴ є відмінним від водню.

Зокрема, R^{5a} являє собою, принаймні, одну групу формули (k), (II) - (VI) вище.

Інші переважні або особливі групи і замісники у формулі (IA) описуються для еквівалентних груп у формулі (I) вище.

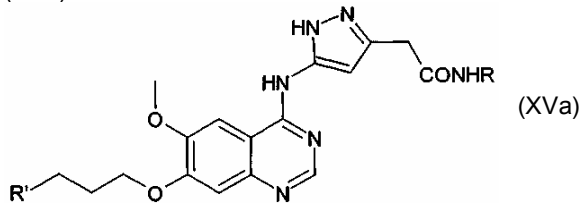
Забезпечуються додаткова сполука формули (IB):



в якій R¹, R², R³ і R⁴ є такими як визначено у відношенні формули (I); і Ar являє собою індазол або піридин (необов'язково, заміщений метилом) або арил (необов'язково, заміщений 1 або 2 замісниками, що, незалежно, вибирають з галогену, метокси, трифторметилу, гідрокси, нітро, ціано і дифторметокси).

Переважними значеннями R¹, R², R³ і R⁴ є описані вище.

56 Також забезпечується сполука Формули (XVa):



в якій R являє собою феніл, 3-фторфеніл, 3,5-дифторфеніл або 3-хлорфеніл; і R¹ являє собою морфолін-4-іл, етил(2-гідроксиетил)аміно, (2S)-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл, піперидин-1-іл, піролідін-1-іл, (2-гідроксиетил)аміно, (2-гідрокси-1,1-диметилетил)аміно, метил(2-гідроксиетил)аміно, (1-(гідрокси метил)-2-метилпропіл)аміно, 4-метилпіперазин-1-іл, (2-гідрокси-1-метилетил)аміно, (4-гідроксибутил)аміно, 4-гідроксипіперидин-1-іл 2-(2-гідроксиетил)піперидин-1-іл, 4-(2-гідроксиетил)піперазин-1-іл, 4-(2-гідроксиетил)піперидин-1-іл, 3-гідроксипіперидин-1-іл, (2-гідроксибутил)аміно, 4-(гідроксиметил)піперидин-1-іл, (3-гідрокси-2,2-диметил пропіл)аміно, (1-(гідроксиметил)циклопентил)аміно, (2R)-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл, ((2R)-2-гідроксипропіл)аміно, ((2S)-2-гідроксипропіл)аміно, (3R)-3-гідроксипіролідін-1-іл, (3S)-3-гідроксипіролідін-1-іл, піролідін-1-іл, (2-гідроксиетил)аміно, (2-гідрокси-1,1-диметилетил)аміно, 4-метилпіперазин-1-іл, етил(2-гідроксиетил)аміно, 4-(2-гідроксиетил)піперидин-1-іл, 4-(2-гідроксиетил)піперазин-1-іл, 4-(2-

гідроксиетил)піперидин-1-іл, 3-гідроксипіперидин-1-іл, (2-гідроксибутил)аміно, 4-(гідроксиметил)піперидин-1-іл, (3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)аміно, (2R)-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл, (2S)-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл, ((2R)-2-гідроксипропіл)аміно, ((2S)-2-гідроксипропіл)аміно, (3R)-3-гідроксипіролідін-1-іл, (3S)-3-гідроксипіролідін-1-іл, (2S)-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл, 3-гідроксипіперидин-1-іл, (2R)-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл або етил(2-гідроксиетил)аміно; або її фармацевтично прийнятна сіль, естер або амід.

Далі забезпечується сполука формули (IA), як тут визначено, для застосування як медикаменту.

Відповідно до ще одного аспекту винаходу, забезпечується сполука формули (IA), як тут визначено, або її фармацевтично прийнятна сіль або естер, що гідролізує *in vivo*, для застосування в способі лікування тіла людини або тварини за допомогою терапії. Зокрема, сполуки використовуються в способах лікування проліферативних захворювань, таких як рак і, зокрема, рака, такого як колоректальний рак або рак грудей, де Аурора-A є такою, котра регулюється зі зниженням. Сполуки також корисні для лікування захворювання, де інгібування ауроракінази-B є корисним.

Сполука формули (IA) також використовуються при одержанні медикаменту застосовуваного для інгібування ауроракінази і, зокрема, медикаменту для лікування захворювання, де інгібування ауроракінази є корисним. Переважно, інгібується ауроракіназа-A, але винахід також стосується такого застосування, де інгібується ауроракіназа-B.

Винахід також забезпечує фармацевтичну композицію, що містить сполуки формули (IA), як тут визначено, або її фармацевтично прийнятну сіль або естер, що гідролізує *in vivo*, у комбінації з фармацевтично прийнятним носієм. Переважними або особливими сполуками формули (IA) для застосування в композиціях винаходу є такі, як описано вище у відношенні переважних сполук формули (I).

Сполука формули (IB) також застосовується як медикамент, застосовується в способі лікування проліферативних захворювань і застосовується при одержанні медикаменту використовуюваного для інгібування ауроракінази, де кожне застосування є відмінним і є таким як описано вище для сполуки формули (IA).

Композиції винаходу можуть бути у формі придатній для перорального використання (наприклад, як таблетки, лозенги, тверді або м'які капсули, водні або масляні суспензії, емульсії, порошки, що диспергуються, або гранули, сиропи або еліксири), для місцевого використання (наприклад, як креми, мазі, гелі або водні або масляні розчини або суспензії), для введення за допомогою інгаляції (наприклад, як добре здрібнений порошок або рідкий аерозоль), для введення за допомогою вдихання (наприклад, як добре здрібнений порошок) або для парентерального введення (наприклад, як

стерильний водний або масляний розчин для внутрішньовенного, підшкірного або внутрішньом'язового введення або як супозиторій для ректального введення або як диспергована дозована форма).

Композиції винаходу можна одержати за допомогою загальновідомих методик використовуючи загальновідомі фармацевтичні наповнювачі, добре відомі в цій галузі. Таким чином, композиції призначені для перорального використання можуть містити, наприклад, один або більшу кількість барвників, підсолоджувачів, ароматизаторів і/або консервантів.

Підходящими фармацевтично прийнятними наповнювачами для рецептури таблетки є, наприклад, інертні розріджувачі, такі як лактоза, карбонат натрію, фосфат кальцію або карбонат кальцію, гранулятори і дезінтегратори, такі як кукурудзяний крохмаль або алгінова кислота; зв'язувальні агенти, такі як крохмаль; змащувальні агенти, такі як стеарат магнію, стеаринова кислота або тальк; консерванти, такі як етил або пропіл п-гідроксибензоат, і антиоксиданти, такі як аскорбінова кислота. Рецептури таблеток можуть не мати покриття або мати покриття для модифікування їх дезінтегрування і наступної абсорбції активного інгредієнта з гастроінтестинального тракту, або для поліпшення їх стабільності і/або зовнішнього вигляду, у будь-якому випадку, використовуються загальновідомі агенти для покриття і методики добре відомі в даній галузі.

Композиції для перорального застосування можуть бути у формі твердих желатинових капсул, в яких активний інгредієнт являє собою суміш з інертним твердим розріджувачем, наприклад, карбонат кальцію, фосфат кальцію або каолін, або м'яких желатинових капсул, в яких активний інгредієнт являє собою суміш з водою або олією, такою як арахісова олія, рідкий парафін, соєва олія, кокосова олія або, переважно, оливкова олія, або будь-яким іншим прийнятним розчинником.

Водні суспензії звичайно містять активний інгредієнт у формі добре здрібненого порошку разом з одним або більшою кількістю суспендувальних агентів, таких як натрій карбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, алгінат натрію, полівінілпіролідон, трагакантова камедь і камедь акації; диспергувальні або змочувальні агенти, такі як лецитин або продукти конденсації алкіленоксиду з жирними кислотами (наприклад, поліоксиетиленстеарат), або продукти конденсації етиленоксиду з довголанцюговими аліфатичними спиртами, наприклад, гептадекаетиленоксисетанол, або продукти конденсації етиленоксиду з неповними похідними естерів жирних кислот і гекситулу, такі як моноолеат поліоксиетиленсорбіту, або продукти конденсації етиленоксиду з довголанцюговими аліфатичними спиртами, наприклад, гептадекаетиленоксисетанол, або продукти конденсації етиленоксиду з неповними похідними естерів жирних кислот і гекситулу, такі як моноолеат поліоксиетиленсорбіту, або продукти

конденсації етиленоксиду з неповними похідними естерів жирних кислот і ангідридів гекситулу, наприклад, моноолеат поліетиленсорбіту. Водні суспензії також можуть містити один або більшу кількість консервантів (таких як етил або пропіл п-гідроксибензоат, антиоксиданти (такі як аскорбінова кислота), барвники, ароматизатори і/або підсолоджувачі (такі як сахароза, сахарин або аспартам).

Масляні суспензії можна одержати шляхом суспендування активного інгредієнта в рослинній олії (такій як арахісова олія, оливкова олія, кунжутна олія або кокосова олія) або в мінеральній олії (такій як рідкий парафін). Масляні суспензії також можуть містити загусники, такі як віск, твердий парафін або цетиловий спирт. Для забезпечення приємної на смак пероральної рецептури можуть бути додані підсолоджувачі, такі як ті, що були згадані вище, і ароматизатори. Ці композиції можуть містити консервант на додаток до антиоксиданту, такого як аскорбінова кислота.

Порошки і гранули, що диспергуються і ліофілізуються, придатні для одержання водної суспензії або розчину шляхом додавання води звичайно містять активний інгредієнт із диспергувальним або змочувальним агентом, суспендувальним агентом і одним або більшою кількістю консервантів. Придатними диспергувальними або змочувальними агентами і суспендувальними агентами є ті, що вже згадувалися вище. Також можуть бути присутні додаткові наповнювачі, такі як підсолоджувачі, ароматизатори і барвники.

Фармацевтичні композиції винаходу також можуть бути у формі емульсій масло-у-воді. Масляною фазою може бути рослинна олія, таке як оливкова олія або арахісова олія, або мінеральна олія, така як, наприклад, рідкий парафін або суміш кожної з них. Придатними емульсифікаторами можуть бути, наприклад, смоли, що зустрічаються в природі, такі як камедь акації або трагакантова камедь, фосфатиди, що зустрічаються в природі, такі як соя, лецитин, естери або часткові естери похідні жирних кислот і ангідридів гекситулу (наприклад, моноолеатсорбіту) і продукти конденсації згаданих часткових естерів з етиленоксидом, такі як моноолеат поліоксиетиленсорбіту. Емульсії також можуть містити підсолоджувачі, ароматизатори і консерванти.

Сиропи і еліксири можна сформувати з підсолоджувачами, такими як гліцерин, пропіленгліколь, сорбіт, аспартам або сахароза, а також можуть містити пом'якшувач, консервант, ароматизатор і/або барвник.

Фармацевтичні композиції також можуть бути у формі стерильних водних або масляних суспензій, розчинів, емульсій або специфічних систем для ін'єктування, що можуть бути сформовані відповідно до відомих методик використовуючи один або більшу кількість придатних диспергувальних або змочувальних агентів і суспендувальних агентів, що були згадані вище. Стерильна рецептура для ін'єктування також може бути стерильним розчином або суспензією для

ін'єктування в нетоксичному парентерально прийнятному розріджувачі або розчиннику, наприклад, розчин у поліетиленгліколі.

Супозиторійні рецептури можуть бути отримані шляхом змішування активного інгредієнта з придатним не подразнюючим наповнювачем, що є твердим при нормальній температурі, але рідким при ректальній температурі і тому буде танути в прямій кишці вивільняючи лікарський засіб. Придатними наповнювачами є, наприклад, масло какао і поліетиленгліколі.

Місцеві рецептури, такі як креми, мазі, гелі або водні масляні розчини або суспензії, можна одержати шляхом формулювання активного інгредієнта з загальновідомим місцевоприйнятним розчинником або розріджувачем використовуючи звичайну методику добре відому в даній галузі.

Композиції для введення за допомогою вдування можуть бути у формі добре здрібненого порошку, що містить часточки із середнім діаметром, наприклад, 30 мкм або багато менше, переважно, 5 мкм або менше і, більш переважно, від 5 мкм до 1 мкм, порошок сам по собі містить або тільки активний інгредієнт, або розведений одним або більшою кількістю фізіологічно прийнятних носіїв, таких як лактоза. Порошок для вдмухування тому зручно зберігати в капсулі, що містить, наприклад, 1 - 50мг активного інгредієнта для застосування в турбоінгаляторному пристрої, такому як використовуваний для вдування відомого агента - хромоглікату натрію.

Композиції для введення за допомогою інгаляції можуть бути у формі загальновідомих герметизованих аерозолей пристосованих для вивільнення активного інгредієнта або аерозолі, що містить тонкозмелені тверді або рідкі крапельки. Можуть бути використані загальновідомі аерозольні пропеланти, такі як леткі фторовані вуглеводні або вуглеводні і пристрій аерозолі легко вивільняє визначену кількість активного інгредієнта. Для додаткової інформації з Рецептур читач відсилається до [Глави 25.2 у Томі 5 Комплексної медичної хімії (Comprehensive Medicinal Chemistry) (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990].

Кількість активного інгредієнта, що поєднується з одним або більшою кількістю наповнювачів з утворенням одиначної дозованої форми обов'язково буде змінюватися в залежності від особи, що піддається лікуванню, і особливості шляху введення. Наприклад, рецептура призначена для перорального введення людям звичайно буде містити, наприклад, від 0,5мг до 2г активної сполуки поєднаної з прийнятною і підходящою кількістю наповнювачів, вміст яких змінюється від приблизно 5 до приблизно 98 вагових відсотків від загальної ваги композиції. Дозовані одиначні форми будуть взагалі містити від приблизно 1мг до приблизно 500мг активного інгредієнта. Для додаткової інформації по Шляхам введення і режимам дозування читач відсилається до [Глави 25.3 у Томі 5 Комплексної медичної хімії (Comprehensive Medicinal Chemistry) (Corwin

Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990].

Розміри дози для терапевтичних або профілактичних цілей сполуки формули (I), формули (IA) або формули (IB) природно змінюються відповідно до природи і складності стану, віку і статі тварини або пацієнта і шляху введення, відповідно до добре відомих принципів медицини. Як згадано вище, сполуки формули (I), формули (IB) або формули (IA) корисні при лікуванні захворювань або медичних станів, що є такими або є частиною дії ауроракинази-A, а також є такими або є частиною дії ауроракинази-B.

При використанні сполуки формули (I), формули (IA) або формули (IB) для терапевтичних або профілактичних цілей звичайно вводяться так, що добова загальноприйнята доза знаходиться в інтервалі від, наприклад, 0,5мг до 75мг на кг маси тіла, але може бути необхідним інтервал 0,1мг-75мг, з огляду на, якщо необхідно, розділені дози. Узагалі менші дози будуть вводиться, коли використовується парентеральний шлях. Таким чином, наприклад, для внутрішньовенного введення, буде використовуватися доза в інтервалі, наприклад, 0,5мг-30мг на кг маси тіла, але може знадобитися інтервал 0,1мг-25мг. Таким чином, для введення за допомогою інгаляції, буде використовуватися доза в інтервалі від, наприклад, 0,5мг до 25мг на кг маси тіла.

Наступний аспект винаходу включає сполуку формули (I), формули (IA) або формули (IB), як визначено вище, або її фармацевтично прийнятну сіль або естер, що гідролізує *in vivo*, для застосування при одержанні медикаменту для лікування проліферативних захворювань. Переважними сполуками формули (I), формули (IA) або формули (IB) для цих цілей є сполуки описані вище. У добавок до їх застосування в терапевтичній медицині, сполука формули (I) або формули (IA) і її фармацевтично прийнятна сіль також корисна як фармакологічний інструмент для дослідження і стандартизації *in vitro* і *in vivo* систем тестування для оцінки дії інгібіторів активності клітинного циклу у лабораторних тварин, таких як кішки, собаки, кролики, миші, пацюки і миші, як частина досліджень нових терапевтичних агентів.

Термін лікування визначений тут раніше може бути використаний у відношенні індивідуальної терапії або може включати, на додаток до сполуки винаходу, звичайне хірургічне втручання або радіотерапію або хіміотерапію. Така хіміотерапія може включати одну або більшу кількість наступних категорій протираккових агентів: -

(i) антипроліферативні/антинеопластичні лікарські засоби і їх комбінації, використовувані в медичній онкології, такі як алкілувальні агенти (наприклад, цисплатин, карбоклатин, циклофосфамід, азотистий іприт, мелфалан, хлорамбуцил, бусульфат і нітрозосечовини); антиметаболіти (наприклад, антифолати, такі як фторпіримідини подібні 5-фторурацилу і тегафуру, ралтитрексед, метотрексат, цитозин, арабінозид і гідроксисечовина; антипухлинні антибіотики (наприклад, антрацикліни аналогічні адриаміцину, блеоміцину, доксорубіцину, дауноміцину,

епірубіцину, ідарубіцину, мітоміцину-С, дактиномицину і мітраміцину); антимітотичні агенти (наприклад, алкалоїди вседажива аналогічні вінкристину, вінбластину, віндезину і вінорелбіну і таксоїди подібні таксолу і таксотеру); і інгібітори топоізомерази (наприклад, епіподофілотоксини аналогічні етопозиду і теніпозиду, амсакрин, топотекан і камптеотекін);

(ii) цитостатичні агенти, такі як антиестрогени (наприклад, тамоксифен, тореміфен, ралоксифен, дролоксифен і йодоксифен), антиандрогени (наприклад, бікалутамід, флутамід, нилутамід і ципротеронацетат), антагоністи LHRH або агоністи LHRH (лютеїнізуючий релізінг гормон) (наприклад, гозерелін, леупрорелін і бусерелін), прогестогени (наприклад, мегестролацетат), інгібітори ароматази (наприклад, анастрозол, летрозол, воразол і ексместан) і інгібітори 5 α -редуктази, такі як фінастерид;

(iii) Агенти, що інгібують інвазію клітин рака (наприклад, інгібітори металопротеїнази, подібні маримастату, і інгібітори функції рецептора активатора плазміногену урокінази);

(iv) інгібітори функції фактора росту, наприклад, такі інгібітори включають антитіла фактора росту, антитіла рецептора фактора росту (наприклад, антитіло анти-егбб2 трастузумаб [Herceptin™] і антитіло anti-erbб1 цетуксимаб [C225]), інгібітори фарнезилтрансферази, інгібітори тірозинкінази і інгібітори серин-треонінкінази, наприклад, інгібітори родини епідермального фактора росту (наприклад, родина інгібіторів тирозинкінази РЕФР, такі як N-(3-хлор-4-фторфеніл)-7-метокси-6-(3-морфолінопропокси)хіназолін-4-амін (гефітініб, AZD1839), N-(3-етинілфеніл)-6,7-біс(2-метоксиетокси)хіназолін-4-амін (ерлотиніб, OSI-774) і 6-акриламід-N-(3-хлор-4-фторфеніл)-7-(3-морфолінопропокси)хіназолін-4-амін (CI 1033)), наприклад інгібітори родини тромбоцитарного фактора росту і, наприклад, інгібітори родини гепатоцитного фактора росту;

(v) антиангіогенні агенти, такі як агенти, що інгібують дію васкулярно ендотеліального фактора росту, (наприклад, антитіло антиваскулярний фактор росту ендотеліальних клітин - бевацизумаб [Avastin™], сполуки описані [в Міжнародній заявці на патент WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 і WO 98/13354]) і сполуки, що діють по інших механізмах (наприклад, ліномід, інгібітори функції інтегрину $\alpha v \beta 3$ і ангіостатин);

(vi) агенти що руйнують васкулярну систему, такі як Комбретастатин А4 і сполуки описані [в Міжнародних заявках на патенти WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 і WO 02/08213];

(vii) антисмислова терапія, наприклад, що спрямована на цілі приведені вище, такі як ISIS 2503, антисмислова анти-ras;

(viii) підходи генної терапії, включаючи, наприклад, підходи по заміні аберантних генів, таких як аберантний p53 або аберантний BRCA1 або BRCA2, GDEPT (пролікарська терапія спрямована на ген ферменту) підходи, такі в яких використовується цитозиндеаміназа,

тимідинкіназа або фермент бактеріальної нітроредуктази і підходи спрямовані на підвищення толерантності пацієнта до хіміотерапії або радіотерапії, такі як генна терапія множинної лікарської стійкості; і

(ix) імунотерапевтичні підходи, включаючи, наприклад, ex-vivo і in-vivo підходи підвищення імуногенності пухлинних клітин пацієнта, такі як трансфекція цитокінами, такими як інтерлейкін 2, інтерлейкін 4 або гранулоцитарно-макрофагально колонієстимулюваний фактор, підходи спрямовані на зменшення анергії Т-клітин, підходи що використовують трансфіковані імунні клітини, такі як цитокінтрансфіковані дендритні клітини, підходи що використовують цитокінтрансфіковані лінії пухлинних клітин і підходи що використовують анти-ідіотипічні антитіла. Таке об'єднане лікування може бути проведене шляхом одночасного, послідовного або окремого введення індивідуальних компонентів лікування. Такі комбінації продуктів використовують сполуки цього винаходу в дозах описаних тут раніше і інший фармацевтично активний агент у межах його схваленого інтервалу доз.

Як вказано тут раніше, сполуки винаходу інгібують активність серин-треонінкінази - ауроракінази і, зокрема, ауроракінази-А і/або ауроракінази-В і в такий спосіб інгібують клітинний цикл і клітинну проліферацію. Ці властивості можна оцінити, наприклад, використовуючи один або більшу кількість методик приведених нижче:

(a) In Vitro тест інгібування ауроракінази-А

Ця дослідження визначає здатність тестуємої сполуки інгібувати активність серин-треонінкінази. ДНК, що кодує Аурора-А, можна одержати шляхом повного синтезу гена або шляхом клонування. Цю ДНК можна потім експресувати у придатній експресійній системі для одержання поліпептиду з активністю серин-треонінкінази. У випадку Аурора-А, кодувальну послідовність виділяли з кДНК за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) і клонували в Bam1 і Not1 рестрикційні сайти ендонуклеази бациловірусного експресійного вектора pFastBac HTc (GibcoBRL/Life technologies). 5' ПЛР праймер містив послідовність розпізнавання для рестрикційної ендонуклеази Bat1 стосовно 5' кодуєчої послідовності Аурора-А. Це дозволило вставити ген Аурора-А у рамку з 6 гістидиновими залишками, спейсерною ділянкою і сайтом для розщеплення протеазою rTEV, що кодується pFastBac HTc вектором. 3' ПЛР праймер заміняли стоп-кодомом Аурора-А з додатковою кодувальною послідовністю, яка знаходилась після стоп-кодона і послідовністю розпізнавання для рестрикційної ендонуклеази Not1. Ця додаткова кодувальна послідовність (5TAC CCA TAC GAT GTT CCA GAT TAC GCT TCT TAA 3') кодує поліпептидну послідовність YPYDVPDYAS. Ця послідовність, що має походження від білка гемагглютиніну грипу, часто використовується як послідовність для маркування епітопу, що може бути ідентифікована при використанні специфічних моноклональних антитіл. Рекомбінантний вектор pFastBac, у такий спосіб кодує N-термінальні 6 його мітками, С

термінальний епітоп гемаглютинину грипу, мічений протеїн Аурора-А. Деталі способу зборки рекомбінантних молекул ДНК можна знайти в стандартних текстах, [наприклад, Самбру і ін. (Sambrook et al.) 1989, Molecular Cloning-A Laboratory Manual, 2nd Edition, Cold Spring Harbor Laboratory press і Аусубел і ін. (Ausubel et al.) 1999, Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley and Sons Inc].

Продуктування рекомбінантного вірусу можна провести згідно з наступним протоколом від виробника GibcoBRL. Коротко, рFastBac-1 вектор, що несе ген Аурора-А трансформували в клітини *E. coli* DH10Bac, що містять геном бациловірусу (бакмідна ДНК) і шляхом транспозиції в клітинах ділянки вектора рFastBac, що містить ген стійкості до гентаміцину і ген Аурора-А, що включає промотор полігидрину бациловірусу, транспонували безпосередньо в бакмідну ДНК. Шляхом селекції на гентаміцин, канаміцин, тетрациклін і X-gal, отримані білі колонії містили рекомбінантну бакмідну ДНК, що кодує Аурора-А. Бакмідну ДНК екстрагували з культури маленького розміру декількох BH10Bac білих колоній і трансфікували в клітини *Spodoptera frugiperda* Sf21, що ростуть у TC100 середовищі (GibcoBRL), що містить 10% сироватки використовуючи реагент CellFECTIN (GibcoBRL) дотримуючись інструкцій виробника. Частки вірусу збирали шляхом відбору в культуральному середовищі через 72 години після трансфікування. 0,5мл середовища використовували для інфікування 100мл суспензії культури Sf21s, що містить 1×10^7 клітин/мл. Середовище культури клітин збирали через 48 годин після інфікування і титр вірусу визначали, використовуючи стандартну методику утворення бляшок. Вірус використовували для інфікування Sf9 і "High 5" клітин при кратності інфікування (MOI) 3 для виявлення експресії рекомбінантного протеїну Аурора-А.

Для об'ємного експресування активності ауроракінази-А, Sf21 клітини комахи вирощували при 28°C у TC100 середовищі доповненому 10% сироватки ембріона теляти (Viralex) і 0,2% F68 Плуронік (Sigma) на катковому стенді Віатон (Wheaton) при 306/хв. Коли щільність клітин піднімалась до $1,2 \times 10^6$ клітин мл^{-1} , їх інфікували рекомбінантним вірусом Аурора-А вільним від тромбоциту з кратністю інфікування 1 і відокремлювали через 48 годин. Усі наступні стадії очищення проводили при 4°C. Заморожені залишки клітин комахи, що містили загалом $2,0 \times 10^8$ клітин, розморожували і розвели буфером лізису (25mM HEPES (N-[2-гідроксиетил]піперазин-N'-[2-етансульфонова кислота]) pH7,4 при 4°C, 100mM KCl, 25mM Na, 1mM Na_3VO_4 , 1mM PMSF (фенілметилсульфонілфторид), 2mM 2-меркаптоетанол, 2mM імідазол, 1мкг/мл апротинін, 1мкг/мл пепстатин, 1мкг/мл леупептин), використовуючи 1,0мл з 3×10^7 клітин. Лізис проводили використовуючи даунсгомогенізатор, після чого лізат центрифугували при 41000g протягом 35 хвилин. Аспіраційну надосадкову

рідину накачували в хроматографічну колонку діаметром 5мм, що містила 500мкл Ni NTA (нітрило-три-оцтова кислота) агарозу (Qiagen, продукт №30250), що калібрували в буфері лізису. Базовий рівень УФ абсорбції для елюенту збільшувався після промивання колонки 12мл буфера лізису з наступним промиванням 7мл буфера (25mM HEPES pH7,4 при 4°C, 100mM KCl, 20mM імідазол, 2mM 2-меркаптоетанол). Зв'язаний протеїн Аурора-А елюювали з колонки використовуючи буфер (25mM HEPES pH7,4 при 4°C, 100mM KCl, 400mM імідазол, 2mM 2-меркаптоетанол). Збирали фракцію елюювання (2,5мл) з відповідним піком УФ абсорбції. Фракцію елюювання, що містила активну кіназу Аурора-А, повністю діалізували проти буфера діалізу (25mM HEPES pH7,4 при 4°C, 45% гліцерин (об/об), 100mM KCl, 0,25% Нонідет P40 (об/об), 1mM дитіотреїтол).

Кожну нову партію ферменту Аурора-А титрували в дослідженні шляхом розведення розріджувачем ферменту (25mM Tris-HCl pH7,5, 12,5mM KCl, 0,6mM DTT). Для типової партії, готовий фермент розводили 1 до 666 розріджувачем ферменту & 20мкл розведеного ферменту використовували для кожної лунки дослідження. Тестовані сполуки (10mM у диметилсульфоксиді (DMCO) розводили водою & 10мкл розведеної сполуки переносили в лунки в планшетах для дослідження. "Загальна" & "порожня" контрольні лунки містили 2,5% DMCO замість сполуки. Двадцять мікролітрів свіжерозведеного ферменту додавали до всіх лунок, не зважаючи на "порожні" лунки. Двадцять мікролітрів розведеного ферменту додавали до "порожніх" лунок. Двадцять мікролітрів реакційної суміші (25mM Tris-HCl, 78,4mM KCl, 2,5mM Na, 0,6mM дитіотреїтол, 6,25mM MnCl_2 , 6,25mM АТФ, 7,5мкМ субстрату пептиду [біотин-LRRWSLGLRRWSLGLRRWSLGLRRWSLGL]), що містив 0,2мк Ci [γ - ^{33}P] АТФ (Amersham Pharmacia, специфічна активність >2500Ci/ммоль) потім додавали до всіх лунок, що тестуються, для початку реакції. Планшети інкубували при кімнатній температурі протягом 60 хвилин. Для зупинки реакції до всіх лунок додавали 100мкл 20% об/об ортофосфорної кислоти. Субстрат пептиду поглинали на позитивно заряджений нітроцелюлозний фільтрувальний коврик P30 (Whatman) використовуючи збирач для 96-лункового планшета (TomTek) & потім досліджували на включення ^{33}P використовуючи планшетний Бета-лічильник. "Порожній" (немає ферменту) і "загальний" (немає сполуки) контрольні значення використовували для визначення ступеня розведення тестуємої сполуки, при якому спостерігається 50% інгібування активності ферменту.

У цьому тесті, сполуки винаходу дають 50% інгібування активності ферменту в концентраціях від 0,0001мкМ до 1,5мкМ і, зокрема, сполука 8 у Таблиці 3 дає 50% інгібування активності ферменту при концентрації 0,01мкМ і сполука в Таблиці 3 дає 50% інгібування активності ферменту при концентрації 0,001мкМ.

(б) In Vitro тест інгібування ауроракінази-В

Це дослідження визначає здатність тестуємої сполуки інгібувати активність серин-треонінкінази. ДНК, що кодує Аурора-В, можна одержати шляхом повного синтезу гена або шляхом клонування. Цю ДНК можна потім експресувати у придатну експресійну систему для одержання поліпептиду з активністю серин-треонінкінази. У випадку Аурора-В, кодувальну послідовність виділяли з кДНК за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) і клонували в rFastBac систему за допомогою способу описаного вище для Аурора-А (тобто безпосередньо експресуючи 6-гістидин мічений протеїн Аурора-В).

Для об'ємного експресування активності ауроракінази-В, Sf21 клітини комахи вирощували при 28°C у TC100 середовищі доповненому 10% сироватки ембріона теляти (Viralex) і 0,2% F68 Плуронік (Sigma) на катковому стенді Віатон (Wheaton) при 300/хв. Коли щільність клітин піднімалась до $1,2 \times 10^6$ клітин мл^{-1} , їх інфікували рекомбінантним вірусом Аурора-В вільним від тромбоциту з кратністю інфікування 1 і відокремлювали через 48 годин. Усі наступні стадії очищення проводили при 4°C. Заморожені осадки клітин комахи, що містили загалом $2,0 \times 10^8$ клітин, розморожували і розводили буфером лізису (50мМ HEPES (N-[2-гідроксиетил]піперазин-N'-[2-етансульфонова кислота]) pH7,4 при 4°C, 1мМ Na_3VO_4 , 1мМ PMSF (фенілметилсульфонілфторид), 1мМ дитіотреїтол, 1мкг/мл апротинін, 1мкг/мл пепстатин, 1мкг/мол леупептин), використовуючи 1,0мл з 2×10^7 клітин. Лізис проводили використовуючи гомогенізатор із сонікацією, після чого лізат центрифугували при 41000g протягом 35 хвилин. Аспіраційну надосадкову рідину накачували в хроматографічну колонку діаметром 5мм, що містить 500мл CM сефарози Fast Flow (Amersham Pharmacia Biotech), що калібрували в буфері лізису. Базовий рівень УФ абсорбції для елюенту збільшувався після промивання колонки 12мл буфера лізису з наступним промиванням 7мл буфера (50мМ HEPES pH7,4 при 4°C, 1мМ дитіотреїтол). Зв'язаний протеїн Аурора-В елюювали з колонки використовуючи градієнт буфера елюювання (50мМ HEPES pH7,4 при 4°C, 0,6мМ NaCl, 1мМ дитіотреїтол, починаючи прогін з 0% буфера елюювання до 100% буфера елюювання за 15 хвилин при швидкості потоку 0,5мл/хв.). Збирали фракції елюювання (1,0мл) з відповідним піком УФ абсорбції. Фракції елюювання повністю діалізували проти буфера діалізу (25мМ HEPES pH7,4 при 4°C, 45% гліцерин (об/об), 100мМ KCl, 0,05% (об/об) IGEPAL CA630 (Sigma Aldrich), 1мМ дитіотреїтол). Діалізовані фракції досліджували на активність ауроракінази-В.

Кожну нову партію ферменту Аурора-В титрували в дослідженні шляхом розведення розріджувачем ферменту (25мМ Tris-HCl pH7,5, 12,5мМ KCl, 0,6мМ DTT). Для типової партії, готовий фермент розводили 1 до 40 розріджувачем ферменту & 20мкл розведеного ферменту використовували для кожної лунки дослідження. Тестуємі сполуки (10мМ у

диметилсульфоксиді (ДМСО) розводили водою & 10мкл розведеної сполуки переносили в лунки в планшетах для дослідження. "Загальна" & "порожня" контрольні лунки містили 2,5% ДМСО замість сполуки. Двадцять мікролітрів свіжерозведеного ферменту додавали до всіх лунок, не зважаючи на "порожні" лунки. Двадцять мікролітрів розведеного ферменту додавали до "порожніх" лунок. Двадцять мікролітрів реакційної суміші (25мМ Tris-HCl, 78,4мМ KCl, 2,5мМ Na, 0,6мМ дитіотреїтол, 6,25мМ MnCl_2 , 37,5мМ АТФ, 25мкМ субстрати пептиду [біотин-LRRWSLGLRRWSLGLRRWSLGLRRWSLGL]), що містив 0,2мкCi [γ - ^{33}P] АТФ (Amersham Pharmacia, специфічна активність > 2500 Ci/ммоль) потім додавали до всіх тестуємих лунок для початку реакції. Планшети інкубували при кімнатній температурі протягом 60 хвилин. Для зупинки реакції до всіх лунок додавали 100мкл 20% об/об ортофосфорної кислоти. Субстрат пептиду поглинали на позитивно заряджений нітроцелюлозний фільтрувальний коврик P30 (Whatman) використовуючи збирач для 96-лункового планшета (TomTek) & потім досліджували на включення ^{33}P використовуючи планшетний Бета-лічильник. "Порожній" (немає ферменту) і "загальний" (немає сполуки) контрольні значення використовували для визначення ступеня розведення тестуємої сполуки, при якому спостерігається 50% інгібування активності ферменту.

(в) In Vitro дослідження проліферації клітин

Це і інші дослідження можуть бути використані для визначення здатності тестуємої сполуки інгібувати ріст ліній клітин ссавця, що прилипають, наприклад, лінії клітин пухлини людини SW620 (ATCC CCL-227). Це дослідження визначає здатність тестуємої сполуки інгібувати включення аналога тимідину, 5'-бром-2'-деоксиурідину (Brd), у клітинну ДНК. SW620 або інші клітини, що прилипають, типово вносять у кількості 1×10^5 клітин на лунку в середовищі L-15 (GIBCO) плюс 5% сироватки ембріона теляти, 1% L-глутаміну (100 мкл/лунку) у 96 лунковій культурі тканини оброблених 96 лункових планшетів (Costar) і залишати для прилипання на ніч. Наступного дня в клітини вводили сполуки (розводили 10мМ готовий у ДМСО використовуючи L-15 (з 5% CET, 1% L-глутамін). У кожен планшет включали неопрацьовані контрольні лунки і лунки, що містять сполуки, що як відомо дає 100% інгібування включення Brd. Через 48 годин у присутності/відсутності тестуємої сполуки визначали здатність клітин включати Brd протягом 2 годин періоду маркування використовуючи набір Boehringer (Roche) Cell Proliferation Brd ELISA (номер у каталозі 1 647 229), відповідно до інструкцій виробника. Коротко, 15мкл Brd маркувального реагенту (розводили 1:100 у середовищі - L-15, 5% CET, 1% L-глутамін) додавали до кожної лунки і планшет повертали у вологу атмосферу (+5% CO_2) 37°C інкубатора на 2 години. Через 2 години маркувальний реагент видаляли шляхом декантування і вибивали планшет на паперовий рушник. Додавали розчин

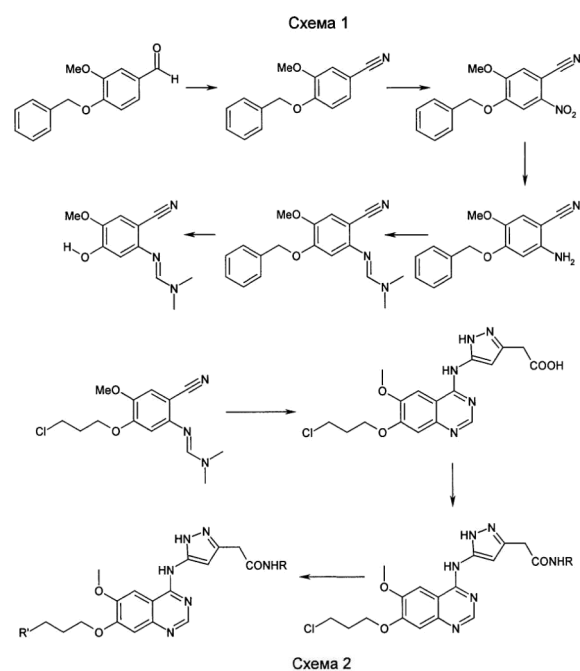
FixDenat (50мкл у кожну лунку) і планшети інкубували при кімнатній температурі протягом 45 хвилин при збовтуванні. FixDenat розчин видаляли шляхом декантування і вибивали планшет на паперовий рушник. Планшет потім промивали один раз саліном забуференим фосфатом (СЗФ) і додавали 100мкл/лунку розчину антитіла анти-BrdU-POD (розведеного 1:100 у буфері розведення антитіла). Планшет потім інкубували при кімнатній температурі при збовтуванні протягом 90хв. Не зв'язане антитіло анти-BrdU-POD видаляли шляхом декантування і промивали планшет 4 рази СЕТ перед сухим маркуванням. Додавали розчин ТМБ субстрату (100мкл/лунка) і інкубували протягом приблизно 10 хвилин при кімнатній температурі при збовтуванні до видимої зміни кольору. Визначали оптичну щільність лунок при довжині хвилі 690nm використовуючи зчитувальний пристрій для планшетів Titertek Multiscan. Значення з оброблених сполуками, неопрацьованих і 100% інгібованих контрольних лунок використовували для визначення діапазону розведення тестуємої сполуки, що дає 50% інгібування включення Brd. Сполуки винаходу активні при концентраціях від 0,001мкМ до 10мкМ у цьому тесті і, зокрема, сполука 8 у Таблиці 3 активна при концентрації 0,086мкМ і сполука 13 у Таблиці 3 активна при концентрації 0,079мкМ.

(r) In Vitro аналіз клітинного циклу

Це дослідження визначає здатність тестуємої сполуки затримувати клітини на специфічних фазах клітинного циклу. Маса різних ліній клітин ссавців може бути використана в цьому дослідженні і SW620 клітини включені сюди як приклад. SW620 клітини висівали 7×10^5 клітин на T25 колбу (Costar) у 5мл L-15 (5% СЕТ, 1% L-глутамін). Колби потім інкубували протягом ночі у вологому 37°C інкубаторі з 5% CO₂. Наступного дня, у колбу додавали 5мкл L-15 (5% СЕТ, 1% L-глутамін), переносили підходящу концентрацію тестуємої сполуки розчиненої в ДМСО. Також включали контрольні зразки без сполуки (0,5% ДМСО). Клітини інкубували протягом визначеного часу (24 години) із сполуками. Після цього часу середовище видаляли з клітин і їх промивали 5мл попередньо нагрітого (37°C) стерильного PBSA, потім виділяли з колби за допомогою нетривалого інкубування з трипсином і наступного ресуспендування в 5мл 1% бичачого сироваткового альбуміну (BSA, Sigma-Aldrich Co.) у стерильному PBSA. Зразки потім центрифугували при 2200об/хв. протягом 10хв. Надосадкову рідину видаляли залишаючи 200мкл розчину PBS/BSA. Залишок ресуспендували в цих 200мкл розчину шляхом пипетування 10 разів з утворенням єдиної клітинної суспензії. Один мл охолодженого льодом 80% етанолу повільно додавали до кожної суспензії клітин і зразки зберігали при -20°C протягом ночі або до необхідного маркування. Клітини осаджували центрифугуванням, етанол видаляли і осад ресуспендували в 200мкл PBS, що містив 100мкг/мл РНКазі (Sigma Aldrich) & 10мкг/мл йодиду пропідію (Sigma Aldrich). Суспензії клітин інкубували при 37°C протягом 30хв., і потім додавали 200мкл PBS і зразки

зберігали в темноті при 4°C протягом ночі. Кожен зразок потім упорскували 10 разів використовуючи голку 21-розміру. Зразки потім переносили в LPS пробірки і аналізували на вміст ДНК у клітинах за допомогою Флуоресцентного сортування активованих клітин (FACS) використовуючи потоковий цитометр FACScan (Becton Dickinson). Типово, проводили 30000 зйомок і знімали результати використовуючи програмне забезпечення CellQuest v1.1 (Verity Software). Розраховували розподіл клітинного циклу популяції використовуючи програмне забезпечення Modfit (Verity Software) і виражали у відсотку клітин з 2N (G0/G1), 2N-4N (S фаза) і з 4N (G2/M) вмістом ДНК.

Наступна Схема ілюструє загальний спосіб одержання сполук представленого винаходу.



Винахід зараз буде ілюструватися наступними необмежуваними прикладами, в яких стандартні методики відомі середньому фахівцеві в галузі хімії і методики аналогічні описаним у цих прикладах можуть бути використані, коли прийнятно, і в яких, якщо не вказано інше:

(i) випарювання проводили за допомогою випарювання на роторі у вакуумі і обробку проводили після видалення твердих речовин, що залишилися, таких як висушувальні агенти, шляхом фільтрування;

(ii) операції проводили при кімнатній температурі, типово в інтервалі 18-25°C і на повітрі якщо не вказано, або якщо середній фахівець не інакше проводив би це в атмосфері інертного газу, такого як аргон;

(iii) колонкову хроматографію (за допомогою флеш методики) і рідинну хроматографію середнього тиску (РХСТ) проводили на силікагелі Merck Kieselgel (Art. 9385);

(iv) виходи приведені тільки для ілюстрації і не обов'язково досягають максимуму;

(v) структури кінцевих продуктів формули (I) підтверджували за допомогою ядерного (звичайно протонного) магнітного резонансу (ЯМР) і масспектрометрії; значення хімічних зсувів протонного магнітного резонансу вимірювали в дейтерованому д и мети л сульфоксид і (ДМСО сіє) (якщо не вказано інше) на шкалі дельта (м.ч. відносно тетраметилсилану) використовуючи один з наступних чотирьох приладів:

- спектрометр Varian Gemini 2000 працюючий з напругою поля 300МГц

- спектрометр Bruker DPX300 працюючий з напругою поля 300МГц

- спектрометр JEOL EX 400 працюючий з напругою поля 400МГц

- спектрометр Bruker Avance 500 працюючий з напругою поля 500МГц. Форму піків показували в такий спосіб: с, синглет; д, дублет; дд, дублет дублетів; т, триплет; к, квартет; кв, квінтет; м, мультіплет; ш с, широкий синглет;

(vi) робототехнічний синтез проводили використовуючи робот Zymate XP, з додаванням розчину через Zymate Master Laboratory Station і перемішуванні Stem RS5000 Reacto-Station при 25°C;

(vii) обробку і очищення реакційних сумішей з робототехнічного синтезу проводили в такий спосіб: випарювання проводили у вакуумі використовуючи Genevac HT 4; колонкову хроматографію проводили використовуючи систему Anachem Sympur MPLC на силікагелі використовуючи колонки з діаметром 27мм наповнених силікагелем Merck (60мм, 25г); структури кінцевих продуктів підтверджували за допомогою РХМС на мікромас системі Waters 2890/ZMD використовуючи наступні умови і посилаючись на час утримання (ЧУ) у хвилинах:

Колонка: Waters symmetry C18 3,5мм
4,6×50мм
Розчинник А: H₂O
Розчинник В: CH₃CN
Розчинник С: MeOH+5% HCOOH
Швидкість потоку: 2,5мл/хв.
Час прогону: 5 хвилин з 4,5 хвилинами градієнта 0-100% С
Довжина хвилі: 254нм, смуга пропускання 10нм
Масдетектор: ZMD мікромас
Ін'єкуємий об'єм: 0,005мл

(viii) Аналітичну РХМС для сполук, що одержували не за допомогою робототехнічного синтезу проводили на Waters Alliance HT системі використовуючи наступні умови і посилаючись на час утримання (ЧУ) у хвилинах:

Колонка: 2,0мм×5см Phenomenex Max-RP
80А
Розчинник А: Вода
Розчинник В: Ацетонітрил
Розчинник С: Метанол/1% мурашина кислота або вода/1% мурашина кислота
Швидкість потоку: 1,1мл/хв.
Час прогону: 5 хвилин з 4,5 хвилинами градієнта 0-95% В+ константа 5% розчинник С
Довжина хвилі: 254нм, смуга пропускання 10нм
Ін'єкуємий об'єм: 0,005мл
Масдетектор: Мікромас ZMD

(ix) Препаративну високоефективну рідинну хроматографію (ВЕРХ) проводили на - приладі препаративної РХМС Waters, з часом утримання (ЧУ) вимірюваним у хвилинах:

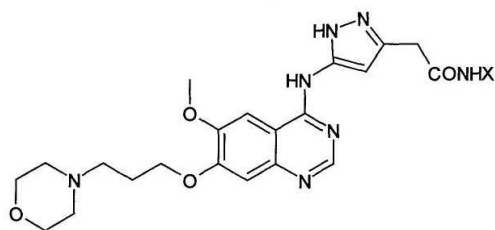
Колонка: β-основний Нупергіл (21×100мм) 5мм
Розчинник А: Вода/0,1 % карбонат амонію
Розчинник В: Ацетонітрил
Швидкість потоку: 25мл/хв.
Час прогону: 10 хвилин з 7,5 хвилинами градієнта 0-100% В
Довжина хвилі: 254нм, смуга пропускання 10нм
Ін'єкуємий об'єм: 1-1,5мл
Масдетектор: Мікромас ZMD

- приладі препаративної РХМС Gilson, з часом утримання (ЧУ) вимірюваним у хвилинах:

Колонка: 21мм×15см Phenomenex Luna2 C18
Розчинник А: вода +0,1% трифтороцтова кислота,
Розчинник В: Ацетонітрил +0,1% трифтороцтова кислота
Швидкість потоку: 21мл/хв.
Час прогону: 20 хвилин з різними 10 хвилинними градієнтами 35-100% В
Довжина хвилі: 254нм, смуга пропускання 10нм
Ін'єкуємий об'єм: 0,1-4,0мл

(x) проміжні сполуки характеризували не повністю і чистоту оцінювали за допомогою тонкошарової хроматографії (ТШХ), ВЕРХ, інфрачервоної (ІЧ), МС або ЯМР спектроскопії.

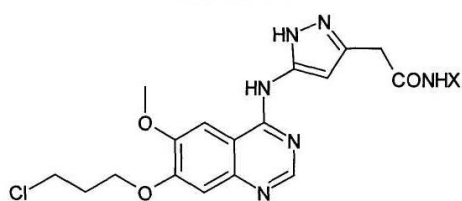
ТАБЛИЦЯ 1



(XVII)

Сполука	X
1	феніл
2	3-фторфеніл

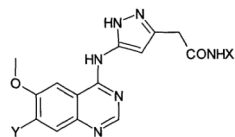
ТАБЛИЦЯ 2



(XVIII)

Сполука	X
3	3-фторфеніл
4	3,5-дифторфеніл
5	2,3-дифторфеніл
6	3-хлорфеніл

ТАБЛИЦЯ 3



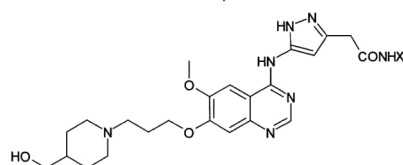
(XIX)

Сполука	X	Y
7	3-фторфеніл	3-[етил(2-гідроксиетил)аміно]пропокси
8	3-фторфеніл	3-[(2S)-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл]пропокси
9	3-фторфеніл	3-піперидин-1-ілпропокси
10	3-фторфеніл	3-піролідін-1-ілпропокси
11	3-фторфеніл	3-[(2-гідроксиетил)аміно]пропокси
12	3-фторфеніл	3-[(2-гідрокси-1,1-диметилетил)аміно]пропокси
13	3-фторфеніл	3-[(2-гідроксиетил)(метил)аміно]пропокси
14	3-фторфеніл	3-[[1-(гідроксиметил)-2-метилпропіл]аміно]пропокси
15	3-фторфеніл	3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропокси
16	3-фторфеніл	3-[(2-гідрокси-1-метилетил)аміно]пропокси
17	3-фторфеніл	3-[(4-гідроксибутил)аміно]пропокси
18	3-фторфеніл	3-(4-гідроксипіперидин-1-іл)пропокси
19	3-фторфеніл	3-[2-(2-гідроксиетил)піперидин-1-іл]пропокси
20	3-фторфеніл	3-[4-(2-гідроксиетил)піперазин-1-іл]пропокси
21	3-фторфеніл	3-[4-(2-гідроксиетил)піперидин-1-іл]пропокси
22	3-фторфеніл	3-(3-гідроксипіперидин-1-іл)пропокси
23	3-фторфеніл	3-[(2-гідроксибутил)аміно]пропокси
24	3-фторфеніл	3-[4-(гідроксиметил)піперидин-1-іл]пропокси
25	3-фторфеніл	3-[(3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)аміно]пропокси
26	3-фторфеніл	3-[[1-(гідроксиметил)циклопентил]аміно]пропокси
27	3-фторфеніл	3-[(2R)-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл]пропокси
28	3-фторфеніл	3-[(2S)-2-(гідроксипропіл)аміно]пропокси
29	3-фторфеніл	3-[(2R)-2-гідроксипропіл]аміно]пропокси
30	3-фторфеніл	3-[(3S)-3-гідроксипіролідін-1-іл]пропокси

31	3-фторфеніл	3-[(3R)-3-гідроксипіролідін-1-іл]пропокси
32	3-фторфеніл	3-[(2-фторетил)(2-гідроксиетил)аміно]пропокси
33	3-фторфеніл	2-[1-(2-гідроксиетил)піперидин-4-іл]етокси
34	3-фторфеніл	3-[(2-гідроксиетил)(пропіл)аміно]пропокси
35	3-фторфеніл	3-[(2-гідроксиетил)(ізопропіл)аміно]пропокси
36	3-фторфеніл	3-[(2-гідроксиетил)(ізобутил)аміно]пропокси
37	3-фторфеніл	3-[(2,2-диметилпропіл)(2-гідроксиетил)аміно]пропокси
38	3-фторфеніл	3-[аліл(2-гідроксиетил)аміно]пропокси
39	3-фторфеніл	3-[(2-гідроксиетил)(проп-2-ін-1-іл)аміно]пропокси
40	3-фторфеніл	3-циклопропіл(2-гідроксиетил)аміно]пропокси
41	3-фторфеніл	3-[(циклопропілметил)(2-гідроксиетил)аміно]пропокси
42	3-фторфеніл	3-циклобутил(2-гідроксиетил)аміно]пропокси
43	3-фторфеніл	3-циклопентил(2-гідроксиетил)аміно]пропокси
44	3-фторфеніл	3-[(2,2-диметоксиетил)(2-гідроксиетил)аміно]пропокси
45	3-фторфеніл	3-[(2,2-дифторетил)(2-гідроксиетил)аміно]пропокси
46	3-фторфеніл	3-[(2-гідроксиетил)(3,3,3-трифторпропіл)аміно]пропокси
47	3-фторфеніл	3-[(циклобутилметил)(2-гідроксиетил)аміно]пропокси
48	3-фторфеніл	3-[(2-гідроксиетил)(2-метоксиетил)аміно]пропокси
49	3-фторфеніл	3-[(1,3-діоксолан-2-ілметил)(2-гідроксиетил)аміно]пропокси
50	3-фторфеніл	4-хлорбутоксид
51	3-фторфеніл	4-[(2R)-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл]бутоксид
52	3-фторфеніл	4-[(2-гідроксиетил)(ізобутил)аміно]бутоксид
53	3-фторфеніл	(2R)-1-(2-трет-бутоксидетил)піролідін-2-іл]метоксид
54	3-фторфеніл	(2R)-1-(2-гідроксиетил)піролідін-2-іл]метоксид
55	3,5-дифторфеніл	3-піролідін-1-ілпропокси
56	3,5-дифторфеніл	3-[(2-гідроксиетил)аміно]пропокси
57	3,5-дифторфеніл	3-[(2-гідрокси-1,1-диметилетил)аміно]пропокси
58	3,5-дифторфеніл	3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропокси
59	3,5-дифторфеніл	3-[етил(2-гідроксиетил)аміно]пропокси
60	3,5-дифторфеніл	3-[2-(2-гідроксиетил)піперидин-1-іл]пропокси
61	3,5-дифторфеніл	3-[4-(2-гідроксиетил)піперазин-1-іл]пропокси
62	3,5-дифторфеніл	3-[4-(2-гідроксиетил)піперидин-1-іл]пропокси
63	3,5-дифторфеніл	3-(3-гідроксипіперидин-1-іл)пропокси
64	3,5-дифторфеніл	3-[(2-гідроксибутил)аміно]пропокси
65	3,5-дифторфеніл	3-[4-(гідроксиметил)піперидин-1-іл]пропокси
66	3,5-дифторфеніл	3-[(3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)аміно]пропокси
67	3,5-дифторфеніл	3-[(2R)-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл]пропокси
68	3,5-дифторфеніл	3-[(2S)-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл]пропокси
69	3,5-дифторфеніл	3-[(2S)-2-гідроксипропіл]аміно]пропокси
70	3,5-дифторфеніл	3-[(2R)-2-гідроксипропіл]аміно]пропокси
71	3,5-дифторфеніл	3-[(3S)-3-гідроксипіролідін-1-іл]пропокси
72	3,5-дифторфеніл	3-[(3R)-3-гідроксипіролідін-1-іл]пропокси

73	3,5-дифторфеніл	3-[(2-гідроксиетил)(ізобутил)аміно]пропокси
74	3,5-дифторфеніл	3-[(2-гідроксиетил)(пропіл)аміно]пропокси
75	3,5-дифторфеніл	3-[аліл(2-гідроксиетил)аміно]пропокси
76	3,5-дифторфеніл	3-[(2-гідроксиетил)(проп-2-ін-1-іл)аміно]пропокси
77	3,5-дифторфеніл	3-[(2-гідроксиетил)(ізопропіл)аміно]пропокси
78	3,5-дифторфеніл	3-[(2,2-диметилпропіл)(2-гідроксиетил)аміно]пропокси
79	3,5-дифторфеніл	3-[циклобутил(2-гідроксиетил)аміно]пропокси
80	3,5-дифторфеніл	3-[(циклопропілметил)(2-гідроксиетил)аміно]пропокси
81	2,3-дифторфеніл	3-[(2S)-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл]пропокси
82	2,3-дифторфеніл	3-[(2,2-диметилпропіл)(2-гідроксиетил)аміно]пропокси
83	2,3-дифторфеніл	3-[(2-гідроксиетил)(пропіл)аміно]пропокси
84	2,3-дифторфеніл	3-[(2-гідроксиетил)(ізобутил)аміно]пропокси
85	2,3-дифторфеніл	3-[циклобутил(2-гідроксиетил)аміно]пропокси
86	2,3-дифторфеніл	3-[циклопентил(2-гідроксиетил)аміно]пропокси
87	2,3-дифторфеніл	3-[(2R)-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл]пропокси
88	2,3-дифторфеніл	3-[(2-гідроксиетил)(проп-2-ін-1-іл)аміно]пропокси
89	2,3-дифторфеніл	3-[(циклопропілметил)(2-гідроксиетил)аміно]пропокси
90	2,3-дифторфеніл	3-[(циклобутилметил)(2-гідроксиетил)аміно]пропокси
91	2,3-дифторфеніл	3-[(2,2-диметоксипропіл)(2-гідроксиетил)аміно]пропокси
92	2,3-дифторфеніл	3-[4-(2-гідроксиетил)піперидин-1-іл]пропокси
93	2,3-дифторфеніл	3-[4-гідроксипіперидин-1-іл]пропокси
94	2,3-дифторфеніл	3-[4-(2-гідроксиетил)піперазин-1-іл]пропокси
95	2,3-дифторфеніл	3-[(2-гідроксиетил)(2-метоксипропіл)аміно]пропокси
96	2,3-дифторфеніл	3-[аліл(2-гідроксиетил)аміно]пропокси
97	2,3-дифторфеніл	3-[(1,3-діоксолан-2-ілметил)(2-гідроксиетил)аміно]пропокси
98	2,3-дифторфеніл	3-[етил(2-гідроксиетил)аміно]пропокси
99	2,3-дифторфеніл	3-[(2-гідроксиетил)(ізопропіл)аміно]пропокси
100	2,3-дифторфеніл	3-[(2-гідрокси-1,1-диметилетил)аміно]пропокси
101	2,3-дифторфеніл	(2R)-1-(2-гідроксиетил)піролідін-2-іл]метокси
102	3-хлорфеніл	3-[(2S)-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл]пропокси
103	3-хлорфеніл	3-[(2R)-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл]пропокси
104	3-хлорфеніл	3-(3-гідроксипіперидин-1-іл)пропокси
105	3-хлорфеніл	3-[етил(2-гідроксиетил)аміно]пропокси

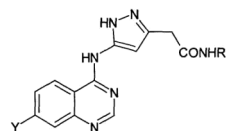
ТАБЛИЦЯ 4



(XX)

Сполука	X	Сполука	X
106	3-метоксифеніл	118	3,5-диметоксифеніл
107	феніл	119	6-(3-піколініл)
108	4-фторфеніл	120	2,3-дифторфеніл
109	3,5-дихлорфеніл	121	2-фтор-3-хлорфеніл
110	2-метокси-5-хлорфеніл	122	2,5-дифторфеніл
111	3-(трифторметил)феніл	123	2-фтор-5-(трифторметил)феніл
112	3-гідроксифеніл	124	3,4-дифторфеніл
113	3-нітрофеніл	125	2,4-дифторфеніл
114	5-індазоліл	126	3-хлор-4-фторфеніл
115	2-фтор-4-бромфеніл	127	2-(дифторметокси)феніл
116	3-хлорфеніл	128	3-ціанфеніл
117	2-фторфеніл	129	3-бромфеніл

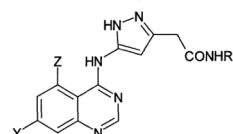
ТАБЛИЦЯ 5



(XXI)

Сполука	R	Y
130	2,3-дифторфеніл	3-[етил(2-гідроксиетил)аміно]пропокси
131	2,3-дифторфеніл	3-[ізопропіл(2-гідроксиетил)аміно]пропокси
132	2,3-дифторфеніл	3-[(2R)-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл]пропокси
133	2,3-дифторфеніл	3-[пропіл(2-гідроксиетил)аміно]пропокси
134	2,3-дифторфеніл	3-[пропаргіл(2-гідроксиетил)аміно]пропокси
135	2,3-дифторфеніл	3-[ізобутил(2-гідроксиетил)аміно]пропокси
136	2,3-дифторфеніл	3-[неопентил(2-гідроксиетил)аміно]пропокси

ТАБЛИЦЯ 6



(XXII)

Сполука	R	Y	Z
137	3-фторфеніл	3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропокси	(1-(2-гідроксиетил)піперидин-4-іл)окси
138	3-фторфеніл	метокси	(1-метилпіперидин-4-іл)окси
139	2,3-дифторфеніл	Метокси	метокси
140	2,3-дифторфеніл	2-метоксиетокси	2-метоксиетокси
141	2,3-дифторфеніл	2-метоксиетокси	ізопропокси
142	3-фторфеніл	2-метоксиетокси	ізопропокси
143	3-фторфеніл	метокси	(1-метилпіперидин-4-іл)окси
144	3-фторфеніл	метокси	метокси
145	3-фторфеніл	2-метоксиетокси	2-метоксиетокси

а) Суміш 4-бензилокси-3-метоксибензальдегіду (157г, 649ммоль), ацетату натрію (106г, 1,29моль), гідрохлориду гідроксиламіну (90г, 1,29моль) і оцтової кислоти (500мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 21 годин. Розчинник випаровували і до

залишку додавали лід/вода (1000мл) з утворенням клейкої твердої речовини. Суміш нейтралізували водним розчином гідроксиду натрію, потім екстрагували дихлорметаном (2×500мл). Органічний розчин промивали 1,0N гідроксидом натрію (100мл), насиченим розчином хлориду натрію (100мл) і потім сушили над сульфатом магнію. Розчинник випарювали у вакуумі, розтирали залишок з гексан:етилацетат (3:1) і збирали тверду речовину фільтруванням з відсмоктуванням одержуючи 4-бензилокси-3-метоксибензонітрил (123г, 80% вихід) як коричневу тверду речовину:

¹H-ЯМР (DMCO d₆): 7,38 (м, 7H), 7,19 (м, 1H), 5,18 (с, 2H), 3,80 (с, 3H):

МС (-ve ECI): 238 (M-H)⁻

б) Оцтову кислоту (17мл) повільно додавали до азотної кислоти (40мл, 440ммоль) при 5°C. Додавали порошок 4-бензилокси-3-метоксибензонітрилу (10г, 42ммоль) і суміш нагрівали при 23°C протягом 10 хвилин. Спостерігалось виділення тепла і температуру контролювали до <30°C використовуючи баню з льодом. Суміш перемішували при 23°C протягом 20 годин потім виливали в лід/вода (1000мл). Після перемішування протягом двох годин збирали жовту тверду речовину фільтруванням з відсмоктуванням, промивали водою і сушили одержуючи 4-бензилокси-3-метокси-6-нітробензонітрил (10,1г, 85% вихід) як жовту тверду речовину:

¹H-ЯМР (DMCO d₆): 7,95 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,40 (м, 5H), 5,30 (с, 2H), 3,95 (с, 3H):

МС (-ve ECI): 283 (M-H)⁻

в) Суміш 4-бензилокси-3-метокси-6-нітробензонітрилу (46г, 162ммоль), бікарбонату натрію (95г, 1,13моль), води (750мл), дихлорметану (550мл) і хлориду тетрабутиламонію (30г, 108ммоль) швидко перемішували при 20°C і порціями додавали дитіоніт натрію (66г, 379ммоль) протягом 2 годин. Суміш перемішували ще 1 годину, потім фази розділяли. Водну фазу екстрагували дихлорметаном (2(200мл) і об'єднаний органічний розчин промивали водою (300мл) і сушили над сульфатом магнію. Розчин концентрували до 250мл і додавали 4,0N хлороводневу кислоту в 1,4-діоксані (150мл, 0,6моль). Реакцію потім розводили діетиловим етером (1000мл) і охолоджували на льоду. Отриману тверду речовину збирали за допомогою фільтрування з відсмоктуванням і промивали діетиловим етером. Тверду речовину перемішували в метанолі (1000мл) і додавали розчин бікарбонату натрію (800мл) (рН8) і суміш перемішували протягом 1 години. Тверду речовину збирали за допомогою фільтрування з відсмоктуванням, промивали водою, метанолом і сушили у вакуумі одержуючи 2-аміно-4-(бензилокси)-5-метоксибензонітрил (34г, 82% вихід) як світло-коричневу тверду речовину:

¹H-ЯМР (DMCO d₆): 7,40 (м, 5H), 6,90 (с, 1H), 6,50 (с, 1H), 5,60 (ш з, 2H), 5,02 (с, 2H), 3,65 (с, 3H):

МС (+ve ECI): 254 (M+H)⁺

г) 2-аміно-4-(бензилокси)-5-метоксибензонітрил (100г, 394ммоль) у толуолі

(1400мл) обробляли диметилформаміддиметилацеталем (100мл, 940ммоль) при кип'ятінні з повільною дистиляцією розчинника підтримуючи внутрішню температуру на 105°C. Через 3 години розчин охолоджували і фільтруванням видаляли маленьку кількість твердої речовини. Фільтрат випарювали у вакуумі, залишок розтирали з діетиловим етером, тверду речовину збирали за допомогою фільтрування з відсмоктуванням і сушили у вакуумі одержуючи N-(5-(бензилокси)-2-ціано-4-метоксифеніл)-N,N-диметилімідоформамід (110г, 90% вихід) як коричневу тверду речовину:

¹H-ЯМР (DMCO d₆): 7,90 (с, 1H), 7,40 (м, 5H), 7,10 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 5,15 (с, 2H), 3,70 (с, 3H), 3,02 (с, 3H), 2,95 (с, 3H):

МС (+ve ECI): 310 (M+H)⁺

МС (-ve ECI): 308 (M-H)⁻

д) N-(5-(бензилокси)-2-ціано-4-метоксифеніл)-N,N-диметилімідоформамід (110г, 356ммоль) і трифтороцтову кислоту (600мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 15 хвилин. Реакцію випарювали у вакуумі і потім азеотропували з толуолом. Залишок розтирали з діетиловим етером і тверду речовину збирали за допомогою фільтрування з відсмоктуванням. Тверду речовину сушили у вакуумі одержуючи N-(2-ціано-5-гідрокси-4-метоксифеніл)-N,N-диметилімідоформамід (112г, 95% вихід) як світло-коричневу трифторацетатну сіль:

¹H-ЯМР (DMCO d₆): 8,39 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,25 (с, 3H), 3,17 (с, 3H):

МС (+ve ECI): 220 (M+H)⁺

МС (-ve ECI): 218 (M-H)⁻

е) Суміш N'-(2-ціано-5-гідрокси-4-метоксифеніл)-N,N-диметилімідоформаміду (21,9г, 66ммоль), карбонату цезію (998г, 300ммоль) і 1-бром-3-хлорпропану (11мл, 110ммоль) в ацетонітрилі (300мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджували і розчинник випарювали у вакуумі. Додавали воду (200мл) і суміш екстрагували дихлорметаном (2(150мл)). Органічний розчин промивали насиченим розчином хлориду натрію (50мл) і сушили над сульфатом магнію. Розчинник випарювали у вакуумі і залишок розтирали з діетиловим етером. Тверду речовину збирали за допомогою фільтрування з відсмоктуванням і сушили у вакуумі одержуючи N-(5-(3-хлорпропокси)-2-ціано-4-метоксифеніл)-N,N-диметилімідоформамід (17,7г, 91% вихід) як білу тверду речовину:

¹H-ЯМР (DMCO d₆): 8,89 (с, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,75 (с, 1H), 4,15 (т, 2H), 3,77 (т, 2H), 3,70 (с, 3H), 3,05 (с, 3H), 2,95 (с, 3H), 2,18 (м, 2H):

МС (+ve ECI): 296,4 (M+H)⁺

ж) N'-(5-(3-хлорпропокси)-2-ціано-4-метоксифеніл)-N,N-диметилімідоформамід (230г, 0,78ммоль) в оцтовій кислоті (0,7мл) нагрівали з метил (5-аміно-1H-піразол-3-іл)ацетатом (110г, 0,74ммоль) при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 1 години. Суміш охолоджували, оцтову кислоту випарювали у вакуумі, і залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, елюювали

метанол:аміак:дихлорметан (9:1:90), одержуючи метил (5-((7-(3-хлорпропокси)-6-метоксиназолін-4-іл)аміно)-1Н-піразол-3-іл)ацетат (219мг, 69% вихід) як тверду речовину кремового кольору:

¹H-ЯМР (DMCO d₆, TFO): 8,93 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,32 (с, 1H), 6,80 (с, 1H), 4,02 (м, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,75-3,85 (м, з, 4H), 3,65 (с, 3H), 2,30 (м, 2H), 1,90 (с, 3H):

МС (+ve ECI): 406,5 (M+H)⁺.

з) Метил (5-((7-(3-хлорпропокси)-6-метоксиназолін-4-іл)аміно)-1Н-піразол-3-іл)ацетат (100мг, 0,247ммоль) у тетрагідрофурані (1,2мл)/вода (0,6мл), перемішували з гідроксидом літію (21мг, 0,493ммоль) при кімнатній температурі протягом 18 годин. Суміш підкисляли 6,0N хлорводневою кислотою до pH4 і тверду речовину виділяли за допомогою фільтрування, промивали водою і сушили одержуючи (5-((7-(3-хлорпропокси)-6-метоксиназолін-4-іл)аміно)-1Н-піразол-3-іл)оцтову кислоту (72мг, 75% вихід) як бежеву тверду речовину:

¹H-ЯМР (DMCO d₆, TFO): 8,95 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,32 (с, 1H), 6,80 (с, 1H), 4,33 (м, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,83 (с, 2H), 3,74 (с, 2H), 2,40-2,50 (м, 2H):

МС (+ve ECI): 392,5, 394,5 (M+H)⁺.

Альтернативно, N'-(5-(3-хлорпропокси)-2-ціано-4-метоксифеніл)-N,N-диметилімідоформамід (14,78г, 50ммоль) в оцтовій кислоті (40мл) нагрівали зі зворотним холодильником з (5-аміно-1Н-піразол-3-іл)оцтовою кислотою (8,1г, 57,5ммоль) протягом 1,5г. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, до суміші додавали воду (250мл) і тверду речовину виділяли за допомогою фільтрування з відсмоктуванням. Тверду речовину промивали i) водою, ii) етилацетатом і iii) діетиловим етером і сушили у вакуумі при 50°C одержуючи (5-((7-(3-хлорпропокси)-6-метоксиназолін-4-іл)аміно)-1Н-піразол-3-іл)оцтову кислоту як жовту тверду речовину (13,6г, 69% вихід):

i) (5-аміно-1Н-піразол-3-іл)оцтову кислоту (3,02г, 0,022ммоль) у метанолі (32мл) додавали до суміші метанолу (32мл) і тійлхлориду (3,15мл) при 0°C. Отриману суміш перемішували протягом 18 годин, випарювали і залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, елюювали метанол : аміак : дихлорметан (9:1:90), одержуючи метил (5-аміно-1Н-піразол-3-іл)ацетат (1,58г, 48% вихід):

¹H-ЯМР (CDCl₃): 5,52 (с, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,61 (с, 2H).

Приклад 4 - Одержання Сполуки 4 у Таблиці 2 - 2-(3-((7-(3-хлорпропокси)-6-метоксиназолін-4-іл)аміно)-1Н-піразол-5-іл)-N-(3,5-дифторфеніл)ацетамід

Суспензію 3-((7-(3-хлорпропокси)-6-метоксиназолін-4-іл)аміно)-1Н-піразол-5-іл)оцтової кислоти (3,91г, 10ммоль) у диметилформаміді (20мл) вводили в реакцію з 3,5-дифтораніліном (1,42г, 11ммоль) у присутності гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (2,01г, 10,5ммоль) і 2-гідроксипіридин-1-оксиду (1,11г, 10ммоль) при 60°C протягом 1,75 годин. Розчинник випарювали у вакуумі і залишок двічі розтирали з водою.

Отриману вологу пасту розчиняли в суміші дихлорметан : метанол (80:20), адсорбували на силікагелі і очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, елюювали дихлорметан : метанол (95:5 до 85:15), одержуючи сполуку 4 у Таблиці 2 (2,45г, 49% вихід) як бежеву тверду речовину:

¹H-ЯМР (DMCO d₆): 8,47 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,36 (м, 2H), 7,20 (с, 1H), 6,94 (т, 1H), 6,84 (с, 1H), 4,27 (м, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,83 (м, 2H), 3,79 (с, 2H), 2,27 (м, 2H):

МС (+ve ECI): 503,5, 505,5 (M+H)⁺.

Приклад 5 - Одержання Сполуки 5 у Таблиці 2 - 2-(3-((7-(3-хлорпропокси)-6-метоксиназолін-4-іл)аміно)-1Н-піразол-5-іл)-N-(2,3-дифторфеніл)ацетамід

3-((7-(3-хлорпропокси)-6-метоксиназолін-4-іл)аміно)-1Н-піразол-5-іл)оцтову кислоту (3,91г, 10ммоль) суспендували в піридині (20мл) у присутності 2,3-дифтораніліну (1,55г, 12ммоль) під аргоном при 0°C. Повільно при 0°C додавали оксихлорид фосфору (1,53г, 10ммоль) в етилацетаті (2мл) і отриману суміш залишали нагріватися до кімнатної температури протягом 1,5 годин. Реакційну суміш розводили етилацетатом (150мл) і діетиловим етером (50мл) одержуючи в осаді червону тверду речовину. Тверду речовину виділяли за допомогою фільтрування з відсмоктуванням, сушили і ресуспендували у воді (100мл). Суміш охолоджували до 0°C і pH доводили до 7 додаючи 1,5N водний розчин гідроксиду амонію. Після 15 хвилин перемішування, тверду речовину виділяли, сушили і очищали за допомогою хроматографії на силікагелі. Елюювали дихлорметан : метанол (95/5) і збільшували полярність до дихлорметан : метанольний аміак (95:2), одержуючи сполуку 5 у Таблиці 2 як рожеву тверду речовину (2,55г, 50% вихід):

¹H-ЯМР (DMCO d₆, TFO): 8,94 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,73 (м, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,15-7,22 (м, 1H), 6,84 (с, 1H), 4,30 (м, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,94 (с, 2H), 3,84 (м, 2H), 2,30 (м, 2H):

МС (+ve ECI): 503,9 (M+H)⁺.

Приклад 6 - Одержання Сполуки 6 у Таблиці 2 - N-(3-хлорфеніл)-2-(3-((7-(3-хлорпропокси)-6-метоксиназолін-4-іл)аміно)-1Н-піразол-5-іл)ацетамід

3-((7-(3-хлорпропокси)-6-метоксиназолін-4-іл)аміно)-1Н-піразол-5-іл)оцтову кислоту (1,3г, 3ммоль) розчиняли в диметилформаміді (13мл) і вводили в реакцію з 3-хлораніліном (536мг, 4,2ммоль) у присутності гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (919мг, 3,9ммоль) і 2-гідроксипіридин-1-оксиду (433мг, 3,9ммоль) при 50°C протягом 1,5 годин. Розчинник випарювали у вакуумі і залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі. Елюювали дихлорметан:метанол (95:5) і збільшували полярність до дихлорметан:метанол (9:1), одержуючи сполуку 6 у Таблиці 2 (710мг, 47% вихід):

¹H-ЯМР (DMCO d₆, TFO): 8,94 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,35 (дд, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,13 (дд, 1H), 6,83 (с, 1H), 4,32 (м, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,84 (м, 2H), 3,83 (с, 2H), 2,30 (м, 2H):

МС (+ve ECI): 501,44 (M+H)⁺.

Приклад 7 - Одержання Сполуки 7 у Таблиці 3
- 2-{3-[(7-{3-[етил(2-гідроксиетил)аміно]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}-N-(3-фторфеніл)ацетамід

2-(5-((7-{3-хлорпропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно)-1H-піразол-3-іл)-N-(3-фторфеніл)ацетамід (97мг, 0,2ммоль) у диметилацетаміді (1мл) вводили в реакцію з 2-(етиламіно)етанолом (53мг, 0,6ммоль) при 90°C протягом 8 годин. Суміш охолоджували і очищали за допомогою препаративної РХМС одержуючи сполуку 7 у Таблиці 3 (36мг, 33% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,95 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,62-7,65 (м, 1H), 7,25-7,40 (м, 3H), 6,83-6,90 (м, 1H), 6,83 (с, 1H), 4,30 (м, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,84 (с, 2H), 3,77 (м, 2H), 3,20-3,40 (м, 6H), 2,25 (м, 2H), 1,26 (т, 3H):

МС (+ve ECI): 538,6 (M+H)⁺.

Приклад 8 - Одержання Сполуки 8 у Таблиці 3
- N-(3-фторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(2S)-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 7, але починали з L-пролінолу (121мг, 0,25ммоль), одержуючи сполуку 8 у Таблиці 3 (86мг, 62% вихід) як майже білу тверду речовину:

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,95 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,60-7,70 (м, 1H), 7,28-7,40 (м, 3H), 6,85-6,92 (м, 1H), 6,82 (с, 1H), 4,31 (м, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,84 (с, 2H), 3,70-3,80 (м, 1H), 3,50-3,70 (м, 4H), 3,10-3,30 (м, 2H), 2,20-2,40 (м, 2H), 2,05-2,20 (м, 1H), 1,95-2,10 (м, 1H), 1,85-1,95 (м, 1H), 1,70-1,85 (м, 1H):

МС (+ve ECI): 550,6 (M+H)⁺.

Приклад 9 - Одержання Сполуки 9 у Таблиці 3
- N-(3-фторфеніл)-2-{3-[(6-метокси-7-(3-піперидин-1-ілпропокси)хіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 7, але починали з піперидину (85мг, 1ммоль), одержуючи сполуку 9 у Таблиці 3 (31мг, 23% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,96 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,34 (м, 2H), 7,32 (с, 1H), 6,90 (м, 1H), 6,83 (с, 1H), 4,30 (м, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,85 (с, 2H), 3,54 (д, 2H), 3,27 (м, 2H), 2,96 (м, 2H), 2,90 (м, 2H), 1,84 (м, 2H), 1,60-1,80 (м, 3H), 1,42 (м, 1H):

МС (+ve ECI): 534,6 (M+H)⁺.

Приклад 10 - Одержання Сполуки 10 у Таблиці 3
- N-(3-фторфеніл)-2-{3-[(6-метокси-7-(3-піролідін-1-ілпропокси)хіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 7, але починали з піролідину (71мг, 1ммоль), одержуючи сполуку 10 у Таблиці 3 (58мг, 45% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,96 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,35 (м, 2H), 7,33 (с, 1H), 6,90 (м, 1H), 6,84 (с, 1H), 4,30 (м, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,85 (с, 2H), 3,68 (м, 2H), 3,31 (м, 2H), 3,10 (м, 2H), 2,28 (м, 2H), 1,91 (м, 2H):

МС (+ve ECI): 520,6 (M+H)⁺.

Приклад 11 - Одержання Сполуки 11 у Таблиці 3
- N-(3-фторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(2-гідроксиетил)аміно]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 7, але починали з етаноламіну (61мг, 1ммоль), одержуючи сполуку 11 у Таблиці 3 (80мг, 77% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,95 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,37 (д, 1H), 7,34 (м, 2H), 7,31 (с, 1H), 6,95 (м, 1H), 6,83 (с, 1H), 4,30 (м, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,85 (с, 2H), 3,68 (м, 2H), 3,16 (м, 2H), 3,09 (м, 2H), 2,21 (м, 2H):

МС (+ve ECI): 509,5 (M+H)⁺.

Приклад 12 - Одержання Сполуки 12 у Таблиці 3
- N-(3-фторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(2-гідрокси-1,1-диметилетил)аміно]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 7, але починали з 2-аміно-2-метил-1-пропанолу (89мг, 1ммоль), одержуючи сполуку 12 у Таблиці 3 (47мг, 35% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,96 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,62 (м, 1H), 7,34 (м, 2H), 7,32 (с, 1H), 6,88 (м, 1H), 6,84 (с, 1H), 4,32 (м, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,85 (с, 2H), 3,46 (с, 2H), 3,10 (м, 2H), 2,10 (м, 2H), 1,24 (с, 6H):

МС (+ve ECI): 538,6 (M+H)⁺.

Приклад 13 - Одержання Сполуки 13 у Таблиці 3
- N-(3-фторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(2-гідроксиетил)(метил)аміно]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 7, але починали з 2-(метиламіно)етанолу (75мг, 1ммоль), одержуючи сполуку 13 у Таблиці 3 (88мг, 67% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,96 (с, 1H), 8,3 (с, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,35 (м, 2H), 7,33 (с, 1H), 6,90 (м, 1H), 6,84 (с, 1H), 4,30 (м, 2H), 4,01 (с, 3H), 3,85 (с, 2H), 3,77 (т, 2H), 3,15-3,45 (м, 4H), 2,38 (с, 3H), 2,30 (м, 2H):

МС (+ve ECI): 524,6 (M+H)⁺.

Приклад 14 - Одержання Сполуки 14 у Таблиці 3
- N-(3-фторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(1-гідроксиметил)-2-метилпропіл]аміно]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 7, але починали з 2-аміно-3-метилбутан-1-олу (103мг, 1ммоль), одержуючи сполуку 14 у Таблиці 3 (40мг, 29% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,96 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,65 (м, 2H), 7,62 (с, 1H), 6,90 (м, 1H), 6,83 (с, 1H), 4,32 (м, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,85 (с, 2H), 3,75 (дд, 1H), 3,66 (дд, 1H), 3,23 (м, 2H), 3,03 (м, 2H), 2,27 (м, 2H), 2,08 (м, 1H), 1,02 (д, 3H), 0,97 (д, 3H):

МС (+ve ECI): 552,6 (M+H)⁺.

Приклад 15 - Одержання Сполуки 15 у Таблиці 3
- N-(3-фторфеніл)-2-{3-[(6-метокси-7-{3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропокси}хіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 7, але починали з 1-метилпіперазину (100мг,

1 ммоль), одержуючи сполуку 15 у Таблиці 3 (51мг, 37% вихід):

¹H-ЯМР (DMCO d₆, TFO): 8,96 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,38 (м, 2H), 7,35 (с, 1H), 6,88 (м, 1H), 6,84 (с, 1H), 4,31 (м, 2H), 3,20-4,10 (м, 8H), 4,01 (с, 3H), 3,85 (с, 2H), 3,40 (м, 2H), 2,95 (с, 3H), 2,30 (м, 2H):

МС (+ve ECI): 549,6 (M+H)⁺.

Приклад 16 - Одержання Сполуки 16 у Таблиці 3 - N-(3-фторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(2-гідрокси-1-метилетил)аміно]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 7, але починали з 2-аміно-1-пропанолу (75,1мг, 1 ммоль), одержуючи сполуку 16 у Таблиці 3 (80мг, 61% вихід):

¹H-ЯМР (DMCO d₆, TFO): 8,96 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,36 (м, 2H), 7,34 (с, 1H), 6,88 (м, 1H), 6,84 (с, 1H), 4,32 (м, 2H), 4,01 (с, 3H), 3,85 (с, 2H), 3,69 (дд, 1H), 3,50 (дд, 1H), 3,33 (м, 1H), 3,18 (м, 2H), 2,23 (м, 2H), 1,23 (д, 3H):

МС (+ve ECI): 524,6 (M+H)⁺.

Приклад 17 - Одержання Сполуки 17 у Таблиці 3 - N-(3-фторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(4-гідроксибутил)аміно]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 7, але починали з 4-амінобутан-1-олу (89мг, 1 ммоль), одержуючи сполуку 17 у Таблиці 3 (56мг, 42% вихід):

¹H-ЯМР (DMCO d₆, TFO): 8,96 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,34 (м, 2H), 7,32 (с, 1H), 6,90 (м, 1H), 6,84 (с, 1H), 4,30 (м, 2H), 4,01 (с, 3H), 3,85 (с, 2H), 3,45 (т, 2H), 3,14 (м, 2H), 2,98 (м, 2H), 2,20 (м, 2H), 1,67 (м, 2H), 1,50 (м, 2H):

МС (+ve ECI): 538,6 (M+H)⁺.

Приклад 18 - Одержання Сполуки 18 у Таблиці 3 - N-(3-фторфеніл)-2-{3-[(7-{3-(4-гідроксипіперидин-1-іл)пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 7, але починали з піперидин-4-олу (101мг, 1 ммоль), одержуючи сполуку 18 у Таблиці 3 (75мг, 57% вихід):

¹H-ЯМР (DMCO d₆, TFO): 8,96 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,64 (м, 1H), 7,36 (м, 2H), 7,34 (с, 1H), 6,90 (м, 1H), 6,83 (с, 1H), 4,29 (т, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,85 (с, 2H), 3,66 (м, 1H), 3,55 (д, 1H), 3,40 (м, 1H), 3,12-3,35 (м, 3H), 3,00 (т, 1H), 2,80 (м, 2H), 2,00 (м, 1H), 1,75-1,95 (м, 2H), 1,60 (м, 1H):

МС (+ve ECI): 550,6 (M+H)⁺.

Приклад 19 - Одержання Сполуки 19 у Таблиці 3 - N-(3-фторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[2-(2-гідроксиетил)піперидин-1-іл]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 7, але починали з 2-(2-гідроксиетил)піперидину (129мг, 1 ммоль), одержуючи сполуку 19 у Таблиці 3 (63мг, 44% вихід):

¹H-ЯМР (DMCO d₆, TFO): 8,96 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,34 (м, 2H), 7,32 (с, 1H), 6,90 (м, 1H), 6,83 (с, 1H), 4,30 (м, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,85 (с,

2H), 3,10-3,70 (м, 7H), 2,20-2,30 (м, 2H), 2,00-2,20 (м, 1H), 1,60-1,90 (м, 6H), 1,50 (м, 1H):

МС (+ve ECI): 578,7 (M+H)⁺.

Приклад 20 - Одержання Сполуки 20 у Таблиці 3 - N-(3-фторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[4-(2-гідроксиетил)піперазин-1-іл]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 7, але починали з 2-піперазин-1-ілетанолу (130мг, 1 ммоль), одержуючи сполуку 20 у Таблиці 3 (69мг, 48% вихід):

¹H-ЯМР (DMCO d₆, TFO): 8,96 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,34 (м, 2H), 6,90 (м, 1H), 6,84 (с, 1H), 4,31 (м, 2H), 2,70-4,10 (м, 8H), 4,01 (с, 3H), 3,85 (с, 2H), 3,79 (м, 2H), 3,40 (м, 2H), 3,35 (м, 2H), 2,29 (м, 2H):

МС (+ve ECI): 579,6 (M+H)⁺.

Приклад 21 - Одержання Сполуки 21 у Таблиці 3 - N-(3-фторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[4-(2-гідроксиетил)піперидин-1-іл]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід

Аналогічно реакції описаній в прикладі 7, але починали з 4-(2-гідроксиетил)піперидину (129мг, 1 ммоль), одержуючи сполуку 21 у Таблиці 3 (91мг, 63% вихід):

¹H-ЯМР (DMCO d₆, TFO): 8,96 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,35 (м, 2H), 7,33 (с, 1H), 6,88 (м, 1H), 6,84 (с, 1H), 4,30 (м, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,85 (с, 2H), 3,55 (м, 2H), 3,48 (м, 2H), 3,25 (м, 2H), 2,98 (м, 2H), 2,28 (м, 2H), 1,90 (м, 2H), 1,70 (м, 1H), 1,40 (м, 4H):

МС (+ve ECI): 578,7 (M+H)⁺.

Приклад 22 - Одержання Сполуки 22 у Таблиці 3 - N-(3-фторфеніл)-2-{3-[(7-{3-(3-гідроксипіперидин-1-іл)пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іламіно)-1H-піразол-5-іл}ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 7, але починали з піперидин-3-олу (101мг, 1 ммоль), одержуючи сполуку 22 у Таблиці 3 (65мг, 47% вихід):

¹H-ЯМР (DMCO d₆, TFO): 8,96 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,38 (м, 2H), 7,34 (м, 2H), 7,34 (с, 1H), 6,90 (м, 1H), 6,84 (с, 1H), 4,28 (м, 2H), 4,10 (м, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,85 (с, 2H), 2,80-3,50 (м, 6H), 1,30-2,40 (м, 6H):

МС (+ve ECI): 550,6 (M+H)⁺.

Приклад 23 - Одержання Сполуки 23 у Таблиці 3 - N-(3-фторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(2-гідроксибутил)аміно]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 7, але починали з 1-амінобутан-2-олу (89мг, 1 ммоль), одержуючи сполуку 23 у Таблиці 3 (79мг, 59% вихід):

¹H-ЯМР (DMCO d₆, TFO): 8,96 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,32-7,41 (м, 2H), 7,32 (с, 1H), 6,90 (т, 1H), 6,83 (с, 1H), 4,30 (т, 2H), 4,01 (с, 3H), 3,85 (с, 2H), 3,68 (м, 1H), 3,16 (т, 2H), 3,09 (д, 1H), 2,83 (т, 1H), 2,25 (м, 2H), 1,45 (м, 2H), 0,92 (т, 3H):

МС (+ve ECI): 538,6 (M+H)⁺.

Приклад 24 - Одержання Сполуки 24 у Таблиці 3 - N-(3-фторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[4-

(гідроксиметил)піперидин-1-іл]пропоксид-6-метоксиназолін-4-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл)ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 7, але починали з 4-(гідроксиметил)піперидину (115мг, 1ммоль), одержуючи сполуку 24 у Таблиці 3 (80мг, 57% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,96 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,63 (м, 1H), 7,36 (м, 3H), 6,90 (м, 1H), 6,84 (с, 1H), 4,30 (т, 2H), 4,01 (с, 3H), 3,85 (с, 2H), 3,62 (д, 2H), 3,32 (д, 2H), 3,27 (м, 2H), 2,98 (т, 2H), 2,29 (м, 2H), 1,90 (д, 2H), 1,67 (м, 1H), 1,42 (м, 2H):

МС (+ve ECI): 564,6 (M+H)⁺.

Приклад 25 - Одержання Сполуки 25 у Таблиці 3 - N-(3-фторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)аміно]пропоксид-6-метоксиназолін-4-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл)ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 7, але починали з 3-аміно-2,2-диметилпропан-1-олу (103мг, 1ммоль), одержуючи сполуку 25 у Таблиці 3 (63мг, 46% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,96 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,31-7,41 (м, 2H), 7,35 (с, 1H), 6,90 (т, 1H), 6,83 (с, 1H), 4,30 (т, 2H), 4,01 (с, 3H), 3,85 (с, 2H), 3,29 (с, 2H), 3,16 (т, 2H), 2,92 (т, 2H), 2,28 (м, 2H), 0,95 (с, 6H):

МС (+ve ECI): 552,7 (M+H)⁺.

Приклад 26 - Одержання Сполуки 26 у Таблиці 3 - N-(3-фторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(1-(гідроксиметил)циклопентил)аміно]пропоксид-6-метоксиназолін-4-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл)ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 7, але починали з (1-аміноциклопентил)метанолу (115мг, 1ммоль), одержуючи сполуку 26 у Таблиці 3 (69мг, 49% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,96 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,32-7,41 (м, 3H), 6,90 (т, 1H), 6,83 (с, 1H), 4,32 (т, 2H), 4,01 (с, 3H), 3,85 (с, 2H), 3,48 (с, 2H), 3,12 (м, 2H), 2,23 (м, 2H), 1,68-1,83 (м, 6H), 1,59 (м, 2H):

МС (+ve ECI): 564,6 (M+H)⁺.

Приклад 27 - Одержання Сполуки 27 у Таблиці 3 - N-(3-фторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(2R)-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл]пропоксид-6-метоксиназолін-4-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл)ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 7, але починали з D-пролінолу (101мг, 1ммоль), одержуючи сполуку 27 у Таблиці 3 (61мг, 44% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,96 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,31-7,41 (м, 2H), 7,34 (с, 1H), 6,90 (т, 1H), 6,84 (с, 1H), 4,31 (т, 2H), 4,01 (с, 3H), 3,85 (с, 2H), 3,77 (м, 1H), 3,53-3,68 (м, 4H), 3,15-3,30 (м, 2H), 2,30 (м, 2H), 2,13 (м, 1H), 2,02 (м, 1H), 1,90 (м, 1H), 1,78 (м, 1H):

МС (+ve ECI): 550,6 (M+H)⁺.

Приклад 28 - Одержання Сполуки 28 у Таблиці 3 - N-(3-фторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(2S)-2-гідроксипропіл]аміно]пропоксид-6-метоксиназолін-4-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл)ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 7, але починали з (S)-(+)-1-амінопропан-2-олу (75мг, 1ммоль), одержуючи сполуку 28 у Таблиці 3 (70мг, 53% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,95 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,31-7,40 (м, 2H), 7,32 (с, 1H), 6,90 (т, 1H), 6,83 (с, 1H), 4,30 (т, 2H), 4,01 (с, 3H), 3,95 (м, 1H), 3,85 (с, 2H), 3,15 (т, 2H), 3,05 (дд, 1H), 2,83 (дд, 1H), 2,23 (м, 2H), 1,15 (д, 3H):

МС (+ve ECI): 524,6 (M+H)⁺.

Приклад 29 - Одержання Сполуки 29 у Таблиці 3 - N-(3-фторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(2K)-2-гідроксипропіл]аміно]пропоксид-6-метоксиназолін-4-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл)ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 7, але починали з (R)-(-)-1-амінопропан-2-олу (75мг, 1ммоль), одержуючи сполуку 29 у Таблиці 3 (80мг, 61% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,95 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,31-7,40 (м, 2H), 7,31 (с, 1H), 6,90 (т, 1H), 6,83 (с, 1H), 4,30 (т, 2H), 4,01 (с, 3H), 3,95 (м, 1H), 3,85 (с, 2H), 3,15 (м, 2H), 3,06 (д, 1H), 2,83 (дд, 1H), 2,24 (м, 2H), 1,14 (д, 3H):

МС (+ve ECI): 524,6 (M+H)⁺.

Приклад 30 - Одержання Сполуки 30 у Таблиці 3 - N-(3-фторфент)-2-{3-[(7-{3-[(3S)-3-гідроксипіролідін-1-іл]пропоксид-6-метоксиназолін-4-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл)ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 7, але починали з (S)-(-)-3-гідроксипіролідину (87мг, 1ммоль), одержуючи сполуку 30 у Таблиці 3 (84мг, 63% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,96 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,30-7,40 (м, 3H), 6,88 (т, 1H), 6,84 (с, 1H), 4,43-4,51 (м, 1H), 4,29 (м, 2H), 4,02 (с, 3H), 3,86 (с, 2H), 3,73 (м, 2H), 3,02-3,53 (м, 4H), 2,27 (м, 3H), 1,85-2,04 (м, 1H):

МС (+ve ECI): 536,6 (M+H)⁺.

Приклад 31 - Одержання Сполуки 31 у Таблиці 3 - N-(3-фторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(3P)-3-гідроксипіролідін-1-іл]пропоксид-6-метоксиназолін-4-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл)ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 7, але починали з (R)-(+)-3-гідрокси пірол іди ну (87мг, 1ммоль), одержуючи сполуку 31 у Таблиці 3 (70мг, 52% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 10,45 (с, 1H), 10,18 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,98 (ш з, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,32-7,41 (м, 2H), 7,34 (с, 1H), 7,15 (с, 1H), 6,91 (т, 1H), 6,83 (ш з, 1H), 4,69 (с, 1H), 4,15-4,24 (м, 3H), 3,94 (с, 3H), 3,76 (с, 2H), 2,72 (дд, 1H), 2,41-2,64 (м, 4H), 2,34 (дд, 1H), 1,91-2,04 (м, 3H), 1,55 (м, 1H):

МС (+ve ECI): 536,6 (M+H)⁺.

Приклад 32 - Одержання Сполуки 32 у Таблиці 3 - 2-{3-[(7-{3-[(2-фторетил)(2-гідроксиетил)аміно]пропоксид-6-метоксиназолін-4-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл)-N-(3-фторфеніл)ацетамід.

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 7, але починали з 2-((2-фторетил)аміно)етанолу (180мг, 1,68ммоль) і проводили реакцію в N-метилпіролідіноні при 100°C протягом 8 годин

одержуючи сполуку 32 у Таблиці 3 (12мг, 5% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆): 10,45 (с, 1H), 10,18 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,37 (м, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,15 (с, 1H), 6,91 (т, 1H), 6,83 (с, 1H), 4,54 (т, 1H), 4,43 (т, 1H), 4,37 (т, 1H), 4,18 (т, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,77 (с, 2H), 3,46 (дд, 2H), 2,78 (т, 1H), 2,70 (т, 1H), 2,60 (т, 2H), 2,52 (т, 2H), 1,92 (м, 2H):

МС (+ve ECI): 556,4 (M+H)⁺.

2-((2-фторетил)аміно)етанол, що використовували як вихідний матеріал, одержували в такий спосіб:

Карбонат кальцію (22г, 159ммоль) додавали до розчину етаноламіну (4,75мл, 78,7ммоль) і 1-бром-2-фторетану (10,0г, 78,7ммоль) у діоксані (100мл) і реакційну суміш нагрівали при 80°C протягом 10 годин. Реакцію концентрували і очищали за допомогою хроматографії на силікагелі. Елюювали дихлорметан:метанол (95:5) і збільшували полярність до дихлорметан:метанол:аміак (90:5:5) одержуючи 2-((2-фторетил)аміно)етанол (7,94г, 74% вихід). Цю сполуку далі очищали перегонкою при зниженому тиску одержуючи 2-((2-фторетил)аміно)етанол (3,44г, 32% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 9,94 (ш з, 1H), 4,79 (т, 1H), 4,68 (т, 1H), 3,67 (т, 2H), 3,37 (д, 1H), 3,30 (д, 1H), 3,07 (д, 2H).

Приклад 33 - Одержання Сполуки 33 у Таблиці 3 - N-(3-фторфеніл)-2-{3-[(7-{2-[1-(2-гідроксиетил)піперидин-4-іл]етокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід

2-{3-[(7-{2-[1-(2-трет-бутоксietил)піперидин-4-іл]етокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}-N-(3-фторфеніл)ацетамід (160мг, 0,25ммоль) вводили в реакцію з трифтороцтовою кислотою (3мл) у дихлорметані (3мл) при 40°C протягом 1 години. Розчинник випарювали, залишок розчиняли в суміші дихлорметан : метанол. Додавали хлороводень (2,0N в естері, 0,4мл) одержуючи в осаді бежеву тверду речовину, що виділяли і очищали за допомогою препаративної РХМС одержуючи сполуку 33 у Таблиці 3, як бежеву тверду речовину (95мг, 58% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,94 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,63 (м, 1H), 7,35 (м, 3H), 6,89 (м, 1H), 6,83 (с, 1H), 4,24 (м, 2H), 3,99 (с, 3H), 3,85 (с, 2H), 3,76 (м, 2H), 3,52 (д, 2H), 3,26 (м, 1H), 3,14 (м, 2H), 2,98 (т, 2H), 1,94 (д, 2H), 1,81 (м, 2H), 1,57 (м, 2H):

МС (+ve ECI): 564,2 (M+H)⁺.

2-{3-[(7-{2-[1-(2-трет-бутоксietил)піперидин-4-іл]етокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}-N-(3-фторфеніл)ацетамід, що використовували як вихідний матеріал, одержували в такий спосіб.

а) 4-(2-гідроксиетил)піперидин (1,94г, 15ммоль) у диметилформаміді (20мл) вводили в реакцію з 2-(2-брометокси)-2-метилпропаном (3,13г, 17,3ммоль) при 50°C протягом 15 годин. Суміш охолоджували і тверду речовину видаляли за допомогою фільтрування. Тверду речовину промивали етилацетатом і органічні розчини промивали водою, сушили (сульфат магнію) і

концентрували одержуючи 2-(1-(2-трет-бутоксietил)піперидин-4-іл)етанол як жовте масло (2,35г, 100% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 3,63 (м, 2H), 3,40-3,50 (м, 4H), 3,20 (м, 2H), 2,93 (т, 2H), 1,84 (д, 2H), 1,50-1,70 (м, 1H), 1,30-1,45 (4H), 1,18 (с, 9H).

б) N'-(2-ціано-5-гідрокси-4-метоксифеніл)-N,N-диметилімідоформамід (876мг, 4ммоль) у дихлорметані (2мл) вводили в реакцію з 2-(1-(2-трет-бутоксietил)піперидин-4-іл)етанолом (916мг, 4,4ммоль) у присутності трифенілфосфіну (1,2г, 4,6ммоль) при повільному додаванні розчину дитрет-бутилазодикарбоксилату (1,058г, 4,6ммоль) у дихлорметані (5мл). Суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі і очищали за допомогою хроматографії. Елюювали дихлорметан:етилацетат:метанол (5:4:1) одержуючи N-(5-{2-[1-(2-трет-бутоксietил)піперидин-4-іл]етокси}-2-ціано-4-метоксифеніл)-N,N-диметилімідоформамід (720мг, 42% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,54 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 4,14 (м, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,64 (м, 2H), 3,53 (д, 2H), 3,37 (с, 3H), 3,33 (м, 1H), 3,27 (с, 3H), 3,21 (м, 2H), 2,98 (т, 2H), 1,80-2,00 (м, 2H), 1,60-1,80 (м, 2H), 1,30-1,60 (м, 2H), 1,18 (с, 9H):

МС (+ve ECI): 431,28 (M+H)⁺.

в) N-(5-{2-[1-(2-трет-бутоксietил)піперидин-4-іл]етокси}-2-ціано-4-метоксифеніл)-N,N-диметилімідоформамід (654мг, 1,5ммоль) в оцтовій кислоті (1,35мл) нагрівали з (3-аміно-1H-піразол-5-іл)оцтовою кислотою (214мг, 1,52ммоль) при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 45 хвилин. Оцтову кислоту випарювали і залишок переносили в суміш дихлорметан:метанол.

Додавали надлишок діізопропілетиламіну і розчинник випарювали у вакуумі. До твердої речовини додавали дихлорметан, що фільтрували і сушили одержуючи {3-[(7-{2-[1-(2-трет-бутоксietил)піперидин-4-іл]етокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}оцтову кислоту як білий порошок (530мг, 66% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆): 8,94 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,33 (с, 1H), 6,80 (с, 1H), 4,27 (м, 2H), 3,99 (с, 3H), 3,74 (с, 2H), 3,65 (м, 2H), 3,52 (д, 2H), 3,20-3,30 (м, 3H), 2,99 (т, 2H), 1,98 (д, 2H), 1,9-1,7 (м, 2H), 1,5 (м, 2H), 1,82 (с, 9H):

МС (+ve ECI): 527,2 (M+H)⁺.

г) {3-[(7-{2-[1-(2-трет-бутоксietил)піперидин-4-іл]етокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}оцтову кислоту (210мг, 0,4ммоль) у диметилформаміді (2,1мл) вводили в реакцію з 3-фтораніліном (58мг, 0,52ммоль) у присутності гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (107мг, 0,56ммоль) і 2-гідроксипіперидин-1-оксиду (53мг, 0,48ммоль) при 55°C протягом 1,5 годин. Реакційну суміш охолоджували, розводили дихлорметаном (7мл) і очищали за допомогою хроматографії на силікагелі. Елюювали дихлорметан : метанол (9:1) і збільшували полярність до дихлорметан:метанол:аміак (9:1:0,1) одержуючи 2-{3-[(7-{2-[1-(2-трет-бутоксietил)піперидин-4-

іл)етокси)-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл)-N-(3-фторфеніл)ацетамід (162мг, 65% вихід) як світло-рожеву тверду речовину:

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,94 (с, 1Н), 8,27 (с, 1Н), 7,63 (м, 1Н), 7,32-7,40 (м, 3Н), 6,89 (м, 1Н), 6,82 (с, 1Н), 4,25 (м, 2Н), 3,99 (с, 3Н), 3,84 (с, 2Н), 3,64 (м, 2Н), 3,51 (д, 2Н), 3,10-3,30 (м, 3Н), 2,99 (т, 2Н), 1,97 (д, 2Н), 1,60-1,95 (м, 2Н), 1,78 (с, 9Н); 1,51 (м, 2Н):

МС (+ve ECI): 620,3 (М+Н)⁺.

Приклад 34 - Одержання Сполуки 34 у Таблиці 3 - N-(3-фторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(2-гідроксиетил)(пропіл)аміно]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл}ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 7, але починали з 2-(пропіламіно)етанолу (160мг, 1,55ммоль) і проводили реакцію в N-метилпіролідіноні (2,5мл) у присутності йодиду калію (103мг, 0,62ммоль) при 60°C протягом 8 годин одержуючи сполуку 34 у Таблиці 3 (21мг, 12% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,98 (с, 1Н), 8,32 (с, 1Н), 7,66 (д, 1Н), 7,35-7,41 (м, 2Н), 7,36 (с, 1Н), 6,91 (т, 1Н), 6,85 (с, 1Н), 4,32 (т, 2Н), 4,02 (с, 3Н), 3,86 (с, 2Н), 3,78 (т, 2Н), 3,35 (м, 2Н), 3,28 (м, 2Н), 3,17 (м, 2Н), 2,29 (м, 2Н), 1,73 (м, 2Н):

МС (+ve ECI): 552,2 (М+Н)⁺.

Приклад 35 - Одержання Сполуки 35 у Таблиці 3 - N-(3-фторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(2-гідроксиетил)(ізопропіл)аміно]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл}ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 34, але починали з 2-(ізопропіламіно)етанолу (160мг, 1,55ммоль), одержуючи сполуку 35 у Таблиці 3 (98мг, 57% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,98 (с, 1Н), 8,31 (с, 1Н), 7,66 (д, 1Н), 7,32-7,41 (м, 2Н), 7,37 (с, 1Н), 6,92 (т, 1Н), 6,85 (с, 1Н), 4,33 (т, 2Н), 4,02 (с, 3Н), 3,86 (с, 2Н), 3,79 (м, 2Н), 3,33 (м, 4Н), 3,17 (м, 1Н), 2,33 (м, 2Н), 1,31 (т, 6Н):

МС (+ve ECI): 552,2 (М+Н)⁺.

Приклад 36 - Одержання Сполуки 36 у Таблиці 3 - N-(3-фторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(2-гідроксиетил)(ізобутиламіно)аміно]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл}ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 34, але починали з 2-(ізобутиламіно)етанолу (181мг, 1,55ммоль), одержуючи сполуку 36 у Таблиці 3 (101мг, 57% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,96 (с, 1Н), 8,30 (с, 1Н), 7,63 (д, 1Н), 7,32-7,41 (м, 2Н), 7,34 (с, 1Н), 6,90 (т, 1Н), 6,83 (с, 1Н), 4,30 (т, 2Н), 4,00 (с, 3Н), 3,84 (с, 2Н), 3,80 (т, 2Н), 3,37 (т, 2Н), 3,28 (т, 2Н), 3,00-3,15 (м, 2Н), 2,29 (м, 2Н), 2,12 (м, 2Н), 1,00 (д, 6Н):

МС (+ve ECI): 566,3 (М+Н)⁺.

2-(ізобутиламіно)етанол, що використовували як вихідний матеріал, одержували в такий спосіб:

Етиленоксид (5,28г, 120ммоль) у метанолі (14мл), охолоджували до -60°C, повільно додавали розчин ізобутиламіну (30,7г, 420ммоль) у метанолі (100мл) при -65°C під аргоном. Суміш

залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 14 годин, концентрували і масло, що залишилось, очищали за допомогою перегонки (130°C @ 0,5мм Hg) одержуючи 2-(ізобутиламіно)етанол (11г, 78% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆): 4,40 (м, 1Н), 3,42 (м, 2Н), 2,50 (м, 2Н), 2,30 (д, 2Н), 1,63 (м, 1Н), 0,85 (д, 6Н).

Приклад 37 - Одержання Сполуки 37 у Таблиці 3 - 2-{3-[(7-{3-[(2,2-диметилпропіл)(2-гідроксиетил)аміно]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл)-N-(3-фторфеніл)ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 34, але починали з 2-(2,2-диметилпропіл)аміно)етанолу (203мг, 1,55ммоль), одержуючи сполуку 37 у Таблиці 3 (111мг, 61% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,96 (с, 1Н), 8,30 (с, 1Н), 7,64 (д, 1Н), 7,32-7,41 (м, 2Н), 7,34 (с, 1Н), 6,90 (т, 1Н), 6,83 (с, 1Н), 4,31 (т, 2Н), 3,99 (с, 3Н), 3,84 (с, 2Н), 3,83 (т, 2Н), 3,42 (т, 2Н), 3,32 (т, 2Н), 3,20 (дд, 2Н), 2,35 (м, 2Н), 1,07 (с, 9Н):

МС (+ve ECI): 580,3 (М+Н)⁺.

2-((2,2-диметилпропіл)аміно)етанол, що використовували як вихідний матеріал, одержували в такий спосіб:

Етиленоксид (2,5мл, 5,0ммоль) охолоджували до -20°C, повільно додавали розчин (2,2-диметилпропіл)аміну (13г, 150ммоль) у метанолі (15мл) при -30°C під аргоном. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Розчинник випарювали і залишок очищали за допомогою перегонки (т. кип. 132°C @ 9мм Hg) одержуючи 2-((2,2-диметилпропіл)аміно)етанол (6,4г, 97% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 3,70 (м, 2Н), 3,02 (м, 2Н), 2,81 (м, 2Н), 0,98 (с, 9Н).

Приклад 38 - Одержання Сполуки 38 у Таблиці 3 - 2-{3-[(7-{3-[аліл(2-гідроксиетил)аміно]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл)-N-(3-фторфеніл)ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 34, але починали з 2-(аліламіно)етанолу (156мг, 1,55ммоль), одержуючи сполуку 38 у Таблиці 3 (33мг, 19% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,98 (с, 1Н), 8,31 (с, 1Н), 7,65 (д, 1Н), 7,34-7,43 (м, 2Н), 7,34 (с, 1Н), 6,92 (т, 1Н), 6,85 (с, 1Н), 6,01 (м, 1Н), 5,64 (д, 1Н), 5,58 (д, 1Н), 4,31 (т, 2Н), 4,02 (с, 3Н), 3,92 (т, 2Н), 3,86 (с, 2Н), 3,81 (т, 2Н), 3,20-3,40 (м, 4Н), 2,31 (м, 2Н):

МС (+ve ECI): 550,2 (М+Н)⁺.

2-(аліламіно)етанол, що використовували як вихідний матеріал, одержували в такий спосіб:

Етиленоксид (2,5мл, 50ммоль) охолоджений до -20°C додавали до розчину аліламіну (14г, 250ммоль) у метанолі (20мл) при -20°C. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 14 годин, розчинник випарювали і масло, що залишилось, очищали за допомогою перегонки (т. кип. 140°C @ 14мм Hg) одержуючи 2-(аліламіно)етанол (4,2г, 84% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆): 5,80-5,86 (м, 1Н), 5,14 (м, 1Н), 5,02 (м, 1Н), 3,43 (м, 2Н), 3,14 (м, 2Н), 2,50 (м, 2Н).

Приклад 39 - Одержання Сполуки 39 у Таблиці 3 - N-(3-фторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(2-гідроксиетил)(проп-2-ін-1-іл)аміно]пропокси}-6-метоксигіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 34, але починали з 2-(проп-2-ін-1-аміно)етанолу (153мг, 1,55ммоль), одержуючи сполуку 39 у Таблиці 3 (48мг, 28% вихід):

¹H-ЯМР (DMCO d₆, ТФО): 8,96 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,32-7,41 (м, 2H), 7,32 (с, 1H), 6,90 (т, 1H), 6,90 (с, 1H), 4,31 (т, 2H), 4,29 (с, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,90 (с, 1H), 3,84 (с, 2H), 3,79 (т, 2H), 3,43 (м, 2H), 3,34 (м, 2H), 2,30 (м, 2H):

МС (+ve ECI): 548,2 (M+H)⁺.

2-(проп-2-ін-1-аміно)етанол, що використовували як вихідний матеріал, одержували в такий спосіб:

Етиленоксид (3,3г, 75ммоль) у метанолі (10мл) охолоджували до -40°C, повільно додавали розчин пропаргіламіну (16,5г, 300ммоль) у метанолі (60мл) охолоджений до -65°C під аргонном. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин, розчинник випарювали і залишок очищали за допомогою перегонки одержуючи 2-(проп-2-ін-1-аміно)етанол (5г, 67% вихід):

¹H-ЯМР (DMCO d₆, ТФО): 3,91 (м, 2H), 3,65 (м, 3H), 3,06 (м, 2H).

Приклад 40 - Одержання Сполуки 40 у Таблиці 3 - 2-{3-[(7-{3-[циклопропіл(2-гідроксиетил)аміно]пропокси}-6-метоксигіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}-N-(3-фторфеніл)ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 34, але починали з 2-(циклопропіламіно)етанолу (156мг, 1,55ммоль, одержували як описані [Морроу Д. Ф. і ін. (Morrow, D, F et al) у J. Med. Chem. 1973, 16, 736-9]), одержуючи сполуку 40 у Таблиці 3 (22мг, 13% вихід):

¹H-ЯМР (DMCO d₆, ТФО): 8,97 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,33-7,42 (м, 2H), 7,37 (с, 1H), 6,92 (т, 1H), 6,85 (с, 1H), 4,33 (м, 2H), 4,02 (с, 3H), 3,86 (с, 2H), 3,79 (т, 2H), 3,48 (м, 2H), 3,42 (т, 2H), 2,97 (м, 1H), 2,36 (м, 2H), 1,04 (м, 2H), 0,94 (м, 2H):

МС (+ve ECI): 550,2 (M+H)⁺.

Приклад 41 - Одержання Сполуки 41 у Таблиці 3 - 2-{3-[(7-{3-[(циклопропілметил)(2-гідроксиетил)аміно]пропокси}-6-метоксигіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}-N-(3-фторфеніл)ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 34, але починали з 2-((циклопропілметил)аміно)етанолу (178мг, 1,55ммоль), одержуючи сполуку 41 у Таблиці 3 (19мг, 11% вихід):

¹H-ЯМР (DMCO d₆, ТФО): 8,97 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,33-7,42 (м, 2H), 7,34 (с, 1H), 6,91 (т, 1H), 6,85 (с, 1H), 4,32 (т, 2H), 4,01 (с, 3H), 3,86 (с, 2H), 3,81 (т, 2H), 3,44 (м, 2H), 3,35 (м, 2H), 3,18 (т, 2H), 2,30 (м, 2H), 1,16 (м, 1H), 0,61 (м, 2H), 0,46 (м, 2H):

МС (+ve ECI): 564,2 (M+H)⁺.

2-((циклопропілметил)аміно)етанол, що використовували як вихідний матеріал, одержували в такий спосіб:

а) Розчин етилоксалілхлориду (4,2мл, 37,6ммоль) у дихлорметані (35мл) додавали протягом 30 хвилин до розчину циклопропілметиламіну (3мл, 34,6ммоль) і триетиламіну (7мл) у дихлорметані (35мл) при 0°C. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Додавали воду (20мл) і рН доводили до 3 використовуючи 2,0N хлороводневу кислоту. Органічну фазу відокремлювали, сушили (сульфат магнію) і концентрували одержуючи етил [(циклопропілметил)аміно](оксо)ацетат (5,9г, 100% вихід):

¹H-ЯМР (CDCl₃): 7,24 (ш з, 1H), 3,24 (м, 2H), 1,43 (т, 3H), 1,04 (м, 1H), 0,59 (м, 2H), 0,29 (м, 2H):

МС (+ve ECI): 172 (M+H)⁺.

б) Розчин етил [(циклопропілметил)аміно](оксо)ацетату (5,9г, 34,6ммоль) у тетрагідрофурані (30мл) додавали при кімнатній температурі до суміші комплексу боран:тетрагідрофуран (130мл 1,0 N розчину в ТГФ, 130ммоль) і хлортриметилсилану (34мл, 268ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин. Додавали метанол (20мл) і реакцію перемішували протягом ще 30 хвилин, розводили дихлорметаном і додавали концентрований розчин хлорводневої кислоти (4мл). Суміш перемішували протягом 30 хвилин, підлогували метанольним аміаком (7N) і отриману тверду речовину фільтрували і промивали дихлорметаном. Органічну фазу відокремлювали, концентрували і очищали за допомогою хроматографії на силікагелі. Елюювали дихлорметаном, після чого збільшували полярність до дихлорметан:метанол (95:5), дихлорметан:метанольний аміак (9:1) одержуючи 2-((циклопропілметил)аміно)етанол як біло-жовту рідину (2,99г, 75% вихід):

¹H-ЯМР (DMCO d₆, ТФО): 3,66 (т, 2H), 3,02 (т, 2H), 2,84 (д, 2H), 1,06 (м, 1H), 0,58 (м, 2H), 0,35 (м, 2H).

Приклад 42 - Одержання Сполуки 42 у Таблиці 3 - 2-{3-[(7-{3-[циклобутил(2-гідроксиетил)аміно]пропокси}-6-метоксигіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}-N-(3-фторфеніл)ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 34, але починали з 2-(циклобутиламіно)етанолу (178мг, 1,55ммоль - одержували як описані [Морроу Д. Ф. і ін. (Morrow, D, F et al) у J. Med. Chem. 1973, 16, 736-9]), одержуючи сполуку 42 у Таблиці 3 (42мг, 24% вихід):

¹H-ЯМР (DMCO d₆, ТФО): 8,96 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,36 (м, 2H), 7,34 (с, 1H), 6,90 (т, 1H), 6,83 (с, 1H), 4,29 (т, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,94 (м, 1H), 3,85 (с, 2H), 3,75 (м, 2H), 3,25 (м, 2H), 3,17 (м, 2H), 2,08-2,39 (м, 6H), 1,76 (м, 1H), 1,69 (м, 1H):

МС (+ve ECI): 564,2 (M+H)⁺.

Приклад 43 - Одержання Сполуки 43 у Таблиці 3 - 2-{3-[(7-{3-[циклопентил(2-гідроксиетил)аміно]пропокси}-6-метоксигіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}-N-(3-фторфеніл)ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 34, але починали з 2-(циклопентиламіно)етанолу (200мг, 1,55ммоль) - одержували як описані [Morrow D. F. і ін. (Morrow, D. F et al) у J. Med. Chem. 1973, 16, 736-9], одержуючи сполуку 43 у Таблиці 3 (30мг, 17% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,96 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,34-7,42 (м, 2H), 7,33 (с, 1H), 6,90 (т, 1H), 6,84 (с, 1H), 4,31 (т, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,85 (с, 2H), 3,65 (т, 2H), 3,48 (м, 1H), 3,37 (м, 2H), 3,28 (м, 2H), 2,30 (м, 2H), 2,08 (м, 2H), 1,72 (м, 3H), 1,58 (м, 3H):

МС (+ve ECI): 578,3 (M+H)⁺.

Приклад 44 - Одержання Сполуки 44 у Таблиці 3 - 2-{3-[(7-{3-[(2,2-диметоксиетил)(2-гідроксиетил)аміно]пропокси}-6-метоксигіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}-N-(3-фторфеніл)ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 34, але починали з 2-((2,2-диметоксиетил)аміно)етанолу (231мг, 1,55ммоль), одержуючи сполуку 44 у Таблиці 3 (89мг, 48% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,95 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,31-7,40 (м, 2H), 7,33 (с, 1H), 6,89 (т, 1H), 6,83 (с, 1H), 4,85 (т, 1H), 4,28 (т, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,84 (с, 2H), 3,80 (т, 2H), 3,41 (с, 6H), 3,37 (м, 6H), 2,29 (м, 2H):

МС (+ve ECI): 598,2 (M+H)⁺.

2-((2,2-диметоксиетил)аміно)етанол, що використовували як вихідний матеріал, одержували в такий спосіб:

Етаноламін (4мл, 66,3ммоль) у діоксані (50мл) у присутності карбонату калію (6,9г, 50ммоль) вводили в реакцію з 2-бром-1,1-диметоксиетаном (5мл, 42,3ммоль) при 75°C протягом 6 годин. Тверду речовину фільтрували і промивали діоксаном. Отриману органічну фазу концентрували і очищали за допомогою хроматографії на силікагелі. Елюювали дихлорметаном, після чого збільшували полярність до дихлорметан : метанол (97:3), дихлорметан : метанольний аміак (94:6) одержуючи 2-((2,2-диметоксиетил)аміно)етанол (2,4г, 38% вихід) як блідо-жовту рідину:

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, АсОД): 4,64 (т, 1H), 3,61 (т, 2H), 3,34 (с, 6H), 2,99 (м, 2H), 2,93 (м, 2H).

Приклад 45 - Одержання Сполуки 45 у Таблиці 3 - 2-{3-[(7-{3-[(2,2-дифторетил)(2-гідроксиетил)аміно]пропокси}-6-метоксигіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}-N-(3-фторфеніл)ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 34, але починали з 2-((2,2-дифторетил)аміно)етанолу (194мг, 1,55ммоль), одержуючи сполуку 45 у Таблиці 3 (27мг, 15% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,96 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,33-7,40 (м, 2H), 7,33 (с, 1H), 6,89 (т, 1H), 6,84 (с, 1H), 6,61 (т, 1H), 4,30 (т, 2H), 4,01 (с, 3H), 3,90 (т, 2H), 3,85 (м, 4H), 3,48 (м, 2H), 3,42 (м, 2H), 2,34 (м, 2H):

МС (+ve ECI): 574,3 (M+H)⁺,

2-((2,2-дифторетил)аміно)етанол, що використовували як вихідний матеріал, одержували в такий спосіб:

а) Метил дифторацетат (5г, 45ммоль) в ацетонітрилі (50мл) вводили в реакцію з етаноламіном (2,66мл, 45,4ммоль) при кімнатній температурі протягом 24 годин. Розчинник випарювали і масло, що залишилось, очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, елюювали дихлорметан:метанол (96:4), потім дихлорметан:метанольний аміак (94:6) одержуючи 2,2-дифтор-N-(2-гідроксиетил)ацетамід (6,18г, 98% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆): 8,76 (ш з, 1H), 6,21 (т, 1H), 4,78 (т, 1H), 3,46 (т, 2H), 3,22 (т, 2H):

МС (+ve ECI): 140 (M+H)⁺.

б) Комплекс боран-тетрагідрофуран (40мл 1,0N розчину в ТГФ, 40ммоль) додавали по краплях при 0°C до розчину 2,2-дифтор-N-(2-гідроксиетил)ацетаміду (2,78г, 20ммоль) у тетрагідрофурані (30мл). Суміш нагрівали при кімнатній температурі і потім нагрівали зі зворотним холодильником протягом 18 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і по краплях додавали концентровану хлороводневу кислоту (6мл). Розчинник випарювали і неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі. Елюювали дихлорметан:метанольний аміак (96:4), потім дихлорметан:метанольний аміак (94:6) одержуючи 2-((2,2-дифторетил)аміно)етанол (0,97г, 39% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 6,40 (м, 1H), 3,69 (т, 2H), 3,56 (м, 2H), 3,11 (т, 2H).

Приклад 46 - Одержання Сполуки 46 у Таблиці 3 - N-(3-фторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(2-гідроксиетил)(3,3,3-трифторпропіл)аміно]пропокси}-6-метоксигіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 34, але починали з 2-((3,3,3-трифторпропіл)аміно)етанолу (221мг, 1,55ммоль), одержуючи сполуку 46 у Таблиці 3 (77мг, 41% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,96 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,31-7,40 (м, 2H), 7,33 (с, 1H), 6,89 (т, 1H), 6,83 (с, 1H), 4,29 (т, 2H), 3,99 (с, 3H), 3,84 (с, 2H), 3,79 (т, 2H), 3,51 (м, 2H), 3,38 (м, 2H), 2,91 (м, 2H), 2,29 (м, 2H):

МС (+ve ECI): 606,2 (M+H)⁺.

2-((3,3,3-трифторпропіл)аміно)етанол, що використовували як вихідний матеріал, одержували в такий спосіб:

3-бром-1,1,1-трифторпропан (5,5мл, 51,65ммоль) у діоксані (50мл) у присутності карбонату калію (14,15г, 102,5ммоль) вводили в реакцію з етаноламіном (3,0мл, 51ммоль) при 60°C протягом 36 годин. Розчинник випарювали і залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі. Елюювали дихлорметан:метанол (95:5), потім підвищували полярність до дихлорметан:метанольний аміак (95:5) одержуючи 2-((3,3,3-трифторпропіл)аміно)етанол (4,47г, 55% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 3,56 (т, 2H), 2,97 (т, 2H), 2,82 (т, 2H), 2,57 (м, 2H).

Приклад 47 - Одержання Сполуки 47 у Таблиці 3 - 2-{3-[(7-{3-[(циклобутилметил)(2-

гідроксиетил)аміно]пропоксид-6-метоксигіназолін-4-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл)-N-(3-фторфеніл)ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 34, але починали з 2-((циклобутилметил)аміно)етанолу (200мг, 1,55ммоль), одержуючи сполуку 47 у Таблиці 3 (87мг, 49% вихід):

¹H-ЯМР (DMCO d₆, ТФО): 8,96 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,32-7,43 (м, 2H), 7,32 (с, 1H), 6,89 (т, 1H), 6,83 (с, 1H), 4,29 (т, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,85 (с, 2H), 3,77 (т, 2H), 3,19-3,34 (м, 6H), 2,75-3,03 (м, 1H), 2,27 (м, 2H), 2,11 (м, 2H), 1,85 (м, 6H):

МС (+ve ECI): 578,3 (M+H)⁺.

2-((циклобутилметил)аміно)етанол, що використовували як вихідний матеріал, одержували в такий спосіб:

а) Циклобутанкарбонілхлорид (5мл, 43,8ммоль) повільно додавали до розчину етилгліцинату (5,86г, 42ммоль) у дихлорметані (100мл) і триетиламіну (14,6мл, 105ммоль) при 0°C. Суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 14 годин. Реакційну суміш промивали 1,0 N хлорводневою кислотою і органічну фазу відокремлювали, сушили (сульфат магнію) і випарювали у вакуумі одержуючи жовту тверду речовину. Перекристалізували з дихлорметан : петролейний ефір, одержуючи етил N-(циклобутилкарбоніл)гліцинат, як білу тверду речовину (7,78г, 100% вихід):

¹H-ЯМР (DMCO d₆): 8,08 (т, 1H), 4,09 (до, 2H), 3,79 (с, 2H), 3,07 (м, 1H), 2,00-2,18 (м, 4H), 1,89 (м, 1H), 1,78 (м, 1H), 1,20 (т, 3H).

б) Етил N-(циклобутилкарбоніл)гліцинат (7,6г, 41ммоль) у тетрагідрофурані (40мл) додавали до комплексу боран-тетрагідрофуран (100мл 1,0N розчину в тетрагідрофурані, 100ммоль) і нагрівали при 60°C протягом 24 годин. До суміші додавали ще комплекс боран-тетрагідрофуран (20мл) і нагрівання продовжували ще 8 годин. Реакційну суміш потім повільно розводили метанолом (20мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 години. Повільно додавали концентрований розчин хлорводневої кислоти (6мл) після чого розводили дихлорметаном. Тверду речовину, що випадала в осад, відяляли за допомогою фільтрування і промивали дихлорметаном. Органічну фазу сушили (сульфат магнію), концентрували і очищали за допомогою хроматографії на силікагелі. Елюювали дихлорметан:метанол (96:4), потім дихлорметан:метанольний аміак (94:6) одержуючи 2-((циклобутилметил)аміно)етанол (4,16г, 78% вихід):

¹H-ЯМР (DMCO d₆, ТФО): 8,38 (ш з, 1H), 3,65 (т, 2H), 2,98 (м, 4H), 2,62 (м, 2H), 2,06 (м, 2H), 1,72-1,94 (м, 4H).

Приклад 48 - Одержання Сполуки 48 у Таблиці 3 - N-(3-фторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(2-гідроксиетил)(2-метоксиетил)аміно]пропоксид-6-метоксигіназолін-4-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл}ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 34, але починали з 2-((2-метоксиетил)аміно)етанолу (184мг, 1,55ммоль - одержували відповідно до [А. А. Сантілі і ін. (А. А. Santilli et al), J. Heterocycl.

Chem. 1972, 9, 309-13]), одержуючи сполуку 48 у Таблиці 3 (37мг, 21% вихід):

¹H-ЯМР (DMCO d₆, ТФО): 8,95 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,31-7,42 (м, 2H), 7,32 (с, 1H), 6,89 (т, 1H), 6,83 (с, 1H), 4,29 (т, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,84 (с, 2H), 3,78 (т, 1H), 3,71 (т, 1H), 3,65 (т, 1H), 3,59 (т, 1H), 3,35-3,53 (м, 4H), 3,14 (т, 1H), 3,02 (т, 1H), 2,29(м, 2H):

МС (+ve ECI): 568,2 (M+H)⁺.

Приклад 49 - Одержання Сполуки 49 у Таблиці 3 - 2-{3-[(7-{3-[(1,3-діоксолан-2-ілметил)(2-гідроксиетил)аміно]пропоксид-6-метоксигіназолін-4-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл)-N-(3-фторфеніл)ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 34, але починали з 2-((1,3-діоксолан-2-ілметил)аміно)етанолу (227мг, 1,55ммоль), одержуючи сполуку 49 у Таблиці 3 (105мг, 57% вихід):

¹H-ЯМР (DMCO d₆, ТФО): 8,95 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,31-7,41 (м, 2H), 6,88 (т, 1H), 6,83 (с, 1H), 5,31 (т, 1H), 4,29 (т, 2H), 4,00 (с, 3H), 4,00 (т, 2H), 3,89 (т, 2H), 3,84 (с, 2H), 3,81 (т, 2H), 3,34-3,55 (м, 6H), 2,31 (м, 2H):

МС (+ve ECI): 596,3 (M+H)⁺.

2-((1,3-діоксолан-2-ілметил)аміно)етанол, що використовували як вихідний матеріал, одержували в такий спосіб:

2-(бромметил)-1,3-діоксолан (4,4мл, 42,5ммоль) у діоксані (60мл) вводили в реакцію з етаноламіном (4мл, 66,3ммоль) у присутності карбонату калію (6,9г, 50ммоль) при 75°C протягом 7 годин. Суміш концентрували і очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, елюювали дихлорметан:метанол (97:3), потім дихлорметан:метанольний аміак (94:6), одержуючи 2-((1,3-діоксолан-2-ілметил)аміно)етанол (1,90г, 24% вихід):

¹H-ЯМР (DMCO d₆, ТФО): 5,17 (т, 1H), 3,86-4,04 (м, 4H), 3,67 (т, 2H), 3,20 (м, 2H), 3,06 (м, 2H).

Приклад 50 - Одержання Сполуки 50 у Таблиці 3 - 2-{3-[(7-(4-хлорбутоксид)-6-метоксигіназолін-4-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл)-N-(3-фторфеніл)ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 3, але починали з (3-{[7-(4-хлорбутоксид)-6-метоксигіназолін-4-іл]аміно]-1Н-піразол-5-іл)оцтової кислоти (2,05г, 5ммоль), одержуючи сполуку 50 у Таблиці 3, як майже білу тверду речовину (1,45г, 58% вихід):

¹H-ЯМР (DMCO d₆, ТФО): 8,94 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,64 (м, 1H), 7,33-7,40 (м, 2H), 7,29 (с, 1H), 6,72-6,88 (м, 1H), 6,83 (с, 1H), 4,27 (м, 2H), 4,01 (с, 3H), 3,85 (с, 2H), 3,76 (м, 2H), 1,92-1,99 (м, 4H):

МС (+ve ECI): 499,1 (M+H)⁺.

(3-{[7-(4-хлорбутоксид)-6-метоксигіназолін-4-іл]аміно]-1Н-піразол-5-іл)оцтову кислоту, що використовували як вихідний матеріал, одержували в такий спосіб:

а) Розчин N'-(2-ціано-5-гідрокси-4-метоксифеніл)-N,N-диметилімідоформаміду (3,29г, 1,5ммоль) у диметилформаміді (33мл) і карбонат калію (4,14г, 30ммоль) вводили в реакцію з 1-бром-4-хлорбутаном (3,86г, 2,5ммоль) при 60°C протягом 2 годин. До реакційної суміші додавали

воду і суміш потім екстрагували етилацетатом. Органічну фазу сушили (сульфат магнію), концентрували і залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі. Елюювали дихлорметан : етилацетат (8:2), потім збільшували полярність до (6:4) одержуючи N-[5-(4-хлорбутокс)-2-ціано-4-метоксифеніл]-N,N-диметилімідоформамід, як білу тверду речовину (3,7г, 80% вихід):

¹H-ЯМР (DMCO d₆): 7,97 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,74 (с, 1H), 4,07 (м, 2H), 3,73 (м, 5H), 3,06 (с, 3H), 2,96 (с, 3H), 1,87 (м, 4H).

б) N-[5-(4-хлорбутокс)-2-ціано-4-метоксифеніл]-N,N-диметилімідоформамід (464г, 15ммоль) в оцтовій кислоті (13,5мл, 225ммоль) вводили в реакцію з (3-аміно-1H-піразол-5-іл)оцтовою кислотою (2,22г, 15,8ммоль) при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 1 години. Суміш охолоджували, розводили етанолом (25мл) і отриманий осад одержували за допомогою фільтрування з відсмоктуванням. Тверду речовину перемішували у воді 1 годину, збирали за допомогою фільтрування з відсмоктуванням і сушили одержуючи (3-[[7-(4-хлорбутокс)-6-метоксиназолін-4-іл]аміно]-1H-піразол-5-іл)оцтову кислоту (4,5г, 74% вихід):

¹H-ЯМР (DMCO d₆, TFO): 8,47 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,15 (с, 1H), 6,69 (с, 1H), 4,18 (м, 2H), 3,94 (с, 3H), 3,76 (м, 2H), 3,65 (с, 2H), 1,93 (м, 4H):

МС (+ve ECI): 406,14 (M+H)⁺.

Приклад 51 - Одержання Сполуки 51 у Таблиці 3 - N-(3-фторфеніл)-2-{3-[[7-(4-((2R)-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл)бутокс)-6-метоксиназолін-4-іл]аміно]-1H-піразол-5-іл]ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 7, але починали з 2-(3-[[7-(4-хлорбутокс)-6-метоксиназолін-4-іл]аміно]-1H-піразол-5-іл)-N-(3-фторфеніл)ацетаміду (125мг, 0,25ммоль) і D-пролінолу (76мг, 0,75ммоль) у присутності йодиду калію (83мг, 0,5ммоль) і нагрівали протягом 3 годин, одержуючи сполуку 51 у Таблиці 3 як блідо-жовту тверду речовину (68мг, 48% вихід):

¹H-ЯМР (DMCO d₆, TFO): 8,96 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,64 (м, 1H), 7,34-7,40 (м, 2H), 7,33 (с, 1H), 6,90 (м, 1H), 6,84 (с, 1H), 4,25 (м, 2H), 4,01 (с, 3H), 3,79 (с, 2H), 3,77 (м, 1H), 3,58-3,65 (м, 3H), 3,40-3,50 (м, 1H), 3,14 (м, 2H), 2,10 (м, 1H), 2,00 (м, 1H), 1,80-1,95 (м, 5H), 1,75 (м, 1H):

МС (+ve ECI): 564,3 (M+H)⁺.

Приклад 52 - Одержання Сполуки 52 у Таблиці 3 - N-(3-фторфеніл)-2-{3-[[7-(4-((2-гідроксиетил)(ізобутил)аміно)бутокс)-6-метоксиназолін-4-іл]аміно]-1H-піразол-5-іл]ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 51, але починали з 2-(ізобутиламіно)етанолу (117мг, 0,75ммоль), одержуючи сполуку 52 у Таблиці 3 як жовту тверду речовину (88мг, 60% вихід):

¹H-ЯМР (DMCO d₆, TFO): 8,96 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,65 (м, 1H), 7,33-7,38 (м, 3H), 6,89 (м, 1H), 6,85 (с, 1H), 4,26 (м, 2H), 4,01 (с, 3H), 3,86 (с, 2H), 3,79 (м, 2H), 3,23-3,29 (м, 2H), 3,09 (м, 1H), 2,98 (м, 1H), 2,10 (м, 1H), 1,91 (м, 4H), 0,99 (д, 6H):

МС (+ve ECI): 580,2 (M+H)⁺.

Приклад 53 - Одержання Сполуки 53 у Таблиці 3 - 2-{3-[[7-((2R)-1-(2-трет-бутоксietил)піролідін-2-іл]метокс)-6-метоксиназолін-4-іл]аміно]-1H-піразол-5-іл]-N-(3-фторфеніл)ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 3, але починали з 3-[[7-((2R)-1-(2-трет-бутоксietил)піролідін-2-іл]метокс)-6-метоксиназолін-4-іл]аміно]-1H-піразол-5-іл]оцтової кислоти (450мг, 0,9ммоль), одержуючи сполуку 53 у Таблиці 3 (130мг, 24% вихід):

¹H-ЯМР (DMCO d₆): 10,45 (с, 1H), 10,18 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,36 (м, 2H), 7,14 (с, 1H), 6,90 (м, 1H), 6,73 (с, 1H), 4,06 (м, 1H), 3,93 (м, 4H), 3,73 (с, 2H), 3,40 (м, 2H), 3,00 (м, 4H), 2,36 (м, 2H), 1,75 (м, 3H), 1,11 (с, 9H):

МС (+ve ECI): 592,2 (M+H)⁺.

3-[[7-((2R)-1-(2-трет-бутоксietил)піролідін-2-іл]метокс)-6-метоксиназолін-4-іл]аміно]-1H-піразол-5-іл]оцтову кислоту, що використовували як вихідний матеріал, одержували в такий спосіб:

а) Розчин N'-(2-ціано-5-гідрокси-4-метоксифеніл)-N,N-диметилімідоформаміду (3,00г, 13,7ммоль) у дихлорметані (30мл) вводили в реакцію з трет-бутил (2R)-2-(гідроксиметил)піролідін-1-карбоксилатом (3,03г, 15ммоль) у присутності трифенілфосфіну (5,38г, 20,5ммоль) і діетил азодикарбоксилату (3,23мл, 20,5ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, розчинник випарювали і залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі. Елюювали етилацетат : петролейний ефір (2:8), потім (1:1) одержуючи трет-бутил (2R)-2-[[4-ціано-5-[[1E)-(диметиламіно)метил]ен]аміно]-2-метоксифенокси]метил]піролідін-1-карбоксилат (5,4г, 99% вихід):

¹H-ЯМР (DMCO d₆): 7,88-8,00 (м, 1H), 6,92-7,10 (м, 1H), 6,73 (с, 1H), 4,08 (м, 2H), 3,98 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,26 (м, 2H), 3,05 (с, 3H), 2,95 (с, 3H), 1,99 (м, 2H), 1,96 (м, 2H), 1,41 (с, 9H):

МС (+ve ECI): 403,3 (M+H)⁺.

б) трет-бутил (2R)-2-[[4-ціано-5-[[1E)-(диметиламіно)метил]ен]аміно]-2-метоксифенокси]метил]піролідін-1-карбоксилат (5,4г, 13ммоль) вводили в реакцію із сумішшю дихлорметан/трифтороцтова кислота (5:1) при кімнатній температурі протягом 14 годин. Розчинник випарювали і залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, елюювали дихлорметан:метанол (9:1), потім дихлорметан:метанольний аміак (9:1), одержуючи N'-(2-ціано-4-метокси-5-[[2R)-піролідін-2-іл]метоксифеніл]-N,N-диметилімідоформамід (1,5г, 35% вихід):

¹H-ЯМР (DMCO d₆, TFO): 8,56 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 4,40 (м, 1H), 4,21 (м, 1H), 4,05 (м, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,27 (м, 2H), 3,39 (с, 3H), 3,29 (с, 3H), 2,20 (м, 1H), 2,02 (м, 1H), 1,95 (м, 1H), 1,75 (м, 1H):

МС (+ve ECI): 330,2 (M+H)⁺.

в) N'-(2-ціано-4-метокси-5-[[2R)-піролідін-2-іл]метоксифеніл]-N,N-диметилімідоформамід (1,23г, 4,06ммоль) у диметилформаміді (13мл) вводили в реакцію з 2-(2-брометокси)-2-метилпропаном (809мг, 4,47ммоль) у присутності

карбонату калію (842мг, 6,1ммоль) при 50°C протягом 5 годин. Розчинник потім випарювали і залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, елюювали дихлорметан:метанол (98:2), потім (95:5), одержуючи N'-(5-[(2R)-1-(2-трет-бутоксietiл)піролідin-2-іл]метокси)-2-ціано-4-метоксифеніл)-N,N-диметилімідоформамід (908мг, 56% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆): 7,91 (с, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,74 (с, 1H), 3,97 (м, 1H), 3,84 (м, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,39 (м, 2H), 2,92 (м, 2H), 2,50 (м, 1H), 2,31 (м, 1H), 1,91 (м, 1H), 1,68 (м, 2H), 1,57 (м, 1H), 1,11 (с, 9H):

МС (+ve ECI): 403,25 (M+H)⁺.

г) N'-(5-[(2R)-1-(2-трет-бутоксietiл)піролідin-2-іл]метокси)-2-ціано-4-метоксифеніл)-N,N-диметилімідоформамід (300мг, 0,74ммоль) в оцтовій кислоті (0,64мл) вводили в реакцію з (3-аміно-1H-піразол-5-іл)оцтовою кислотою (110мг, 0,78ммоль) при 120°C протягом 20 хвилин. Розчинник випарювали і залишок розтирали з дихлорметаном одержуючи {3-[(7-[(2R)-1-(2-трет-бутоксietiл)піролідin-2-іл]метокси)-6-метоксизіназолін-4-іл]аміно]-1H-піразол-5-іл}оцтову кислоту (183мг, 47% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆): 10,25 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,13 (с, 1H), 6,65 (с, 1H), 4,06 (м, 1H), 3,93 (м, 4H), 3,64 (с, 2H), 3,40 (м, 2H), 3,05 (м, 4H), 2,36 (м, 2H), 1,75 (м, 3H), 1,11 (с, 9H):

МС (+ve ECI): 499,17 (M+H)⁺.

Приклад 54 - Одержання Сполуки 54 у Таблиці 3 - N-(3-фторфеніл)-2-{3-[(7-[(2R)-1-(2-гідроксиетил)піролідin-2-іл]метокси)-6-метоксизіназолін-4-іл]аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід

2-{3-[(7-[(2R)-1-(2-трет-бутоксietiл)піролідin-2-іл]метокси)-6-метоксизіназолін-4-іл]аміно]-1H-піразол-5-іл}-N-(3-фторфеніл)ацетамід (120мг, 0,2ммоль) вводили в реакцію із сумішшю дихлорметан/трифтороцтова кислота (5:2) при кімнатній температурі протягом 18 годин. Розчинник випарювали у вакуумі і залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, елюювали дихлорметан:метанол (9:1), потім дихлорметан:метанольний аміак (95:5), одержуючи сполуку 54 у Таблиці 3 (40мг, 37% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆): 11,00 (с, 1H), 10,33 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,34 (м, 2H), 7,15 (с, 1H), 6,89 (т, 1H), 6,83 (с, 1H), 4,40 (с, 1H), 4,07 (с, 1H), 3,93 (м, 4H), 3,76 (с, 2H), 3,50 (с, 2H), 3,09 (м, 1H), 2,97 (м, 2H), 2,31 (м, 1H), 1,94 (м, 1H), 1,73 (м, 2H), 1,65 (м, 1H):

МС (+ve ECI): 536,2 (M+H)⁺.

Приклад 55 - Одержання Сполуки 55 у Таблиці 3 - N-(3,5-дифторфеніл)-2-{3-[(6-метокси-7-(3-піролідin-1-ілпропокси)хіназолін-4-іл]аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 7, але починали з 2-(5-((7-(3-хлорпропокси)-6-метоксизіназолін-4-іл)аміно)-1H-піразол-3-іл)-N-(3,5-дифторфеніл)ацетаміду (130мг, 0,26ммоль) і піролідину (71мг, 1ммоль), одержуючи сполуку 55 у Таблиці 3 (24мг, 17% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,96 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,25-7,45 (м, 3H), 6,91 (м, 1H), 6,84 (с, 1H),

4,30 (м, 2H), 4,01 (с, 3H), 3,86 (с, 2H), 3,60-3,75 (м, 2H), 3,30-3,45 (м, 2H), 3,00-3,15 (м, 2H), 2,20-2,32 (м, 2H), 2,00-2,15 (м, 2H), 1,80-2,00 (м, 2H):

МС (+ve ECI): 538,5 (M+H)⁺.

Приклад 56 - Одержання Сполуки 56 у Таблиці 3 - N-(3,5-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(2-гідроксиетил)аміно]пропокси}-6-метоксизіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 55, але починали з етаноламіну (61мг, 1ммоль), одержуючи сполуку 56 у Таблиці 3 (50мг, 36% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,95 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,36 (д, 1H), 7,35 (д, 1H), 7,31 (с, 1H), 6,92 (т, 1H), 6,83 (с, 1H), 4,30 (т, 2H), 4,01 (с, 3H), 3,86 (с, 2H), 3,69 (т, 2H), 3,16 (м, 2H), 3,09 (м, 2H), 2,23 (м, 2H):

МС (+ve ECI): 528,5 (M+H)⁺.

Приклад 57 - Одержання Сполуки 57 у Таблиці 3 - N-(3,5-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(2-гідрокси-1,1-диметилетил)аміно]пропокси}-6-метоксизіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 55, але починали з 2-аміно-2-метил-1-пропанолу (89мг, 1ммоль), одержуючи сполуку 57 у Таблиці 3 (50мг, 35% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,96 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,37 (д, 1H), 7,35 (д, 1H), 7,33 (с, 1H), 6,91 (т, 1H), 6,84 (с, 1H), 4,32 (т, 2H), 4,01 (с, 3H), 3,86 (с, 2H), 3,46 (с, 2H), 3,10 (м, 2H), 2,22 (м, 2H), 1,25 (с, 6H):

МС (+ve ECI): 556,5 (M+H)⁺.

Приклад 58 - Одержання Сполуки 58 у Таблиці 3 - N-(3,5-дифторфеніл)-2-{3-[(6-метокси-7-{3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропокси}хіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 55, але починали з 1-метилпіперазину (100мг, 1ммоль), одержуючи сполуку 58 у Таблиці 3 (60мг, 41% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,96 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,37 (д, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,34 (д, 1H), 6,91 (т, 1H), 6,84 (с, 1H), 4,31 (т, 1H), 4,01 (с, 3H), 3,86 (с, 2H), 3,20-3,95 (м, 8H), 3,44 (т, 2H), 2,95 (с, 3H), 2,30 (м, 2H):

МС (+ve ECI): 567,5 (M+H)⁺.

Приклад 59 - Одержання Сполуки 59 у Таблиці 3 - N-(3,5-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[етил(2-гідроксиетил)аміно]пропокси}-6-метоксизіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 55, але починали з 2-(етиламіно)етанолу (89мг, 1ммоль), одержуючи сполуку 59 у Таблиці 3 (124мг, 86% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,96 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,35 (м, 2H), 7,33 (с, 1H), 6,90 (м, 1H), 6,84 (с, 1H), 4,30 (м, 2H), 4,01 (с, 3H), 3,86 (с, 2H), 3,78 (т, 2H), 3,30 (м, 6H), 2,29 (м, 2H), 1,27 (т, 3H):

МС (+ve ECI): 556,5 (M+H)⁺.

Приклад 60 - Одержання Сполуки 60 у Таблиці 3 - N-(3,5-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[2-(2-гідроксиетил)піперидин-1-іл]пропокси}-6-метоксизіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 55, але починали з 2-(2-гідроксиетил)піперидину (129мг, 1ммоль), одержуючи сполуку 60 у Таблиці 3 (58мг, 37% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,95 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,36 (м, 3H), 6,95 (т, 1H), 6,90 (с, 1H), 4,30 (м, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,85 (с, 2H), 3,10-3,70 (м, 7H), 2,25 (м, 2H), 1,80 (м, 6H), 1,50 (м, 2H):

МС (+ve ESI): 596,6 (M+H)⁺.

Приклад 61 - Одержання Сполуки 61 у Таблиці 3 - N-(3,5-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[4-(2-гідроксиетил)піперазин-1-іл]пропоксид}-6-метоксифіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 55, але починали з 2-піперазин-1-ілетанолу (130мг, 1ммоль), одержуючи сполуку 61 у Таблиці 3 (80мг, 52% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,96 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,36 (м, 3H), 6,95 (т, 1H), 6,83 (с, 1H), 4,31 (м, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,86 (с, 2H), 3,30-3,90 (м, 14H), 2,30 (м, 2H):

МС (+ve ESI): 597,5 (M+H)⁺.

Приклад 62 - Одержання Сполуки 62 у Таблиці 3 - N-(3,5-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[4-(2-гідроксиетил)піперидин-1-іл]пропоксид}-6-метоксифіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 55, але починали з 4-(2-гідроксиетил)піперидину (129мг, 1ммоль), одержуючи сполуку 62 у Таблиці 3 (67мг, 43% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,45 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,37 (м, 2H), 7,14 (с, 1H), 6,95 (м, 1H), 6,84 (с, 1H), 4,34 (т, 1H), 4,17 (м, 2H), 3,94 (с, 3H), 3,79 (с, 2H), 3,45 (м, 2H), 2,88 (м, 2H), 2,40 (т, 2H), 1,90 (м, 4H), 1,62 (д, 2H), 1,36 (м, 3H), 1,15 (м, 2H):

МС (+ve ESI): 596,6 (M+H)⁺.

Приклад 63 - Одержання Сполуки 63 у Таблиці 3 - N-(3,5-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-(3-гідроксипіперидин-1-іл)пропоксид}-6-метоксифіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 55, але починали з піперидин-3-олу (101мг, 1ммоль), одержуючи сполуку 63 у Таблиці 3 (105мг, 71% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,96 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,97 (м, 3H), 6,92 (т, 1H), 6,86 (с, 1H), 4,30 (м, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,86 (с, 2H), 2,80-3,60 (м, 6H), 1,70-2,30 (м, 2H):

МС (+ve ESI): 568,5 (M+H)⁺.

Приклад 64 - Одержання Сполуки 64 у Таблиці 3 - N-(3,5-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(2-гідроксибутил)аміно]пропоксид}-6-метоксифіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 55, але починали з 1-амінобутан-2-олу (89мг, 1ммоль), одержуючи сполуку 64 у Таблиці 3 (80мг, 55% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,96 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,37 (м, 3H), 6,90 (т, 1H), 6,83 (с, 1H), 4,30 (м, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,85 (с, 2H), 3,70 (м, 1H), 2,80-3,20 (м, 4H), 2,25 (м, 2H), 1,45 (м, 2H), 0,90 (т, 3H):

МС (+ve ESI): 556,5 (M+H)⁺.

Приклад 65 - Одержання Сполуки 65 у Таблиці 3 - N-(3,5-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[4-(гідроксиметил)піперидин-1-іл]пропоксид}-6-метоксифіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 55, але починали з 4-(гідроксиметил)піперидину (115мг, 1ммоль), одержуючи сполуку 65 у Таблиці 3 (54мг, 35% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,96 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,37 (м, 3H), 6,92 (т, 1H), 6,83 (с, 1H), 4,30 (т, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,86 (с, 2H), 3,61 (д, 2H), 3,30 (м, 4H), 3,00 (т, 2H), 2,30 (м, 2H), 1,90 (д, 2H), 1,65 (м, 1H), 1,40 (м, 2H):

МС (+ve ESI): 582,6 (M+H)⁺.

Приклад 66 - Одержання Сполуки 66 у Таблиці 3 - N-(3,5-дифторфеніл)-2-{3-[(3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)аміно]пропоксид}-6-метоксифіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 55, але починали з 3-аміно-2,2-диметилпропан-1-олу (103мг, 1ммоль), одержуючи сполуку 66 у Таблиці 3 (53мг, 36% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,96 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,36 (м, 3H), 6,92 (т, 1H), 6,83 (с, 1H), 4,30 (т, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,85 (с, 2H), 3,28 (с, 2H), 3,16 (м, 2H), 2,91 (с, 2H), 2,26 (м, 2H), 0,94 (с, 6H):

МС (+ve ESI): 570,6 (M+H)⁺.

Приклад 67 - Одержання Сполуки 67 у Таблиці 3 - N-(3,5-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(2R)-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл]пропоксид}-6-метоксифіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 55, але починали з D-пролінолу (101мг, 1ммоль), одержуючи сполуку 67 у Таблиці 3 (83мг, 56% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,96 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,30-7,40 (м, 3H), 6,85-6,95 (м, 1H), 6,84 (с, 1H), 4,30 (м, 2H), 4,01 (с, 3H), 3,86 (с, 2H), 3,72-3,82 (м, 1H), 3,50-3,70 (м, 4H), 3,15-3,30 (м, 2H), 2,25-2,40 (м, 2H), 1,95-2,20 (м, 2H), 1,85-1,95 (м, 1H), 1,70-1,85 (м, 1H):

МС (+ve ESI): 568,5 (M+H)⁺.

Приклад 68 - Одержання Сполуки 68 у Таблиці 3 - N-(3,5-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(2S)-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл]пропоксид}-6-метоксифіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 55, але починали з L-пролінолу (101мг, 1ммоль), одержуючи сполуку 68 у Таблиці 3 (85мг, 57% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,96 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,30-7,40 (м, 3H), 6,85-6,95 (м, 1H), 6,84 (с, 1H), 4,30 (м, 2H), 4,01 (с, 3H), 3,86 (с, 2H), 3,72-3,82 (м, 1H), 3,50-3,70 (м, 4H), 3,15-3,30 (м, 2H), 2,25-2,40 (м, 2H), 1,95-2,20 (м, 2H), 1,85-1,95 (м, 1H), 1,70-1,85 (м, 1H):

МС (+ve ESI): 568,5 (M+H)⁺.

Приклад 69 - Одержання Сполуки 69 у Таблиці 3 - N-(3,5-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(2S)-2-гідроксипропіл]аміно]пропоксид}-6-

метоксихіназолін-4-іл]аміно}-1H-піразол-5-іл)ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 55, але починали з (S)-(+)-1-амінопропан-2-олу (75мг, 1ммоль), одержуючи сполуку 69 у Таблиці 3 (67мг, 48% вихід):

¹H-ЯМР (DMCO d₆, ТФО): 8,96 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,36 (м, 3H), 6,90 (т, 1H), 6,84 (с, 1H), 4,31 (т, 2H), 4,01 (с, 3H), 3,95 (м, 1H), 3,86 (с, 2H), 3,16 (м, 2H), 3,07 (м, 1H), 2,85 (м, 1H), 2,25 (м, 2H), 1,15 (д, 3H):

МС (+ve ECI): 542,5 (M+H)⁺.

Приклад 70 - Одержання Сполуки 70 у Таблиці 3 - N-(3,5-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(2K)-2-гідроксипропіл]аміно}пропокси)-6-метоксихіназолін-4-іл]аміно}-1H-піразол-5-іл)ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 55, але починали з (R)-(-)-1-амінопропан-2-олу (75мг, 1ммоль), одержуючи сполуку 70 у Таблиці 3 (52мг, 37% вихід):

¹H-ЯМР (DMCO d₆, ТФО): 8,96 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,36 (м, 3H), 6,91 (т, 1H), 6,83 (с, 1H), 4,29 (т, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,95 (м, 1H), 3,85 (с, 2H), 3,15 (м, 2H), 3,07 (м, 1H), 2,85 (м, 1H), 2,25 (м, 2H), 1,15 (д, 3H):

МС (+ve ECI): 542,5 (M+H)⁺.

Приклад 71 - Одержання Сполуки 71 у Таблиці 3 - N-(3,5-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(3B)-3-гідроксипіролідін-1-іл]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл)ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 55, але починали з (S)-(-)-3-гідроксипіролідину (87мг, 1ммоль), одержуючи сполуку 71 у Таблиці 3 (76мг, 53% вихід):

¹H-ЯМР (DMCO d₆, ТФО): 8,96 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,34 (м, 3H), 6,91 (т, 1H), 6,83 (с, 1H), 4,45 (м, 1H), 4,30 (м, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,86 (с, 2H), 3,00-3,80 (м, 6H), 2,25 (м, 2H), 1,95 (м, 2H):

МС (+ve ECI): 554,5 (M+H)⁺.

Приклад 72 - Одержання Сполуки 72 у Таблиці 3 - N-(3,5-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(3B)-3-гідроксипіролідін-1-іл]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл)ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 55, але починали з (R)-(+)-3-гідроксипіролідину (87мг, 1ммоль), одержуючи сполуку 72 у Таблиці 3 (76мг, 53% вихід):

¹H-ЯМР (DMCO d₆, ТФО): 8,96 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,35 (м, 3H), 6,90 (т, 1H), 6,84 (с, 1H), 4,45 (м, 1H), 4,30 (м, 2H), 4,01 (с, 3H), 3,86 (с, 2H), 3,00-3,80 (м, 6H), 2,25 (м, 2H), 1,95 (м, 2H):

МС (+ve ECI): 554,5 (M+H)⁺.

Приклад 73 - Одержання Сполуки 73 у Таблиці 3 - N-(3,5-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(2-гідроксиетил)(ізобутил)аміно]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл)ацетамід

2-{3-[(7-{3-хлорпропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл)-N-(3,5-дифторфеніл)ацетамід (2г, 4ммоль) у 1-метил-2-піролідиноні (20мл) вводили в реакцію з йодидом калію (1,33г, 8ммоль) і 2-(ізобутиламіно)етанолом

(1,88г, 16ммоль) під аргоном, при 60°C протягом 8 годин. Розчинник випарювали і залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, елюювали дихлорметан:метанол (95:5), потім дихлорметан:метанольний аміак (95:5), одержуючи сполуку 73 у Таблиці 3 (1,05г, 45% вихід):

¹H-ЯМР (DMCO d₆, ТФО): 8,95 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,35 (д, 2H), 7,34 (с, 1H), 6,92 (т, 1H), 6,83 (с, 1H), 4,30 (м, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,86 (с, 2H), 3,82 (т, 2H), 3,89 (м, 2H), 3,29 (м, 2H), 2,17-2,98 (м, 2H), 2,30 (м, 2H), 2,13 (м, 1H), 1,01 (д, 6H):

МС (+ve ECI): 584,3 (M+H)⁺.

Приклад 74 - Одержання Сполуки 74 у Таблиці 3 - N-(3,5-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(2-гідроксиетил)(пропіл)аміно]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл)ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 73, але починали з 2-(пропіламіно)етанолу (1,83мл, 16ммоль), одержуючи сполуку 74 у Таблиці 3 (900мг, 39% вихід):

¹H-ЯМР (DMCO d₆): 10,63 (с, 1H), 10,17 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,36 (д, 2H), 7,14 (с, 1H), 6,94 (т, 1H), 6,85 (с, 1H), 4,35 (ш з, 1H), 4,20 (т, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,79 (с, 2H), 3,46 (м, 2H), 2,63 (м, 2H), 2,52 (м, 2H), 2,42 (м, 2H), 1,92 (м, 2H), 1,42 (м, 2H), 0,83 (т, 3H):

МС (+ve ECI): 570,3 (M+H)⁺.

Приклад 75 - Одержання Сполуки 75 у Таблиці 3 - 2-{3-[(7-{3-[аліл(2-гідроксиетил)аміно]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл)-N-(3,5-дифторфеніл)ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 73, але починали з 2-(аліламіно)етанолу (101мг, 1ммоль) у диметилацетаміді (1,4мл) при 110°C протягом 2,5 годин одержуючи сполуку 75 у Таблиці 3 (52мг, 33% вихід):

¹H-ЯМР (DMCO d₆, ТФО): 8,96 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,35 (м, 2H), 7,32 (с, 1H), 6,91 (м, 1H), 6,84 (с, 1H), 5,90-6,10 (м, 1H), 5,50-5,75 (м, 2H), 4,30 (м, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,86-4,00 (м, 2H), 3,86 (с, 2H), 3,79 (м, 2H), 3,20-3,40 (м, 4H), 2,20-2,40 (м, 2H):

МС (+ve ECI): 568,2 (M+H)⁺.

Приклад 76 - Одержання Сполуки 76 у Таблиці 3 - N-(3,5-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(2-гідроксиетил)(проп-2-ін-1-іл)аміно]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл)ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 73, але починали з 2-(проп-2-ін-1-аміно)етанолу (99мг, 1ммоль) і нагрівали при 105°C протягом 12 годин одержуючи сполуку 76 у Таблиці 3 (50мг, 31% вихід):

¹H-ЯМР (DMCO d₆, ТФО): 8,95 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,34 (м, 2H), 7,31 (с, 1H), 6,91 (м, 1H), 6,83 (с, 1H), 4,29 (м, 4H), 4,00 (с, 3H), 3,89 (м, 1H), 3,86 (с, 2H), 3,80 (м, 2H), 3,43 (м, 2H), 3,36 (м, 2H), 2,30 (м, 2H):

МС (+ve ECI): 566,2 (M+H)⁺.

Приклад 77 - Одержання Сполуки 77 у Таблиці 3 - N-(3,5-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(2-гідроксиетил)(ізопропіл)аміно]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл)ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 73, але починали з 2-(ізопропіламіно)етанолу (130мг, 1ммоль) і нагрівали при 105°C протягом 12 годин і при 125°C протягом 8 годин, одержуючи сполуку 77 у Таблиці 3 (40мг, 25% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,96 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,30-7,40 (м, 3H), 6,89 (м, 1H), 6,84 (с, 1H), 4,30 (м, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,86 (с, 2H), 3,76 (м, 2H), 3,35 (м, 4H), 3,18 (м, 1H), 2,30 (м, 2H), 1,30 (м, 6H):

МС (+ve ECI): 570,3 (M+H)⁺.

Приклад 78 - Одержання Сполуки 78 у Таблиці 3 - N-(3,5-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(2,2-диметилпропіл)(2-гідроксиетил)аміно]пропокси}-6-метоксифіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 73, але починали з 2-((2,2-диметилпропіл)аміно)етанолу (131мг, 1ммоль) і нагрівали при 130°C протягом 2 годин, одержуючи сполуку 78 у Таблиці 3 (42мг, 25% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,95 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,30-7,40 (м, 3H), 6,88 (м, 1H), 6,83 (с, 1H), 4,30 (м, 2H), 3,99 (с, 3H), 3,85 (с, 2H), 3,78-3,85 (м, 2H), 3,40 (м, 2H), 3,30 (м, 2H), 3,22 (м, 1H), 3,12 (м, 1H), 2,30 (м, 2H):

МС (+ve ECI): 598,2 (M+H)⁺.

Приклад 79 - Одержання Сполуки 79 у Таблиці 3 - 2-{3-[(7-{3-[(циклобутил(2-гідроксиетил)аміно]пропокси}-6-метоксифіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл)-N-(3,5-дифторфеніл)ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 73, але починали з 2-(циклобутиламіно)етанолу (115мг, 1ммоль) і нагрівали при 80°C протягом 6 годин у присутності йодиду калію (93мг, 0,56ммоль), одержуючи сполуку 79 у Таблиці 3 (33мг, 20% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,95 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,35 (м, 2H), 7,32 (с, 1H), 6,88 (м, 1H), 6,83 (с, 1H), 4,29 (м, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,87-3,99 (м, 1H), 3,86 (с, 2H), 3,72 (м, 2H), 3,35 (м, 2H), 3,15 (м, 2H), 2,30 (м, 2H), 2,20 (м, 4H), 1,85 (м, 2H):

МС (+ve ECI): 582,3 (M+H)⁺.

Приклад 80 - Одержання Сполуки 80 у Таблиці 3 - 2-{3-[(7-{3-[(циклопропілметил)(2-гідроксиетил)аміно]пропокси}-6-метоксифіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл)-N-(3,5-дифторфеніл)ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 79, але починали з 2-((циклопропілметил)аміно)етанолу (115мг, 1ммоль), одержуючи сполуку 80 у Таблиці 3 (33мг, 20% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,95 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,35 (м, 2H), 7,33 (с, 1H), 6,88 (м, 1H), 6,84 (с, 1H), 4,30 (м, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,86 (с, 2H), 3,80 (с, 2H), 3,20-3,45 (м, 4H), 3,15 (м, 2H), 2,30 (м, 2H), 1,12 (м, 1H), 0,68 (м, 2H), 0,42 (м, 2H):

МС (+ve ECI): 582,3 (M+H)⁺.

Приклад 81 - Одержання Сполуки 81 у Таблиці 3 - N-(2,3-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(28)-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл]пропокси}-6-метоксифіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 73, але починали з L-пролінолу (1,3мл, 13,17ммоль) і 2-{3-[(7-{3-хлорпропокси}-6-метоксифіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл)-N-(2,3-дифторфеніл)ацетаміду (1,63г, 3,24ммоль), одержуючи сполуку 81 у Таблиці 3 (1,64г, 89% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,96 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,74 (м, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,19 (т, 2H), 6,84 (с, 1H), 4,31 (т, 2H), 4,01 (с, 3H), 3,94 (с, 2H), 3,77 (до, 1H), 3,64 (м, 4H), 3,22 (м, 2H), 2,30 (м, 2H), 2,14 (м, 1H), 2,03 (м, 1H), 1,90 (м, 1H), 1,78 (м, 1H):

МС (+ve ECI): 568,3 (M+H)⁺.

Приклад 82 - Одержання Сполуки 82 у Таблиці 3 - N-(2,3-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(2,2-диметилпропіл)(2-гідроксиетил)аміно]пропокси}-6-метоксифіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 81, але починали з 2-((2,2-диметилпропіл)аміно)етанолу (131мг, 1ммоль) у диметилацетаміді при 70°C протягом 10 годин, одержуючи сполуку 82 у Таблиці 3 (64мг, 33% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,96 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,74 (м, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,19 (м, 2H), 6,84 (с, 1H), 4,31 (м, 2H), 3,99 (с, 3H), 3,94 (с, 2H), 3,84 (м, 2H), 3,42 (м, 2H), 3,3 (м, 2H), 3,22 (д, 1H), 3,15 (д, 1H), 3,13 (м, 2H), 2,35 (м, 2H), 1,09 (с, 9H):

МС (+ve ECI): 598,3 (M+H)⁺.

Приклад 83 - Одержання Сполуки 83 у Таблиці 3 - N-(2,3-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(2-гідроксиетил)(пропіл)аміно]пропокси}-6-метоксифіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 81, але починали з 2-(пропіламіно)етанолу (700мг, 68ммоль) і нагрівали при 85°C протягом 5 годин, одержуючи сполуку 83 у Таблиці 3, як майже білу тверду речовину (650мг, 67% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,96 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,75 (м, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,18-7,22 (м, 2H), 6,84 (с, 1H), 4,30 (м, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,94 (с, 2H), 3,78 (м, 2H), 3,30-3,45 (м, 2H), 3,28 (м, 2H), 3,15-3,20 (м, 2H), 2,28 (м, 2H), 1,73 (м, 2H), 0,95 (т, 3H):

МС (+ve ECI): 570,3 (M+H)⁺.

Приклад 84 - Одержання Сполуки 84 у Таблиці 3 - N-(2,3-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(2-гідроксиетил)(ізобутил)аміно]пропокси}-6-метоксифіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 81, але починали з 2-(ізобутиламіно)етанолу (936мг, 80ммоль) і нагрівали при 90°C протягом 3,5 годин, одержуючи сполуку 84 у Таблиці 3, як майже білу тверду речовину (810мг, 69% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,96 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,45 (м, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,21 (м, 2H), 6,84 (с, 1H), 4,31 (м, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,95 (с, 2H), 3,81 (м, 2H), 3,36 (м, 2H), 3,30 (м, 2H), 3,12 (м, 1H), 3,06 (м, 1H), 2,31 (м, 2H), 2,13 (м, 1H), 1,01 (д, 6H):

МС (+ve ECI): 584,3 (M+H)⁺.

Приклад 85 - Одержання Сполуки 85 у Таблиці 3 - 2-{3-[(7-{3-[(циклобутил(2-гідроксиетил)аміно]пропокси}-6-метоксифіназолін-

4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл)-N-(2,3-дифторфеніл)ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 81, але починали з 2-(циклобутиламіно)етанолу (117мг, 1ммоль) і йодиду калію (103мг, 0,62ммоль) у диметилацетаміді (2мл) при 95°C протягом 4 годин під аргоном одержуючи сполуку 85 у Таблиці 3 (97мг, 56% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,92 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,74 (м, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,15-7,20 (м, 2H), 6,83 (с, 1H), 4,30 (м, 2H), 3,98 (с, 3H), 3,98 (м, 3H), 3,68-3,80 (м, 2H), 3,20-3,30 (м, 2H), 3,15 (м, 2H), 2,30 (м, 2H), 2,22 (м, 4H), 1,65-1,82 (м, 2H):

МС (+ve ECI): 582,2 (M+H)⁺.

Приклад 86 - Одержання Сполуки 86 у Таблиці 3 - 2-{3-[(7-[циклопентил(2-гідроксиетил)аміно]пропокси)-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл)-N-(2,3-дифторфеніл)ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 85, але починали з 2-(циклопентиламіно)етанолу (129мг, 1ммоль), одержуючи сполуку 86 у Таблиці 3 (86мг, 48% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,93 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,73 (м, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,14 (м, 2H), 6,83 (с, 1H), 4,29 (м, 2H), 3,98 (с, 3H), 3,93 (с, 2H), 3,78 (м, 3H), 3,37 (м, 2H), 3,26 (м, 2H), 2,30 (м, 2H), 2,09 (м, 2H), 1,74 (м, 4H), 1,72 (м, 2H):

МС (+ve ECI): 596,2 (M+H)⁺.

Приклад 87 - Одержання Сполуки 87 у Таблиці 3 - N-(2,3-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(2R)-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 81, але починали з (2R)-піролідін-2-ілметанолу (101мг, 1ммоль), одержуючи сполуку 87 у Таблиці 3 (134мг, 79% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,95 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,75 (м, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,16 (м, 2H), 6,84 (с, 1H), 4,30 (м, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,94 (с, 2H), 3,70-3,85 (м, 1H), 3,52-3,70 (м, 4H), 3,15-3,30 (м, 2H), 2,25 (м, 2H), 1,75-2,20 (м, 4H):

МС (+ve ECI): 568,2 (M+H)⁺.

Приклад 88 - Одержання Сполуки 88 у Таблиці 3 - N-(2,3-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(2-гідроксиетил)(проп-2-ін-1-іл)аміно]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 81, але починали з 2-(проп-2-ін-1-аміно)етанолу (99мг, 1ммоль), одержуючи сполуку 88 у Таблиці 3 (128мг, 75% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,95 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,74 (м, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,18 (м, 2H), 6,83 (с, 1H), 4,30 (м, 4H), 4,00 (с, 3H), 3,94 (с, 2H), 3,87 (м, 1H), 3,80 (м, 2H), 3,44 (м, 2H), 3,35 (м, 2H), 2,30 (м, 2H):

МС (+ve ECI): 566,2 (M+H)⁺.

Приклад 89 - Одержання Сполуки 89 у Таблиці 3 - 2-{3-[(7-{3-[(циклопропілметил)(2-гідроксиетил)аміно]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл)-N-(2,3-дифторфеніл)ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 81, але починали з 2-(циклопропілметил)аміно)етанолу (115мг, 1ммоль), одержуючи сполуку 89 у Таблиці 3 (6мг, 3% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆): 10,23 (с, 1H), 10,16 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,72 (м, 1H), 7,18 (м, 2H), 7,14 (с, 1H), 6,84 (с, 1H), 4,32 (с, 1H), 4,18 (т, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,85 (с, 2H), 3,45 (м, 2H), 2,69 (т, 2H), 2,58 (т, 2H), 2,35 (д, 2H), 1,90 (м, 2H), 0,83 (м, 1H), 0,41 (м, 2H), 0,08 (м, 2H):

МС (+ve ECI): 582,2 (M+H)⁺.

Приклад 90 - Одержання Сполуки 90 у Таблиці 3 - 2-{3-[(7-{3-[(циклобутилметил)(2-гідроксиетил)аміно]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл)-N-(2,3-дифторфеніл)ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 81, але починали з 2-(циклобутилметил)аміно)етанолу (129мг, 1ммоль), одержуючи сполуку 90 у Таблиці 3 (134мг, 75% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆): 8,49 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,70-7,78 (м, 1H), 7,15-7,30 (м, 3H), 6,75 (м, 1H), 4,25 (м, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,86 (с, 2H), 3,60-3,80 (м, 2H), 3,00-3,40 (м, 4H), 2,50-2,80 (м, 4H), 1,61-2,40 (м, 7H):

МС (+ve ECI): 596,2 (M+H)⁺.

Приклад 91 - Одержання Сполуки 91 у Таблиці 3 - N-(2,3-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(2,2-диметоксиетил)(2-гідроксиетил)аміно]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 81, але починали з 2-((2,2-диметоксиетил)аміно)етанолу (149мг, 1ммоль), одержуючи сполуку 91 у Таблиці 3 (94мг, 51% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,95 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,70-7,80 (м, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,17 (м, 2H), 6,84 (с, 1H), 4,85 (т, 1H), 4,30 (м, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,94 (с, 2H), 3,81 (м, 2H), 3,30-3,55 (м, 10H), 2,30 (м, 2H):

МС (+ve ECI): 616,2 (M+H)⁺.

Приклад 92 - Одержання Сполуки 92 у Таблиці 3 - N-(2,3-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(4-гідроксиетил)піперидин-1-іл]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 81, але починали з 4-(2-гідроксиетил)піперидину (129мг, 1ммоль), одержуючи сполуку 92 у Таблиці 3 (113мг, 63% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,94 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,73 (м, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,10-7,20 (м, 2H), 6,83 (с, 1H), 4,30 (м, 2H), 3,99 (с, 3H), 3,93 (с, 2H), 3,56 (д, 2H), 3,47 (м, 2H), 3,26 (м, 2H), 2,96 (м, 2H), 2,30 (м, 2H), 1,75-1,95 (м, 2H), 1,60-1,75 (м, 1H), 1,30-1,45 (м, 4H):

МС (+ve ECI): 596,2 (M+H)⁺.

Приклад 93 - Одержання Сполуки 93 у Таблиці 3 - N-(2,3-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-(4-гідроксипіперидин-1-іл)пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 81, але починали з піперидин-4-олу (101мг, 1ммоль), одержуючи сполуку 93 у Таблиці 3 (146мг, 86% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,95 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,73 (м, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,19 (м, 2H), 6,84 (с, 1H), 4,30 (м, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,94 (с, 2H), 3,70-3,80 (м, 1H), 3,55-3,70 (м, 2H), 3,35-3,45 (м, 1H), 3,25-3,35 (м, 2H), 2,95-3,10 (м, 1H), 2,30 (м, 2H), 1,95-2,05 (м, 1H), 1,75-1,95 (м, 2H), 1,55-1,70 (м, 1H):

МС (+ve ECI): 568,2 (M+H)⁺.

Приклад 94 - Одержання Сполуки 94 у Таблиці 3 - N-(2,3-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[4-(2-гідроксиетил)піперазин-1-іл]пропоксид}-6-метоксигіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 81, але починали з 2-піперазин-1-ілетанолу (130мг, 1ммоль), одержуючи сполуку 94 у Таблиці 3 (52мг, 29% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,95 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,72 (м, 2H), 7,32 (с, 1H), 7,17 (м, 2H), 6,84 (с, 1H), 4,33 (м, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,94 (с, 2H), 3,78 (м, 2H), 3,45-3,78 (м, 8H), 3,44 (м, 2H), 3,37 (м, 2H), 2,30 (м, 2H):

МС (+ve ECI): 597,2 (M+H)⁺.

Приклад 95 - Одержання Сполуки 95 у Таблиці 3 - N-(2,3-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(2-гідроксиетил)(2-метоксиетил)аміно]пропоксид}-6-метоксигіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 81, але починали з 2-((2-метоксиетил)аміно)етанолу (119мг, 1ммоль), одержуючи сполуку 95 у Таблиці 3 (124мг, 71% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,97 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,76 (м, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,19 (м, 2H), 6,85 (с, 1H), 4,31 (т, 2H), 4,02 (с, 3H), 3,95 (с, 2H), 3,80 (т, 2H), 3,73 (т, 2H), 3,45 (м, 4H), 3,36 (м, 5H), 2,31 (м, 2H):

МС (+ve ECI): 586,2 (M+H)⁺.

Приклад 96 - Одержання Сполуки 96 у Таблиці 3 - 2-{3-[(7-{3-[аліл(2-гідроксиетил)аміно]пропоксид}-6-метоксигіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл]-N-(2,3-дифторфеніл)ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 81, але починали з 2-(аліламіно)етанолу (101мг, 1ммоль), одержуючи сполуку 96 у Таблиці 3 (99мг, 58% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,97 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,77 (м, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,18 (м, 2H), 6,87 (с, 1H), 6,01 (м, 1H), 5,60 (м, 2H), 4,31 (т, 2H), 4,02 (с, 3H), 3,94 (м, 4H), 3,82 (т, 2H), 3,35 (м, 4H), 2,34 (м, 2H):

МС (+ve ECI): 568,2 (M+H)⁺.

Приклад 97 - Одержання Сполуки 97 у Таблиці 3 - N-(2,3-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(1,3-діоксолан-2-ілметил)(2-гідроксиетил)аміно]пропоксид}-6-метоксигіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 81, але починали з 2-((1,3-діоксолан-2-ілметил)аміно)етанолу (147мг, 1ммоль), одержуючи сполуку 97 у Таблиці 3 (126мг, 68% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,94 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,75 (м, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,16 (м, 2H), 6,83 (с, 1H), 5,30 (м, 1H), 4,30 (м, 2H), 4,01 (м, 5H), 3,99 (с, 2H), 3,93 (м, 2H), 3,89 (м, 2H), 3,45 (м, 6H), 2,30 (м, 2H):

МС (+ve ECI): 614,2 (M+H)⁺.

Приклад 98 - Одержання Сполуки 98 у Таблиці 3 - N-(2,3-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[етил(2-гідроксиетил)аміно]пропоксид}-6-метоксигіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 81, але починали з 2-(етиламіно)етанолу (89мг, 1ммоль), одержуючи сполуку 98 у Таблиці 3 (94мг, 56% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,94 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,75 (м, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,15 (м, 2H), 6,83 (с, 1H), 4,31 (м, 2H), 3,99 (с, 3H), 3,93 (с, 2H), 3,76 (м, 2H), 3,30 (м, 6H), 2,26 (м, 2H), 1,25 (т, 3H):

МС (+ve ECI): 556,2 (M+H)⁺.

Приклад 99 - Одержання Сполуки 99 у Таблиці 3 - N-(2,3-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(2-гідроксиетил)(ізопропіл)аміно]пропоксид}-6-метоксигіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 81, але починали з 2-(ізопропіламіно)етанолу (103мг, 1ммоль), одержуючи сполуку 99 у Таблиці 3 (84мг, 49% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,97 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,79 (м, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,18 (м, 2H), 6,88 (с, 1H), 4,34 (т, 2H), 4,03 (с, 3H), 3,98 (с, 2H), 3,81 (м, 3H), 3,40 (м, 3H), 3,20 (м, 1H), 2,35 (м, 2H), 1,33 (м, 6H):

МС (+ve ECI): 570,2 (M+H)⁺.

Приклад 100 - Одержання Сполуки 100 у Таблиці 3 - N-(2,3-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(2-гідрокси-1,1-диметилетил)аміно]пропоксид}-6-метоксигіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 81, але починали з 2-аміно-2-метилпропан-1-олу (101мг, 1ммоль), одержуючи сполуку 100 у Таблиці 3 (165мг, 99% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆): 8,48 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,72 (м, 1H), 7,22 (м, 4H), 4,25 (т, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,85 (с, 2H), 3,35 (м, 2H), 2,95 (м, 2H), 2,10 (м, 2H), 1,16 (с, 6H):

МС (+ve ECI): 556,2 (M+H)⁺.

Приклад 101 - Одержання Сполуки 101 у Таблиці 3 - N-(2,3-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(2R)-1-(2-гідроксиетил)піролідін-2-іл]метокси}-6-метоксигіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 54, але починали з 2-{3-[(7-{3-[(2R)-1-(2-трет-бутоксидетил)піролідін-2-іл]метокси}-6-метоксигіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл]-N-(2,3-дифторфеніл)ацетаміду (67мг, 0,11ммоль), одержуючи сполуку 101 у Таблиці 3 (36мг, 59% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,98 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,76 (м, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,19 (м, 2H), 6,87 (с, 1H), 4,62 (м, 1H), 4,50 (м, 1H), 4,20 (м, 1H), 4,04 (с, 3H), 3,96 (с, 2H), 3,81 (м, 2H), 3,73 (м, 2H), 3,33 (м, 2H), 2,34 (м, 1H), 2,11 (м, 2H), 1,91 (м, 1H):

МС (+ve ECI): 554,1 (M+H)⁺.

2-{3-[(7-[(2R)-1-(2-трет-бутоксietiл)піролідин-2-іл]метокси)-6-метоксизіназолін-4-іл]аміно]-1H-піразол-5-іл}-N-(2,3-дифторфеніл)ацетамід, що використовували як вихідний матеріал, одержували в такий спосіб:

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 5, але починали з {3-[(7-[(2R)-1-(2-трет-бутоксietiл)піролідин-2-іл]метокси)-6-метоксизіназолін-4-іл]аміно]-1H-піразол-5-іл}оцтової кислоти (240мг, 0,48ммоль) одержуючи 2-{3-[(7-[(2R)-1-(2-трет-бутоксietiл)піролідин-2-іл]метокси)-6-метоксизіназолін-4-іл]аміно]-1H-піразол-5-іл}-N-(2,3-дифторфеніл)ацетамід (72мг, 25% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,98 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,75 (м, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,19 (м, 2H), 6,85 (с, 1H), 4,62 (м, 1H), 4,50 (м, 1H), 4,20 (м, 1H), 4,03 (с, 3H), 3,95 (с, 2H), 3,72 (м, 4H), 3,40 (м, 2H), 2,34 (м, 1H), 2,11 (м, 2H), 1,91 (м, 1H), 1,20 (с, 9H):

МС (+ve ECI): 610,2 (M+H)⁺.

Приклад 102 - Одержання Сполуки 102 у Таблиці 3 - N-(3-хлорфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(2S)-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл]пропоксид)-6-метоксизіназолін-4-іл]аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 7, але починали з 2-(5-[(7-(3-хлорпропоксид)-6-метоксизіназолін-4-іл]аміно)-1H-піразол-3-іл)-N-(3-хлорфеніл)ацетаміду (100мг, 0,2ммоль) і L-пролінолу (71мг, 0,7ммоль), одержуючи сполуку 102 у Таблиці 3 (73мг, 64% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,95 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,86 (м, 1H), 7,40-7,50 (м, 1H), 7,30-7,40 (м, 2H), 7,10-7,15 (м, 1H), 6,83 (с, 1H), 4,30 (м, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,84 (с, 2H), 3,70-3,80 (м, 1H), 3,47-3,70 (м, 4H), 3,12-3,35 (м, 2H), 2,20-2,40 (м, 2H), 1,97-2,20 (м, 2H), 1,85-1,97 (м, 1H), 1,70-1,85 (м, 1H):

МС (+ve ECI): 566,5 (M+H)⁺.

Приклад 103 - Одержання Сполуки 103 у Таблиці 3 - N-(3-хлорфент)-2-{3-[(7-{3-[(2R)-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл]пропоксид)-6-метоксизіназолін-4-іл]аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 102, але починали з D-пролінолу (71мг, 0,7ммоль), одержуючи сполуку 103 у Таблиці 3 (75мг, 66% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,94 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,48 (м, 1H), 7,34 (м, 2H), 7,12 (м, 1H), 6,82 (с, 1H), 4,30 (м, 2H), 3,99 (с, 3H), 3,83 (с, 2H), 3,76 (м, 1H), 3,60 (м, 4H), 3,20 (м, 2H), 2,30 (м, 2H), 1,95 (м, 4H):

МС (+ve ECI): 566,5 (M+H)⁺.

Приклад 104 - Одержання Сполуки 104 у Таблиці 3 - N-(3-хлорфеніл)-2-{3-[(7-{3-(3-гідроксипіперидин-1-іл)пропоксид)-6-метоксизіназолін-4-іл]аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 102, але починали з піперидин-3-олу (71мг, 0,7ммоль), одержуючи сполуку 104 у Таблиці 3 (82мг, 72% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,94 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,47 (м, 1H), 7,34 (м, 2H), 7,12 (м, 1H), 6,82 (с, 1H), 4,28 (м, 2H), 4,09 (м, 0,5H), 3,99 (с, 3H), 3,83 (с, 2H), 3,70 (м, 0,5H), 2,60-3,55 (м, 6H), 1,15-3,40 (м, 6H):

МС (+ve ECI): 566,5 (M+H)⁺.

Приклад 105 - Одержання Сполуки 105 у Таблиці 3 - N-(3-хлорфеніл)-2-{3-[(7-{3-(етил-2-гідроксиетил)аміно]пропоксид)-6-метоксизіназолін-4-іл]аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 102, але починали з 2-(етиламіно)етанолу (78мг, 0,87ммоль), одержуючи сполуку 105 у Таблиці 3 (72мг, 52% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,95 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,86 (м, 1H), 7,45-7,52 (м, 1H), 7,25-7,30 (м, 2H), 7,08-7,15 (м, 1H), 6,83 (с, 1H), 4,29 (м, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,84 (с, 2H), 3,70-3,82 (м, 2H), 3,20-3,45 (м, 6H), 2,20-2,35 (м, 2H), 1,26 (т, 3H):

МС (+ve ECI): 554,5 (M+H)⁺.

Приклад 106 - Одержання Сполуки 106 у Таблиці 4 - 2-{3-[(7-{3-[4-(гідроксиметил)піперидин-1-іл]пропоксид)-6-метоксизіназолін-4-іл]аміно]-1H-піразол-5-іл}-N-(3-метоксифеніл)ацетамід

{3-[(7-{3-[4-(гідроксиметил)піперидин-1-іл]пропоксид)-6-метоксизіназолін-4-іл]аміно]-1H-піразол-5-іл}оцтову кислоту (118мг, 0,25ммоль) у диметилформаміді (1,2мл) вводили в реакцію з 3-метоксианіліном (46мг, 0,37ммоль) у присутності гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіміду (81мг, 0,42ммоль), 2-гідроксипіридин-1-оксиду (42мг, 0,37ммоль) при 55°C протягом 2 годин. Розчинник випарювали і залишок очищали за допомогою препаративної РХМС одержуючи сполуку 106 у Таблиці 4 (50мг, 35% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,96 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,35 (м, 2H), 7,23 (т, 1H), 7,16 (д, 1H), 6,83 (с, 1H), 6,66 (м, 1H), 4,30 (т, 2H), 4,01 (с, 3H), 3,82 (с, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,60 (д, 2H), 3,30 (м, 4H), 2,98 (т, 2H), 2,28 (м, 2H), 1,87 (д, 2H), 1,65 (м, 1H), 1,44 (м, 2H):

МС (+ve ECI): 576,6 (M+H)⁺.

{3-[(7-{3-[4-(гідроксиметил)піперидин-1-іл]пропоксид)-6-метоксизіназолін-4-іл]аміно]-1H-піразол-5-іл}оцтову кислоту, що використовували як вихідний матеріал, одержували в такий спосіб:

(3-[(7-(3-хлорпропоксид)-6-метоксизіназолін-4-іл]аміно)-1H-піразол-5-іл)оцтову кислоту (7,83г, 20ммоль) у диметилацетаміді (30мл) вводили в реакцію з 4-(гідроксиметил)піперидином (8,05г, 70ммоль) при 100°C протягом 2 годин. Розчинник випарювали, і залишок розтирали із сумішшю дихлорметан:етилацетат (1:1). Пасту виділяли і розчиняли в суміші дихлорметан : метанол. До суміші додавали етанольний HCl (7,0N) (10мл, 70ммоль) і розчинники випарювали. До твердої речовини додавали метанол (200мл) і суміш перемішували протягом 0,5 годин. Зменшували об'єм реакційної суміші і додавали дихлорметан. Отриману тверду речовину виділяли за допомогою фільтрування і сушили одержуючи {3-[(7-{3-[4-(гідроксиметил)піперидин-1-іл]пропоксид)-6-метоксизіназолін-4-іл]аміно]-1H-піразол-5-іл}оцтову кислоту.

іл)оцтову кислоту (6,5г, 60% вихід) як жовту тверду речовину:

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,96 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 6,80 (с, 1H), 4,31 (м, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,75 (с, 2H), 3,59 (д, 2H), 3,24-3,30 (м, 4H), 2,97 (т, 2H), 2,35 (м, 2H), 1,86-1,91 (м, 2H), 1,68 (м, 1H), 1,47 (м, 2H).

Приклад 107 - Одержання Сполуки 107 у Таблиці 4 - 2-{3-[(7-{3-[4-(гідроксиметил)піперидин-1-іл]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}-N-фенілацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 106, але починали з аніліну (35мг, 0,37ммоль), одержуючи сполуку 107 у Таблиці 4 (106мг, 75% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,94 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,63 (д, 2H), 7,31 (т, 3H), 7,05 (т, 1H), 6,83 (с, 1H), 4,27 (т, 2H), 3,99 (с, 3H), 3,82 (с, 2H), 3,60 (д, 2H), 3,30 (м, 4H), 2,97 (т, 2H), 2,27 (м, 2H), 1,89 (д, 2H), 1,65 (м, 1H), 1,44 (м, 2H):

МС (+ve ECI): 546,5 (M+H)⁺.

Приклад 108 - Одержання Сполуки 108 у Таблиці 4 - N-(4-фторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[4-(гідроксиметил)піперидин-1-іл]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 106, але починали з 4-фтораніліну (42мг, 0,37ммоль), одержуючи сполуку 108 у Таблиці 4 (127мг, 88% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,94 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,65 (м, 2H), 7,31 (с, 1H), 7,14 (т, 2H), 6,82 (с, 1H), 4,27 (т, 2H), 3,99 (с, 3H), 3,82 (с, 2H), 3,60 (д, 2H), 3,30 (м, 4H), 2,97 (т, 2H), 2,27 (м, 2H), 1,89 (д, 2H), 1,65 (м, 1H), 1,44 (м, 2H):

МС (+ve ECI): 564,5 (M+H)⁺.

Приклад 109 - Одержання Сполуки 109 у Таблиці 4 - N-(3,5-дихлорфеніл)-2-{3-[(7-{3-[4-(гідроксиметил)піперидин-1-іл]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 106, але починали з 3,5-дихлораніліну (62мг, 0,37ммоль), одержуючи сполуку 109 у Таблиці 4 (46мг, 28% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,95 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,70 (м, 2H), 7,33 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 6,84 (с, 1H), 4,27 (т, 2H), 3,99 (с, 3H), 3,82 (с, 2H), 3,60 (д, 2H), 3,30 (м, 4H), 2,97 (т, 2H), 2,27 (м, 2H), 1,89 (д, 2H), 1,65 (м, 1H), 1,44 (м, 2H):

МС (+ve ECI): 614,4 (M+H)⁺.

Приклад 110 - Одержання Сполуки 110 у Таблиці 4 - N-(5-хлор-2-метоксифеніл)-2-{3-[(7-{3-[4-(гідроксиметил)піперидин-1-іл]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 106, але починали з 5-хлор-2-метоксианіліну (60мг, 0,37ммоль), одержуючи сполуку 110 у Таблиці 4 (65мг, 41% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,95 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,08 (м, 2H), 6,81 (с, 1H), 4,27 (т, 2H), 3,99 (с, 3H), 3,82 (с, 2H), 3,60 (д, 2H), 3,30 (м, 4H), 2,97 (т, 2H), 2,27 (м, 2H), 1,69 (д, 2H), 1,65 (м, 1H), 1,44 (м, 2H):

МС (+ve ECI): 610,5 (M+H)⁺.

Приклад 111 - Одержання Сполуки 111 у Таблиці 4 - 2-{3-[(7-{3-[4-(гідроксиметил)піперидин-1-іл]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}-N-[3-(трифторметил)феніл]ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 106, але починали з 3-трифторметиланіліну (61мг, 0,37ммоль), одержуючи сполуку 111 у Таблиці 4 (75мг, 47% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,95 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,80 (д, 1H), 7,52 (т, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,31 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 4,29 (т, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,87 (с, 2H), 3,60 (д, 2H), 3,30 (м, 4H), 2,97 (т, 2H), 2,27 (м, 2H), 1,89 (д, 2H), 1,65 (м, 1H), 1,44 (м, 2H):

МС (+ve ECI): 614,5 (M+H)⁺.

Приклад 112 - Одержання Сполуки 112 у Таблиці 4 - 2-{3-[(7-{3-[4-(гідроксиметил)піперидин-1-іл]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}-N-(3-гідроксифеніл)ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 106, але починали з 3-гідроксианіліну (41мг, 0,37ммоль), одержуючи сполуку 112 у Таблиці 4 (118мг, 82% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,95 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,07 (т, 1H), 7,01 (д, 1H), 6,81 (с, 1H), 6,45 (д, 1H), 4,28 (т, 2H), 3,99 (с, 3H), 3,79 (с, 2H), 3,58 (д, 2H), 3,30 (м, 4H), 2,97 (т, 2H), 2,27 (м, 2H), 1,89 (д, 2H), 1,65 (м, 1H), 1,44 (м, 2H):

МС (+ve ECI): 562,5 (M+H)⁺.

Приклад 113 - Одержання Сполуки 113 у Таблиці 4 - 2-{3-[(7-{3-[4-(гідроксиметил)піперидин-1-іл]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}-N-(3-нітрофеніл)ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 106, але починали з 3-нітроаніліну (52мг, 0,37ммоль), одержуючи сполуку 113 у Таблиці 4 (62мг, 40% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,95 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,94 (д, 2H), 7,62 (т, 1H), 7,32 (с, 1H), 6,86 (с, 1H), 4,29 (т, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,79 (с, 2H), 3,58 (д, 2H), 3,30 (д, 2H), 2,97 (т, 2H), 2,27 (м, 2H), 1,89 (д, 2H), 1,65 (м, 1H), 1,44 (м, 2H):

МС (+ve ECI): 591,5 (M+H)⁺.

Приклад 114 - Одержання Сполуки 114 у Таблиці 4 - 2-{3-[(7-{3-[4-(гідроксиметил)піперидин-1-іл]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}-N-1H-індазол-5-ілацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 106, але починали з 1H-індазол-5-аміну (51мг, 0,37ммоль), одержуючи сполуку 114 у Таблиці 4 (95мг, 63% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,94 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,50 (м, 2H), 7,35 (с, 1H), 6,84 (с, 1H), 4,28 (т, 2H), 3,99 (с, 3H), 3,83 (с, 2H), 3,60 (д, 2H), 3,30 (м, 4H), 2,97 (т, 2H), 2,27 (м, 2H), 1,89 (д, 2H), 1,65 (м, 1H), 1,44 (м, 2H):

МС (+ve ECI): 586,5 (M+H)⁺.

Приклад 115 - Одержання Сполуки 115 у Таблиці 4 - N-(4-бром-2-фторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[4-(гідроксиметил)піперидин-1-іл]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 106, але починали з 4-бром-2-фтораніліну (72мг, 0,37ммоль), одержуючи сполуку 115 у Таблиці 4 (28мг, 16% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,94 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,95 (т, 1H), 7,53 (м, 1H), 7,35 (д, 1H), 7,31 (с, 1H), 6,82 (с, 1H), 4,28 (т, 2H), 3,99 (с, 3H), 3,92 (с, 2H), 3,60 (д, 2H), 3,30 (м, 4H), 2,97 (т, 2H), 2,27 (м, 2H), 1,89 (д, 2H), 1,65 (м, 1H), 1,44 (м, 2H):

МС (+ve ECI): 644,4 (M+H)⁺.

Приклад 116 - Одержання Сполуки 116 у Таблиці 4 - N-(3-хлорфеніл)-2-{3-[(7-{3-[4-(гідроксиметил)піперидин-1-іл]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 106, але починали з 3-хлораніліну (48мг, 0,37ммоль), одержуючи сполуку 116 у Таблиці 4 (96мг, 64% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,95 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,34 (м, 2H), 7,13 (д, 1H), 6,84 (с, 1H), 4,28 (т, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,84 (с, 2H), 3,60 (д, 2H), 3,30 (м, 4H), 2,97 (т, 2H), 2,27 (м, 2H), 1,89 (д, 2H), 1,65 (м, 1H), 1,44 (м, 2H):

МС (+ve ECI): 580,5 (M+H)⁺.

Приклад 117 - Одержання Сполуки 117 у Таблиці 4 - N-(2-фторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[4-(гідроксиметил)піперидин-1-іл]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 106, але починали з 2-фтораніліну (42мг, 0,37ммоль), одержуючи сполуку 117 у Таблиці 4 (74мг, 50% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,95 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,94 (м, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,26 (м, 1H), 7,16 (м, 2H), 6,83 (с, 1H), 4,28 (т, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,92 (с, 2H), 3,60 (д, 2H), 3,30 (м, 4H), 2,97 (т, 2H), 2,27 (м, 2H), 1,89 (д, 2H), 1,65 (м, 1H), 1,44 (м, 2H):

МС (+ve ECI): 564,5 (M+H)⁺.

Приклад 118 - Одержання Сполуки 118 у Таблиці 4 - N-(3,5-диметоксифеніл)-2-{3-[(7-{3-[4-(гідроксиметил)піперидин-1-іл]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 106, але починали з 3,5-диметоксианіліну (58мг, 0,37ммоль), одержуючи сполуку 118 у Таблиці 4 (89мг, 57% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,95 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,31 (с, 1H), 6,89 (м, 2H), 6,82 (с, 1H), 6,24 (м, 1H), 4,29 (т, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,80 (с, 2H), 3,71 (с, 6H), 3,60 (м, 2H), 3,30 (м, 4H), 3,00 (т, 2H), 2,30 (м, 2H), 1,90 (м, 2H), 1,65 (м, 1H), 1,40 (м, 2H):

МС (+ve ECI): 606,5 (M+H)⁺.

Приклад 119 - Одержання Сполуки 119 у Таблиці 4 - 2-{3-[(7-{3-[4-(гідроксиметил)піперидин-1-іл]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}-N-(5-метилпіридин-2-іл)ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 106, але починали з 2-аміно-5-піколіну (41мг, 0,37ммоль), одержуючи сполуку 119 у Таблиці 4 (89мг, 62% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,94 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,05 (м, 1H), 7,75 (м, 1H), 7,35 (с,

1H), 6,87 (с, 1H), 4,29 (т, 2H), 4,00 (м, 5H), 3,60 (д, 2H), 3,30 (м, 4H), 3,00 (т, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,30 (м, 2H), 1,90 (м, 2H), 1,65 (м, 1H), 1,40 (м, 2H):

МС (+ve ECI): 561,6 (M+H)⁺.

Приклад 120 - Одержання Сполуки 120 у Таблиці 4 - N-(2,3-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[4-(гідроксиметил)піперидин-1-іл]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 81, але починали з 4-(гідроксиметил)піперидину (115мг, 1ммоль), одержуючи сполуку 120 у Таблиці 4 (138мг, 79% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,95 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,75 (м, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,17 (м, 2H), 6,83 (с, 1H), 4,29 (м, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,93 (с, 2H), 3,60 (д, 2H), 3,30 (м, 4H), 3,00 (т, 2H), 2,30 (м, 2H), 1,90 (м, 2H), 1,70 (м, 1H), 1,40 (м, 2H):

МС (+ve ECI): 582,2 (M+H)⁺.

Приклад 121 - Одержання Сполуки 121 у Таблиці 4 - N-(3-хлор-2-фторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[4-(гідроксиметил)піперидин-1-іл]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 106, але починали з 3-хлор-2-фтораніліну (55мг, 0,37ммоль), одержуючи сполуку 121 у Таблиці 4 (16мг, 9% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,95 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,89 (м, 1H), 7,32 (м, 2H), 7,21 (м, 1H), 6,83 (с, 1H), 4,29 (м, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,93 (с, 2H), 3,59 (д, 2H), 3,30 (м, 4H), 2,97 (м, 2H), 2,30 (м, 2H), 1,86 (м, 2H), 1,68 (м, 1H), 1,40 (м, 2H):

МС (+ve ECI): 598,5 (M+H)⁺.

Приклад 122 - Одержання Сполуки 122 у Таблиці 4 - N-(2,5-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[4-(гідроксиметил)піперидин-1-іл]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 106, але починали з 2,5-дифтораніліну (49мг, 0,37ммоль), одержуючи сполуку 122 у Таблиці 4 (15мг, 8% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,94 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,95 (м, 1H), 7,25-7,40 (м, 1H), 7,32 (с, 1H), 6,95 (м, 1H), 4,31 (м, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,93 (с, 2H), 3,59 (д, 2H), 3,30 (м, 4H), 2,97 (т, 2H), 2,30 (м, 2H), 1,86 (м, 2H), 1,65 (м, 1H), 1,43 (м, 2H):

МС (+ve ECI): 582,5 (M+H)⁺.

Приклад 123 - Одержання Сполуки 123 у Таблиці 4 - N-[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]-2-{3-[(7-{3-[4-(гідроксиметил)піперидин-1-іл]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 106, але починали з 2-фтор-5-трифторметиланіліну (68мг, 0,37ммоль), одержуючи сполуку 123 у Таблиці 4 (6мг, 1% вихід)

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,94 (с, 1H), 8,48 (д, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,50 (м, 1H), 7,31 (с, 1H), 6,84 (с, 1H), 4,30 (м, 2H), 3,99 (с, 3H), 3,98 (с, 2H), 3,60 (м, 2H), 3,20-3,35 (м, 4H), 2,98 (м, 2H), 2,30 (м, 2H), 1,88 (м, 2H), 1,67 (м, 1H), 1,42 (м, 2H):

МС (+ve ECI): 632,5 (M+H)⁺.

Приклад 124 - Одержання Сполуки 124 у Таблиці 4 - N-(3,4-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[4-(гідроксиметил)піперидин-1-іл]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 106, але починали з 3,4-дифтораніліну (49мг, 0,37ммоль), одержуючи сполуку 124 у Таблиці 4 (85мг, 56% вихід):

¹H-ЯМР (DMCO d₆, ТФО): 8,95 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,83 (м, 1H), 7,35 (м, 2H), 7,33 (с, 1H), 6,84 (с, 1H), 4,30 (м, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,84 (с, 2H), 3,60 (д, 2H), 3,30 (м, 4H), 2,98 (т, 2H), 2,31 (м, 2H), 1,87 (м, 2H), 1,68 (м, 1H), 1,44 (м, 2H):

МС (+ve ECI): 582,5 (M+H)⁺.

Приклад 125 - Одержання Сполуки 125 у Таблиці 4 - N-(2,4-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[4-(гідроксиметил)піперидин-1-іл]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 106, але починали з 2,4-дифтораніліну (49мг, 0,37ммоль), одержуючи сполуку 125 у Таблиці 4 (62мг, 41% вихід):

¹H-ЯМР (DMCO d₆, ТФО): 8,96 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,88 (м, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,29 (м, 1H), 7,06 (м, 1H), 6,84 (с, 1H), 4,30 (м, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,90 (с, 2H), 3,61 (д, 2H), 3,31 (м, 2H), 3,28 (м, 2H), 3,00 (т, 2H), 2,31 (м, 2H), 1,87 (м, 2H), 1,65 (м, 1H), 1,42 (м, 2H):

МС (+ve ECI): 582,5 (M+H)⁺.

Приклад 126 - Одержання Сполуки 126 у Таблиці 4 - N-(3-хлор-4-фторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[4-(гідроксиметил)піперидин-1-іл]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 106, але починали з 3-хлор-4-фтораніліну (55мг, 0,37ммоль), одержуючи сполуку 126 у Таблиці 4 (84мг, 54% вихід):

¹H-ЯМР (DMCO d₆, ТФО): 8,95 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,97 (м, 1H), 7,49 (м, 1H), 7,35 (т, 1H), 7,32 (с, 1H), 6,84 (с, 1H), 4,30 (м, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,84 (с, 2H), 3,61 (д, 2H), 3,30 (м, 2H), 3,27 (м, 2H), 2,98 (т, 2H), 2,30 (м, 2H), 1,87 (м, 2H), 1,68 (м, 1H), 1,45 (м, 2H):

МС (+ve ECI): 598,5 (M+H)⁺.

Приклад 127 - Одержання Сполуки 127 у Таблиці 4 - N-[2-(дифторметокси)феніл]-2-{3-[(7-{3-[4-(гідроксиметил)піперидин-1-іл]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 106, але починали з 2-дифторметоксианіліну (60мг, 0,37ммоль), одержуючи сполуку 127 у Таблиці 4 (49мг, 30% вихід):

¹H-ЯМР (DMCO d₆, ТФО): 8,93 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,95 (м, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,10-7,30 (м, 3H), 6,84 (с, 1H), 4,3 (м, 2H), 3,99 (с, 3H), 3,92 (с, 2H), 3,59 (д, 2H), 3,20-3,30 (м, 4H), 2,97 (т, 2H), 2,26 (м, 2H), 1,86 (м, 2H), 1,65 (м, 1H), 1,42 (м, 2H):

МС (+ve ECI): 612,5 (M+H)⁺.

Приклад 128 - Одержання Сполуки 128 у Таблиці 4 - N-(3-ціанофеніл)-2-{3-[(7-{3-[4-(гідроксиметил)піперидин-1-іл]пропокси}-6-

метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 106, але починали з 3-ціаноаніліну (45мг, 0,37ммоль), одержуючи сполуку 128 у Таблиці 4 (65мг, 43% вихід):

¹H-ЯМР (DMCO d₆, ТФО): 8,93 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,81 (д, 1H), 7,51 (м, 2H), 7,30 (с, 1H), 6,84 (с, 1H), 4,28 (м, 2H), 3,99 (с, 3H), 3,86 (с, 2H), 3,59 (д, 2H), 3,20-3,35 (м, 4H), 2,96 (т, 2H), 2,30 (м, 2H), 1,88 (м, 2H), 1,68 (м, 1H), 1,44 (м, 2H):

МС (+ve ECI): 571,6 (M+H)⁺.

Приклад 129 - Одержання Сполуки 129 у Таблиці 4 - N-(3-бромфеніл)-2-{3-[(7-{3-[4-(гідроксиметил)піперидин-1-іл]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 106, але починали з 3-броманіліну (65мг, 0,37ммоль), одержуючи сполуку 129 у Таблиці 4 (62мг, 32% вихід):

¹H-ЯМР (DMCO d₆, ТФО): 8,95 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,26-7,31 (м, 2H), 6,84 (с, 1H), 4,29 (м, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,84 (с, 2H), 3,60 (м, 2H), 3,20-3,35 (м, 4H), 2,98 (т, 2H), 2,30 (м, 2H), 1,87 (м, 2H), 1,65 (м, 1H), 1,44 (м, 2H):

МС (+ve ECI): 626,4 (M+H)⁺.

Приклад 130 - Одержання Сполуки 130 у Таблиці 5 - N-(2,3-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[етил(2-гідроксиетил)аміно]пропокси}хіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід

Об'єднували 2-(3-{[7-(3-хлорпропокси)хіназолін-4-іл]аміно}-1H-піразол-5-іл)-N-(2,3-дифторфеніл)ацетамід (300мг, 0,634ммоль), йодид калію (210мг, 1,27ммоль), диметиламін (2мл) і 2-(етиламіно)етанол (226мг, 2,54ммоль) і нагрівали при 50°C протягом 72 годин. Реакцію розводили дихлорметаном (20мл) і перенесли на колонку із силкагелем 40S Biotage. Елюювали дихлорметаном, після чого збільшували полярність до дихлорметан:метанол (9:1), потім дихлорметан:метанол:аміак (9:1:0,8), одержуючи сполуку 130 у Таблиці 5, як білдо-рожеву тверду речовину (181мг, 54% вихід):

¹H-ЯМР (DMCO d₆): 12,35 (с, 1H), 10,25 (с, 2H), 8,52 (с, 2H), 7,71 (м, 1H), 7,16 (м, 4H), 6,78 (с, 1H), 4,33 (т, 1H), 4,17 (т, 2H), 3,84 (с, 2H), 3,43 (м, 2H), 2,60 (т, 2H), 2,49 (м, 4H), 1,88 (м, 2H), 0,96 (т, 3H):

МС (-ve ECI): 524 (M-H)⁻.

МС (+ve ECI): 526 (M+H)⁺.

2-(3-{[7-(3-хлорпропокси)хіназолін-4-іл]аміно}-1H-піразол-5-іл)-N-(2,3-дифторфеніл)ацетамід, що використовували як вихідний матеріал, одержували в такий спосіб:

а) 2-аміно-4-фторбензойну кислоту (15г, 96ммоль) розчиняли в 2-метоксиетанолі (97мл). Додавали формамідинацетат (20,13г, 193,4ммоль) і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 18 годин. Реакцію охолоджували, концентрували і залишок перемішували у водному гідроксиді амонію (0,01N, 250мл) протягом 1 години. Суспензію фільтрували, промивали водою і сушили над пентаоксидом фосфору одержуючи 7-фторхіназолін-4(3H)-он, як майже білу тверду речовину (10,35г, 65% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆): 12,32 (ш з, 1H), 8,19 (дд, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,45 (дд, 1H), 7,39 (м, 1H):

МС (-ve ECI): 163 (M-H)⁻, МС (+ve ECI): 165 (M+H)⁺.

б) Гідрид натрію (14,6г, 365ммоль) додавали при 0°C до розчину 1,3-пропандіолу (27,8г, 365ммоль) у диметилформаміді (70мл). Потім однією порцією додавали 7-фторхіназолін-4(3H)-он (10г, 60,9ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 60°C, потім при 110°C протягом 3 годин. Реакцію охолоджували до 0°C, гасили водою (280мл) і доводили до рН5,9. Отриману суспензію фільтрували, промивали водою, потім етером і сушили над пентаоксидом фосфору одержуючи 7-(3-гідроксипропокси)хіназолін-4(3H)-он як білий порошок (12,41г, 92% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆): 11,90 (ш з, 1H), 8,04 (с, 1H), 8,00 (д, 1H), 7,10 (м, 2H), 4,17 (т, 2H), 3,58 (т, 2H), 1,92 (м, 2H):

МС (+ve ECI): 221 (M+H)⁺.

в) Об'єднували 7-(3-гідроксипропокси)хіназолін-4(3H)-он (10,5г, 47,7ммоль) і тіонілхлорид (100мл, 137ммоль). Додавали диметилформамід (1мл) і реакційну суміш нагрівали при 85°C протягом 1 години. Суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили толуолом і випарювали до суха. Це повторювали до видалення усього тіонілхлориду. Залишок розчиняли в дихлорметані і промивали насиченим розчином бікарбонату натрію. Водний шар екстрагували дихлорметаном. Органічні розчини об'єднували, сушили (сульфат магнію) і концентрували до одержання жовтої твердої речовини. Розтирали з етером видаляючи менш розчинні домішки і етерний фільтрат концентрували одержуючи 4-хлор-7-(3-хлорпропокси)хіназолін як майже білу тверду речовину (8,5г, 70% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆): 13,25 (ш з, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,06 (д, 1H), 7,17 (м, 2H), 4,21 (т, 2H), 3,83 (т, 2H), 2,23 (м, 2H):

МС (+ve ECI): 257,259 (M+H)⁺.

г) 4-хлор-7-(3-хлорпропокси)хіназолін (2,5г, 9,72ммоль) і (3-аміно-1H-піразол-5-іл)оцтову кислоту (1,37г, 9,72ммоль) об'єднували в диметилформаміді (25мл). Додавали розчин 4M HCl у діоксані (1,25мл, 4,8ммоль) і реакцію нагрівали при 90°C протягом 40 хвилин. Розчин охолоджували до кімнатної температури, розводили водою (250мл) і фільтрували через целіт. Кислий розчин підлговували до рН4,9 і фільтрували жовтий порошок. (При рН3, осаджувалась червона тверда речовина, яку відокремлювали, суспендували у воді і підлговували до рН 12. Обережне зниження рН до 4,8 давало в осаді жовтий порошок, що об'єднували з першою порцією). Тверду речовину промивали діетиловим етером і сушили над пентаоксидом фосфору одержуючи (3-[[7-(3-хлорпропокси)хіназолін-4-іл]аміно]-1H-піразол-5-іл)оцтову кислоту як блідо-оранжеву тверду речовину (2,88г, 82% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆): 12,60 (ш з, 2H), 10,78 (ш з, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,60 (д, 1H), 7,26 (д, 1H), 7,22 (с,

1H), 6,67 (с, 1H), 4,28 (т, 2H), 3,83 (т, 2H), 3,67 (с, 2H), 2,24 (м, 2H):

МС (-ve ECI): 360, 362 (M-H)⁻,

МС (+ve ECI): 362, 364 (M+H)⁺.

д) 2,3-дифторанілін (1,15г, 8,95ммоль) додавали до суспензії (3-[[7-(3-хлорпропокси)хіназолін-4-іл]аміно]-1H-піразол-5-іл)оцтової кислоти (2,70г, 7,46ммоль) у піридині (30мл) і реакцію охолоджували до 0°C. По краплях додавали оксихлорид фосфору (1,14г, 7,46ммоль) і реакцію перемішували при 0°C протягом 1 години. Реакцію нагрівали при кімнатній температурі і додавали ще оксихлорид фосфору (0,5мл). Реакцію перемішували протягом 4,5 годин. Реакційну суміш розводили етилацетат:етер (100мл:37мл) і перемішували протягом 18 годин. Осад фільтрували, суспендували у воді і нейтралізували гідроксидом амонію (7%, 15мл). Отриману жовту суспензію фільтрували, промивали водою і сушили (пентаоксид фосфору) одержуючи 2-(3-[[7-(3-хлорпропокси)хіназолін-4-іл]аміно]-1H-піразол-5-іл)-N-(2,3-дифторфеніл)ацетамід як оранжевий порошок (3,15г, 89% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆): 10,64 (ш з, 1H), 10,27 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,55 (д, 1H), 7,70 (м, 1H), 7,20 (м, 6H), 6,68 (с, 1H), 4,27 (т, 2H), 3,83 (м, 4H), 2,25 (м, 2H):

МС (-ve ECI): 471, 473 (M-H)⁻,

МС (+ve ECI): 473, 475 (M+H)⁺.

Приклад 131 - Одержання Сполуки 131 у Таблиці 5 - N-(2,3-дифторфеніл)-2-{3-[[7-(3-гідроксиетил)(ізопропіл)аміно]пропокси]-хіназолін-4-іл]аміно}-1H-піразол-5-іл]ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 130, але починали з 2-(ізопропіламіно)етанолу (262мг, 2,54ммоль), одержуючи сполуку 131 у Таблиці 5, як рожеву тверду речовину (182мг, 53% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆): 12,35 (с, 1H), 10,20 (с, 1H), 8,50 (с, 2H), 7,71 (м, 1H), 7,20 (м, 4H), 6,78 (с, 1H), 4,29 (ш з, 1H), 4,19 (т, 2H), 3,85 (с, 2H), 3,38 (дт, 2H), 2,88 (м, 1H), 2,55 (т, 2H), 2,45 (т, 2H), 1,82 (м, 2H), 0,93 (д, 6H):

МС (-ve ECI): 538 (M-H)⁻,

МС (+ve ECI): 540 (M+H)⁺.

Приклад 132 - Одержання Сполуки 132 у Таблиці 5 - N-(2,3-дифторфеніл)-2-{3-[[7-(3-[[2R)-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл]пропокси]хіназолін-4-іл]аміно]-1H-піразол-5-іл]ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 130, але починали з D-пролінолу (257мг, 2,54ммоль), одержуючи сполуку 132 у Таблиці 5, як рожеву тверду речовину (206мг, 60% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, AcOD): 11,60 (ш з, 7H), 10,25 (с, 1H), 8,52 (м, 2H), 7,75 (м, 1H), 7,16 (м, 4H), 6,67 (с, 1H), 4,22 (т, 2H), 3,84 (с, 2H), 3,50 (д, 2H), 3,35 (м, 1H), 3,28 (м, 1H), 3,07 (м, 1H), 2,86 (м, 1H), 2,72 (м, 1H), 2,05 (м, 2H), 1,95 (м, 1H), 1,60-1,90 (м, 4H)

МС (-ve ECI): 536 (M-H)⁻,

МС (+ve ECI): 538 (M+H)⁺.

Приклад 133 - Одержання Сполуки 133 у Таблиці 5 - N-(2,3-дифторфеніл)-2-{3-[[7-(3-[[2-гідроксиетил](пропіл)аміно]пропокси]-хіназолін-4-іл]аміно]-1H-піразол-5-іл]ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 130, але починали з 2-(н-пропіламіно)етанолу (262мг, 2,54ммоль), одержуючи сполуку 133 у Таблиці 5, як рожеву тверду речовину (168мг, 49% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆): 12,35 (с, 1H), 10,22 (с, 2H), 8,51 (с, 2H), 7,71 (м, 1H), 7,20 (м, 4H), 6,78 (с, 1H), 4,30 (т, 1H), 4,17 (т, 2H), 3,85 (с, 2H), 3,43 (м, 2H), 2,59 (т, 2H), 2,49 (м, 2H), 2,39 (т, 2H), 1,87 (м, 2H), 1,39 (м, 2H), 0,82 (т, 3H):

МС (-ve ECI): 538 (M-H)⁻,

МС (+ve ECI): 540 (M+H)⁺.

Приклад 134 - Одержання Сполуки 134 у Таблиці 5 - N-(2,3-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(2-гідроксиетил)проп-2-ін-1-іл]аміно}пропокси}хіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 130, але починали з 2-(проп-2-ін-1-іламіно)етанолу (220мг, 2,22ммоль), одержуючи сполуку 134 у Таблиці 5, як бежеву тверду речовину (162мг, 48% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆): 12,40 (с, 1H), 10,22 (ш з, 1H), 8,50 (с, 2H), 7,73 (м, 1H), 7,17 (м, 4H), 6,78 (ш з, 1H), 4,52 (ш з, 1H), 4,17 (т, 2H), 3,84 (с, 2H), 3,49 (с, 4H), 3,17 (с, 1H), 2,70 (с, 2H), 2,60 (с, 2H), 1,93 (м, 2H):

МС (-ve ECI): 534 (M-H)⁻,

МС (+ve ECI): 536 (M+H)⁺.

Приклад 135 - Одержання Сполуки 135 у Таблиці 5 - [N-(2,3-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(2-гідроксиетил)ізобутил]аміно}пропокси}-хіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 130, але починали з 2-(ізобутиламіно)етанолу (260мг, 2,22ммоль), одержуючи сполуку 135 у Таблиці 5, як бежеву тверду речовину (168мг, 48% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆): 12,35 (с, 1H), 10,28 (ш з, 2H), 8,50 (с, 2H), 7,72 (м, 1H), 7,16 (м, 4H), 6,78 (с, 1H), 4,32 (с, 1H), 4,20 (т, 2H), 3,85 (с, 2H), 3,45 (м, 2H), 2,57 (ш з, 2H), 2,48 (м, 2H), 2,16 (д, 2H), 1,89 (м, 2H), 1,66 (м, 1H), 0,83 (д, 6H):

МС (-ve ECI): 552 (M-H)⁻,

МС (+ve ECI): 554 (M+H)⁺.

Приклад 136 - Одержання Сполуки 136 у Таблиці 5 - N-(2,3-дифторфеніл)-2-{3-[(7-{3-[(2,2-диметилпропіл)аміно]етанолу (291мг, 2,22ммоль), одержуючи сполуку 136 у Таблиці 5, як бежеву тверду речовину (93мг, 26% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆): 12,36 (с, 1H), 10,22 (с, 1H), 8,52 (с, 2H), 7,72 (м, 1H), 7,19 (м, 4H), 6,77 (с, 1H), 4,34 (с, 1H), 4,19 (м, 2H), 3,83 (с, 2H), 3,45 (м, 2H), 2,64 (м, 2H), 2,54 (м, 2H), 2,21 (с, 2H), 1,89 (м, 2H), 0,83 (с, 9H):

МС (-ve ECI): 566 (M-H)⁻,

МС (+ve ECI): 568 (M+H)⁺.

Приклад 137 - Одержання Сполуки 137 у Таблиці 6 - N-(3-фторфеніл)-2-{3-[(5-{[1-(2-гідроксиетил)піперидин-4-іл]окси}-7-{3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропокси}хіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід

2-{3-[(5-{[1-(2-трет-бутоксietил)піперидин-4-іл]окси}-7-{3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропокси}хіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл]-N-(3-фторфеніл)ацетамід (102мг, 0; 117ммоль) обробляли сумішшю дихлорметан : трифтороцтова кислота (5:1) при кімнатній температурі протягом 16 годин. Розчинник випарювали і залишок очищали за допомогою препаративної РХМС одержуючи сполуку 137 у Таблиці 6 (55мг, 71% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆): 10,44 (с, 1H), 10,28 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,31-7,39 (м, 1H), 7,33 (с, 1H), 6,91 (т, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,77 (с, 1H), 6,75 (с, 1H), 4,87 (ш з, 1H), 4,40 (т, 1H), 4,13 (т, 2H), 3,76 (с, 2H), 3,50 (с, 2H), 2,78 (м, 2H), 2,19-2,47 (м, 14H), 2,14 (с, 3H), 2,09 (м, 2H), 1,91 (м, 2H), 1,84 (м, 2H):

МС (+ve ECI): 662,3 (M+H)⁺.

2-{3-[(5-{[1-(2-трет-бутоксietил)піперидин-4-іл]окси}-7-{3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропокси}хіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл]-N-(3-фторфеніл)ацетамід, що використовували як вихідний матеріал, одержували в такий спосіб:

а) Розчин 5,7-дифторхіназолін-4(3H)-ону (1,82г, 10ммоль) і 1-(2-тре-бутоксietил)піперидин-4-олу (1,91г, 9,5ммоль) у тетрагідрофурані (40мл) обробляли трет-бутоксидом калію (3,36г, 30ммоль). Суміш нагрівали при 70°C протягом 5 годин. Розчинник випарювали і залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі. Елюювали дихлорметан:метанольний аміак (95:5) одержуючи 5-{[1-(2-трет-бутоксietил)піперидин-4-іл]окси}-7-фторхіназолін-4(3H)-он (2,88г, 83% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆): 7,98 (с, 1H), 7,01 (д, 1H), 6,90 (д, 1H), 4,58 (ш з, 1H), 3,43 (т, 2H), 2,74 (м, 2H), 2,43 (т, 2H), 2,34 (м, 2H), 1,90 (м, 2H), 1,71 (м, 2H), 1,13 (с, 9H): МС (+ve ECI): 364,3 (M+H)⁺.

б) 5-{[1-(2-трет-бутоксietил)піперидин-4-іл]окси}-7-фторхіназолін-4(3H)-он (5,45г, 1,5ммоль) у безводному диглімі (15мл) вводили в реакцію з 3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропан-1-олом (474мг, 3ммоль) у присутності трет-бутоксиду калію (11,77г, 10ммоль) при 100°C протягом 4 годин. Реакційну суміш розводили дихлорметаном (10мл) і водою (10мл) і рН доводили до 7,7. Суміш екстрагували кілька разів дихлорметаном і органічну фазу сушили (сульфат магнію), випарювали і залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі. Елюювали дихлорметан:метанольний аміак (9:1) одержуючи 5-{[1-(2-трет-бутоксietил)піперидин-4-іл]окси}-7-{3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропокси}хіназолін-4(3H)-он (411мг, 55% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆): 7,89 (с, 1H), 6,63 (с, 1H), 6,55 (с, 1H), 4,49 (ш з, 1H), 4,09 (т, 2H), 3,40 (т, 2H), 2,75 (м, 2H), 2,52 (м, 2H), 2,22-2,43 (м, 12H), 2,14 (с, 3H), 1,88 (м, 4H), 1,69 (м, 2H), 1,12 (с, 9H):

МС (+ve ECI): 502,4 (M+H)⁺.

в) 5-{[1-(2-трет-бутоксietил)піперидин-4-іл]окси}-7-{3-(4-метил піперазин-1-іл)пропокси}хіназолін-4(3H)-он (400мг, 0,8ммоль) у дихлоретані (8мл) вводили в реакцію з трифенілфосфіном (420мг, 1,6ммоль) і тетрахлоридом вуглецю (0,78мл, 8ммоль) при 70°C протягом 1,5 годин. Розчинник випарювали,

залишок розчиняли в ізопропанолі (8мл) і вводили в реакцію з (3-аміно-1Н-піразол-5-іл)оцтовою кислотою (124мг, 0,88ммоль) при 80°C під аргоном протягом 2 годин. Розчинник випарювали і залишок очищали за допомогою препаративної РХМС одержуючи [3-({5-([1-(2-трет-бутоксietiл)піперидин-4-іл)окси}-7-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропокси]хіназолін-4-іл)аміно)-1Н-піразол-5-іл]оцтову кислоту (270мг, 54% вихід):

¹Н-ЯМР (ДМСО d₆): 8,99 (с, 1Н), 7,09-7,15 (м, 1Н), 6,96 (м, 1Н), 6,88 (м, 1Н), 5,08-5,38 (м, 1Н), 4,30 (т, 2Н), 3,29-3,95 (м, 21Н), 3,22 (т, 1Н), 2,74 (с, 3Н), 2,08-2,39 (м, 6Н), 1,20 (м, 9Н):

МС (+ve ESI): 625,3 (M+H)⁺.

г) [3-({5-([1-(2-трет-бутоксietiл)піперидин-4-іл)окси}-7-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропокси]хіназолін-4-іл)аміно)-1Н-піразол-5-іл]оцтову кислоту (140мг, 0,22ммоль) у диметилформаміді (1мл) вводили в реакцію з 3-фтораніліном (24мкл, 0,25ммоль) у присутності гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (48мг, 0,25ммоль) і 2-гідроксипіридин-1-оксиду (27мг, 0,24ммоль) при 50°C протягом 45 хвилин. Розчинник випарювали і залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі. Елюювали дихлорметан:метанол (97:3), потім дихлорметан:метанольний аміак (95:5) одержуючи 2-[3-({5-([1-(2-трет-бутоксietiл)піперидин-4-іл)окси}-7-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропокси]хіназолін-4-іл)аміно)-1Н-піразол-5-іл]-N-(3-фторфеніл)ацетамід (109мг, 58% вихід):

¹Н-ЯМР (ДМСО d₆): 10,44 (с, 1Н), 10,27 (с, 1Н), 8,44 (с, 1Н), 7,61 (д, 1Н), 7,30-7,38 (м, 1Н), 7,33 (с, 1Н), 6,88 (т, 1Н), 6,87 (с, 1Н), 6,76 (с, 1Н), 6,75 (с, 1Н), 4,86 (ш з, 1Н), 4,13 (т, 2Н), 3,75 (с, 2Н), 3,41 (т, 2Н), 2,78 (м, 2Н), 2,20-2,48 (м, 12Н), 2,17 (т, 2Н), 2,14 (с, 3Н), 2,07 (м, 2Н), 1,90 (т, 2Н), 1,82 (м, 2Н), 1,11 (с, 9Н):

МС (+ve ESI): 718,1 (M+H)⁺.

Приклад 138 - Одержання Сполуки 138 у Таблиці 6 - N-(3-фторфеніл)-2-[5-({7-метокси-5-([1-метилпіперидин-4-іл)окси]хіназолін-4-іл)аміно)-1Н-піразол-3-іл]ацетамід

[5-({7-метокси-5-([1-метилпіперидин-4-іл)окси]хіназолін-4-іл)аміно)-1Н-піразол-3-іл]оцтову кислоту (95мг, 0,2ммоль) у диметилформаміді (1мл) вводили в реакцію з 3-фтораніліном (21мкл, 0,22ммоль) у присутності гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (46мг, 0,24ммоль) і 2-гідроксипіридин-1-оксиду (24мг, 0,22ммоль) при 60°C протягом 2,5 годин. Розчинник випарювали і залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі. Елюювали дихлорметаном, потім збільшували полярність до дихлорметан:метанольний аміак (9:1), одержуючи сполуку 138 у Таблиці 6 (30мг, 30% вихід):

¹Н-ЯМР (ДМСО d₆): 8,47 (с, 1Н), 7,63 (д, 1Н), 7,35 (м, 2Н), 6,90 (м, 2Н), 6,80 (м, 2Н), 4,88 (м, 1Н), 3,90 (с, 3Н), 3,77 (с, 2Н), 2,68 (м, 2Н), 2,39 (м, 2Н), 2,23 (с, 3Н), 2,12 (м, 2Н), 1,90 (м, 2Н):

МС (+ve ESI): 506,2 (M+H)⁺.

[5-({7-метокси-5-([1-метилпіперидин-4-іл)окси]хіназолін-4-іл)аміно)-1Н-піразол-3-іл]оцтову

кислоту, що використовували як вихідний матеріал, одержували в такий спосіб:

а) гідрохлорид 3,5-диметоксианіліну (80,21г, 0,424ммоль) обережно додавали до оксалілхлориду (136мл, 1,56ммоль) і розчин нагрівали зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Розчин охолоджували і концентрували у вакуумі. До залишку додавали метанол (300мл) і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 години. Реакцію залишки охолоджували і отриманий осад фільтрували і промивали метанолом одержуючи 4,6-диметоксиізатин (40,4г, 46%) як жовту тверду речовину:

¹Н-ЯМР (ДМСО d₆): 10,86 (ш з, 1Н), 6,17 (д, 1Н), 6,00 (д, 1Н), 3,86 (с, 3Н), 3,83 (с, 3Н).

б) 4,6-диметоксиізатин (5,00г, 24,0ммоль) розчиняли в 33% (в/об) водному розчині гідроксиду натрію (42мл) при 75°C. До цього розчину по краплях протягом 30 хв додавали пероксид водню (30%, 8мл). Реакцію перемішували протягом години при 75°C і потім охолоджували до кімнатної температури. Додавали лід і реакційну суміш підкисляли до pH1 використовуючи концентровану хлороводневу кислоту. Отриманий осад фільтрували, промивали водою і сушили у вакуумі одержуючи гідрохлоридну сіль 2-аміно-4,6-диметоксибензойної кислоти (3,3г, 59% вихід), як блідо-жовту тверду речовину:

¹Н-ЯМР (ДМСО d₆): 5,92 (д, 1Н), 5,77 (д, 1Н), 3,75 (с, 3Н), 3,69 (с, 3Н):

МС (+ve ESI): 198 (M+H)⁺.

в) Диметилсульфат (1,04мл, 11,0ммоль) додавали по краплях до суміші карбонату калію (3,34г, 24,2ммоль) і 2-аміно-4,6-диметоксибензойної кислоти (2,56г, 11,0ммоль) у диметилформаміді (70мл) при 0°C. Реакцію перемішували протягом 1 години, потім виливали у воду. Отриманий осад фільтрували, промивали водою і сушили у вакуумі. Фільтрат екстрагували етилацетатом і об'єднані органічні екстракти сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі. Об'єднані тверді речовини сушили у вакуумі одержуючи метил 2-аміно-4,6-диметоксибензоат (1,8г, 77% вихід) як жовту кристалічну речовину:

¹Н-ЯМР (ДМСО d₆): 6,13 (с, 2Н), 5,90 (д, 1Н), 5,75 (д, 1Н), 3,68 (с, 3Н), 3,67 (с, 3Н), 3,66 (с, 3Н).

г) Розчин метил 2-аміно-4,6-диметоксибензоату (600мг, 2,8ммоль) і формамідинацетату (650мг, 6,3ммоль) у 2-метоксиетанолі (7мл) нагрівали при 120°C протягом 16 годин. Реакцію охолоджували, концентрували у вакуумі і залишок розтирали з метанолом одержуючи 5,7-диметокси-3,4-дигідрохіназолін-4(3Н)-он, як бежеву тверду речовину (290мг, 58% вихід):

¹Н-ЯМР (ДМСО d₆): 11,62 (ш з, 1Н), 7,88 (с, 1Н), 6,63 (д, 1Н), 6,51 (д, 1Н), 3,84 (с, 3Н), 3,80 (с, 3Н):

МС (+ve ESI): 207 (M+H)⁺.

д) Бромід магнію (3,83г, 20,8ммоль) обережно додавали до 5,7-диметокси-3,4-дигідрохіназолін-4(3Н)-ону (4,29г, 20,8ммоль) у піридині (60мл) і розчин нагрівали зі зворотним холодильником

протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджували, концентрували у вакуумі і залишок розтирали з водою і фільтрували одержуючи 7-метоксихіназолін-4,5-діол (3,72г, 93% вихід) як майже білу тверду речовину:

МС (+ve ECI): 193 (M+H)⁺.

е) Гідрид натрію (60мг, 1,49ммоль) додавали порціями протягом 5 хвилин до 7-метоксихіназолін-4,5-діолу (260мг, 1,35ммоль) у диметилформаміді (2мл) при 0°C. По краплях протягом 15 хвилин додавали хлорметилпівалат (200мкл, 1,36ммоль) одержуючи прозорий оранжевий розчин. Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом ще 18 годин. Використовуючи ТШХ констатували не завершення реакції, тому реакцію охолоджували до 0°C і додавали гідрид натрію (10мг, 0,25ммоль), після чого хлорметилпівалат (26мкл, 0,18ммоль). Реакція завершувалася після перемішування протягом 1 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, елюювали 2-10% метанолу в дихлорметані, одержуючи (5-гідрокси-7-метокси-4-оксохіназолін-3(4H)-іл)метилпівалат (170мг, 41% вихід) як тверду речовину кремового кольору:

¹H-ЯМР (DMCO d₆): 11,42 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 6,66 (д, 1H), 6,51 (д, 1H), 5,86 (с, 2H), 3,85 (с, 3H), 1,11 (с, 9H): МС (+ve ECI): 305 (M+H)⁺.

ж) (5-гідрокси-7-метокси-4-оксохіназолін-3(4H)-іл)метилпівалат (500мг, 1,63ммоль), 4-гідрокси-N-метилпіперидин (280мг, 2,45ммоль) і трифенілфосфін (640мг, 2,45ммоль) розчиняли в безводному дихлорметані (8мл), в атмосфері азоту при 0°C. По краплях протягом 5 хвилин додавали розчин ди-трет-бутилазодикарбоксилату (560мг, 2,45ммоль) у дихлорметані (1мл) і отриманий жовтий розчин залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом 18 годин. У тій же самій послідовності, як вказано вище, і при тих же самих умовах реакції додавали по 1 еквівалентові всіх реагентів і залишали реакційну суміш перемішуватися протягом наступних 12 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, елюювали 2-8% метанолу в дихлорметані, одержуючи (7-метокси-5-((1-метилпіперидин-4-іл)окси)-4-оксохіназолін-3(4H)-іл)метилпівалат (370мг, 56% вихід) як тверду речовину кремового кольору:

¹H-ЯМР (DMCO d₆): 8,16 (с, 1H), 6,67 (д, 1H), 6,61 (д, 1H), 5,79 (с, 2H), 4,52 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 2,57 (м, 2H), 2,18 (м, 2H), 2,13 (с, 3H), 1,87 (м, 2H), 1,71 (м, 2H), 1,11 (с, 9H):

МС (+ve ECI): 405 (M+H)⁺.

з) 7,0 N аміак у метанолі (25мл) додавали до (7-метокси-5-((1-метилпіперидин-4-іл)окси)-4-оксохіназолін-3(4H)-іл)метилпівалату (370мг, 0,92ммоль) і розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі одержуючи масло, що розтирали з діетиловим етером одержуючи оранжеву тверду речовину, яку збирали за

допомогою фільтрування з відсмоктуванням і сушили у вакуумі одержуючи 7-метокси-5-((1-метилпіперидин-4-іл)окси)хіназолін-4(3H)-он (200мг, 75% вихід):

¹H-ЯМР (DMCO d₆): 11,60 (ш з, 1H), 7,86 (с, 1H), 6,64 (д, 2H), 6,53 (д, 2H), 4,45 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 2,61 (м, 2H), 2,18 (м, 2H), 2,11 (с, 3H), 1,84 (м, 2H), 1,68 (м, 2H):

МС (+ve ECI): 290 (M+H)⁺.

і) Розчин 7-метокси-5-((1-метилпіперидин-4-іл)окси)хіназолін-4(3H)-ону (3,00г, 10,4ммоль) і діізопропілетиламіну (5мл) у дихлорметані (300мл) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Додавали фосфорилхлорид (10мл) і отриманий оранжевий розчин нагрівали зі зворотним холодильником протягом 20 годин. Реакційну суміш потім охолоджували до кімнатної температури і концентрували у вакуумі. Фосфорилхлорид, що залишився, видаляли за допомогою азеотропування з толуолом одержуючи неочищений продукт як оранжеве масло. Очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, елюювали 5% триетиламіну в дихлорметані, одержуючи оранжеву тверду речовину, що далі очищали шляхом розтирання з ацетонітрилом, а потім сушили у вакуумі одержуючи 4-хлор-5-(N-метилпіперидин-4-ілокси)-7-метоксихіназолін (2,4г, 75% вихід) як блідо-жовту аморфну тверду речовину:

¹H-ЯМР (CDCl₃) 8,80 (с, 1H), 6,94 (д, 1H), 6,60 (д, 1H), 4,58 (с, 1H), 3,95 (с, 3H), 2,74 (м, 2H), 2,44 (м, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,10 (м, 4H):

МС (+ve ECI): 308, 310 (M+H)⁺.

з) 4-хлор-7-метокси-5-[(1-метилпіперидин-4-іл)окси]хіназолін (307мг, 0,85ммоль) конденсували з (3-аміно-1H-піразол-5-іл)оцтовою кислотою (132мг, 0,93ммоль) у диметилацетаміді (3мл) і хлорводневій кислоті в діоксані (4,0N розчин, 467мкл) при 90°C протягом 1 години. Розчинник випарювали і масло, що залишилось, розтирали з етанол:діетиловий етер одержуючи [5-((7-метокси-5-[(1-метилпіперидин-4-іл)окси]хіназолін-4-іл)аміно)-1H-піразол-3-іл]оцтову кислоту як бежеву тверду речовину (320мг, 78% вихід):

¹H-ЯМР (DMCO d₆): 8,88 (м, 1H), 7,12 (м, 1H), 6,88 (м, 1H), 6,82 (м, 1H), 5,05-5,45 (м, 1H), 3,96 (м, 3H), 3,73 (с, 2H), 3,10-3,60 (м, 4H), 2,80 (м, 3H), 2,00-2,50 (м, 4H):

МС (+ve ECI): 413,2 (M+H)⁺.

Приклад 139 - Одержання Сполуки 139 у Таблиці 6 - N-(2,3-дифторфеніл)-2-{3-[(5,7-диметоксихіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 137г, але починали з {3-[(5,7-диметоксихіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}оцтової кислоти (165мг, 0,5ммоль) і 2,3-дифтораніліну (70мкл, 0,6ммоль) при 50°C протягом 10 годин одержуючи сполуку 139 у Таблиці 6 (30мг, 14% вихід):

¹H-ЯМР (DMCO d₆, TFO): 8,82 (с, 1H), 7,65 (м, 1H), 7,09-7,16 (м, 1H), 7,12 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,79 (д, 1H), 6,66 (д, 1H), 4,10 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 3,85 (с, 2H):

МС (+ve ECI): 441,0 (M+H)⁺.

{3-[(5,7-диметоксихіназолін-4-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл)оцтову кислоту, що використовували як вихідний матеріал, одержували в такий спосіб:

а) Аналогічно реакції, що описана в прикладі 137в, але починали з 5,7-диметоксихіназолін-4(3Н)-ону (618мг, 3ммоль - дивіться [заявку WO 0194341]) одержуючи {3-[(5,7-диметоксихіназолін-4-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл)оцтову кислоту (913мг, 92% вихід):

¹Н-ЯМР (ДМСО d₆): 10,72 (с, 1Н), 8,85 (с, 1Н), 7,00 (с, 1Н), 6,96 (с, 1Н), 6,67 (с, 1Н), 4,16 (с, 3Н), 3,97 (с, 3Н), 3,72 (с, 2Н):

МС(+ve ECI): 330,1 (М+Н)⁺.

Приклад 140 - Одержання Сполуки 140 у Таблиці 6 - 2-(3-[[5,7-біс(2-метоксиетокси)хіназолін-4-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл)-N-(2,3-дифторфеніл)ацетамід

Розчин фосфорилхлориду (51мкл, 0,55ммоль) у дихлорметані (0,5мл) повільно додавали при 0°C до розчину (3-[[5,7-біс(2-метоксиетокси)хіназолін-4-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл)оцтової кислоти (209мг, 0,5ммоль) і 2,3-дифтораніліну (61мкл, 0,6ммоль) у піридині 2мл. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6 годин. Потім до реакційної суміші додавали лід при 0°C і розчинник випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної РХМС одержуючи сполуку 140 у Таблиці 6 (26мг, 10% вихід):

¹Н-ЯМР (ДМСО d₆): 10,22 (с, 1Н), 10,15 (с, 1Н), 8,45 (с, 1Н), 7,71 (т, 1Н), 7,14-7,23 (м, 1Н), 7,18 (с, 1Н), 6,86 (с, 1Н), 6,79 (с, 1Н), 6,74 (с, 1Н), 4,40 (с, 2Н), 4,24 (т, 2Н), 3,84 (с, 4Н), 3,71 (т, 2Н), 3,42 (с, 3Н), 3,33 (с, 3Н):

МС (+ve ECI): 529,1 (М+Н)⁺.

(3-[[5,7-біс(2-метоксиетокси)хіназолін-4-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл)оцтову кислоту, що використовували як вихідний матеріал, одержували в такий спосіб

а) 5,7-дифторхіназолін-4(3Н)-он (728мг, 4ммоль) у диглімі (15мл) і трет-бутоксид калію (4,48г, 32ммоль) вводили в реакцію з 2-метоксиетанолом (2,52мл, 32ммоль) при 110°C протягом 1 години. Суміш охолоджували і очищали за допомогою хроматографії на силікагелі. Елюювали дихлорметан : метанол (96:4), потім збільшували полярність до дихлорметан : метанольний аміак (95:5) одержуючи 5,7-біс(2-метоксиетокси)хіназолін-4(3Н)-он (982мг, 99% вихід):

¹Н-ЯМР (ДМСО d₆): 11,71 (ш з, 1Н), 7,90 (с, 1Н), 6,66 (д, 1Н), 6,56 (д, 1Н), 4,20 (т, 2Н), 4,15 (т, 2Н), 3,69 (м, 4Н), 3,36 (с, 3Н), 3,32 (с, 3Н):

МС(+ve ECI): 295,1 (М+Н)⁺.

б) Аналогічно реакції, що описана в прикладі 137в, але починали з 5,7-біс(2-метоксиетокси)хіназолін-4(3Н)-ону (648мг, 2,2ммоль) одержуючи (3-[[5,7-біс(2-метоксиетокси)хіназолін-4-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл)оцтову кислоту (632мг, 68% вихід) як бежеву тверду речовину:

¹Н-ЯМР (ДМСО d₆): 10,90 (с, 1Н), 8,86 (с, 1Н), 7,02 (с, 1Н), 6,96 (с, 1Н), 6,78 (с, 1Н), 4,52 (т, 2Н), 4,31 (т, 2Н), 3,85 (т, 2Н), 3,74 (т, 2Н), 3,71 (с, 2Н), 3,42 (с, 3Н), 3,33 (с, 3Н):

МС(+ve ECI): 418,1 (М+Н)⁺.

Приклад 141 - Одержання Сполуки 141 у Таблиці 6 - N-(2,3-дифторфеніл)-2-(3-[[5-ізопропокси-7-(2-метоксиетокси)хіназолін-4-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл)ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 140, але починали з (3-[[5-ізопропокси-7-(2-метоксиетокси)хіназолін-4-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл)оцтової кислоти (230мг, 0,5ммоль), одержуючи сполуку 141 у Таблиці 6 (68мг, 31% вихід) як бежеву тверду речовину:

¹Н-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 8,92 (с, 1Н), 7,73 (м, 1Н), 7,17-7,23 (м, 2Н), 7,07 (с, 1Н), 6,88 (с, 1Н), 6,85 (с, 1Н), 5,19 (м, 1Н), 4,33 (т, 2Н), 3,93 (с, 2Н), 3,75 (т, 2Н), 3,54 (с, 3Н), 1,52 (с, 3Н), 1,51 (с, 3Н):

МС (+ve ECI): 513,16 (М+Н)⁺.

(3-[[5-ізопропокси-7-(2-метоксиетокси)хіназолін-4-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл)оцтову кислоту, що використовували як вихідний матеріал, одержували в такий спосіб.

а) 5,7-дифторхіназолін-4(3Н)-он (2,73г, 15ммоль) у диметилформаміді (20мл) вводили в реакцію з ізопропанолом (1,26мл, 16,4ммоль) і гідридом натрію (1,8г, 45ммоль) при 0°C під аргоном. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 14 годин, підкисляли оцтовою кислотою і концентрували. Залишок промивали водою і сушили одержуючи 7-фтор-5-ізопропоксихіназолін-4(3Н)-он (3,17г, 95% вихід) як бежеву тверду речовину:

¹Н-ЯМР (ДМСО d₆): 11,92 (ш з, 1Н), 7,97 (с, 1Н), 6,95 (дд, 1Н), 6,89 (дд, 1Н), 4,73 (м, 1Н), 1,32 (с, 3Н), 1,31 (с, 3Н): МС (+ve ECI): 223,1 (М+Н)⁺.

б) Аналогічно реакції, що описана в прикладі 137б, але починали з 7-фтор-5-ізопропоксихіназолін-4(3Н)-ону (444мг, 2ммоль) і 2-метоксиетанолу (0,32мл, 4,06ммоль) і нагрівали при 120°C протягом 1,5 годин одержуючи 5-ізопропокси-7-(2-метоксиетокси)хіназолін-4(3Н)-он (155мг, 28% вихід) як бежеву тверду речовину:

¹Н-ЯМР (ДМСО d₆): 11,62 (м, 1Н), 7,88 (с, 1Н), 6,64 (д, 1Н), 6,54 (д, 1Н), 4,66 (м, 1Н), 4,66 (м, 2Н), 4,20 (м, 2Н), 1,30 (с, 3Н), 1,29 (с, 3Н):

МС (+ve ECI): 279,2 (М+Н)⁺.

в) Аналогічно реакції, що описана в прикладі 137в, але починали з 5-ізопропокси-7-(2-метоксиетокси)хіназолін-4(3Н)-ону (935мг, 3,36ммоль) одержуючи (3-[[5-ізопропокси-7-(2-метоксиетокси)хіназолін-4-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл)оцтову кислоту як бежеву тверду речовину (1,0г, 74% вихід):

¹Н-ЯМР (ДМСО d₆): 11,06 (с, 1Н), 8,87 (с, 1Н), 7,03 (с, 1Н), 6,94 (с, 1Н), 6,82 (с, 1Н), 5,17 (м, 1Н), 4,31 (т, 2Н), 3,74 (т, 2Н), 3,72 (с, 2Н), 3,34 (с, 3Н), 1,51 (с, 3Н), 1,49 (с, 3Н):

МС (+ve ECI): 402,1 (М+Н)⁺.

Приклад 142 - Одержання Сполуки 142 у Таблиці 6-N-(3-фторфеніл)-2-(3-[[5-ізопропокси-7-(2-метоксиетокси)хіназолін-4-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл)ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 140, але починали з (3-[[5-ізопропокси-7-(2-метоксиетокси)хіназолін-4-іл)аміно]-1Н-піразол-5-іл)оцтової кислоти (308мг, 0,7ммоль) і 3-фтораніліну (81мкл, 0,84ммоль), одержуючи

сполуку 142 у Таблиці 6 як білу тверду речовину (62мг, 18% вихід):

¹H-ЯМР (DMCO d₆): 10,44 (с, 1H), 10,33 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,30-7,39 (м, 1H), 7,32 (с, 1H), 6,89 (т, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,77 (с, 1H), 6,76 (с, 1H), 5,01 (м, 1H), 4,24 (т, 2H), 3,75 (с, 2H), 3,71 (т, 2H), 3,33 (с, 3H), 1,47 (с, 3H), 1,46 (с, 3H):

МС (+ve ECI): 495,1 (M+H)⁺.

Приклад 143 - Одержання Сполуки 143 у Таблиці 6-N-(3-фторфеніл)-2-{3-[(5-{[1-(2-гідроксиетил)піперидин-4-іл]окси}-7-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 137, але починали з 2-{3-[(5-{[1-(2-трет-бутоксietiл)піперидин-4-іл]окси}-7-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}-N-(3-фторфеніл)ацетаміду (39мг, 0,066ммоль), одержуючи сполуку 143 у Таблиці 6 як бежеву тверду речовину (26мг, 74% вихід):

¹H-ЯМР (DMCO d₆, TFO): 8,94 (с, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,29-7,37 (м, 2H), 7,12-7,18 (м, 1H), 6,91-6,85 (м, 3H), 5,10-5,35 (с, 0,5H), 3,97 (с, 3H), 3,83 (с, 2H), 3,79 (т, 1H), 3,76 (т, 1H), 3,71 (д, 1H), 3,60 (д, 1H), 3,41 (т, 1H), 3,32 (с, 1H), 3,23 (м, 1H), 3,19 (т, 1H), 2,52 (м, 1H), 2,30 (м, 2H), 2,14 (м, 1H):

МС (+ve ECI): 536,1 (M+H)⁺.

2-{3-[(5-{[1-(2-трет-бутоксietiл)піперидин-4-іл]окси}-7-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}-N-(3-фторфеніл)ацетамід, що використовували як вихідний матеріал, одержували в такий спосіб.

а) Аналогічно реакції, що описана в прикладі 137б, але починали з 5-{[1-(2-трет-бутоксietiл)піперидин-4-іл]окси}-7-фторхіназолін-4(3H)-ону (363мг, 1ммоль) і метанолу (162мкл, 4ммоль) при 110°C протягом 2 годин одержуючи 5-{[1-(2-трет-бутоксietiл)піперидин-4-іл]окси}-7-метоксихіназолін-4(3H)-он (237мг, 63% вихід):

¹H-ЯМР (DMCO d₆): 11,64 (ш з, 1H), 7,91 (с, 1H), 6,65 (д, 1H), 6,56 (д, 1H), 4,48 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,40 (т, 2H), 2,74 (м, 2H), 2,41 (т, 2H), 2,29 (м, 2H), 1,87 (м, 2H), 1,69 (м, 2H), 1,12 (с, 9H):

МС (+ve ECI): 376,2 (M+H)⁺.

б) Аналогічно реакції, що описана в прикладі 137в, але починали з 5-{[1-(2-трет-бутоксietiл)піперидин-4-іл]окси}-7-метоксихіназолін-4(3H)-ону (458мг, 1,22ммоль) і нагрівали протягом 4 годин одержуючи 3-{[(5-{[1-(2-трет-бутоксietiл)піперидин-4-іл]окси}-7-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}оцтову кислоту як бежеву тверду речовину (386мг, 63% вихід):

¹H-ЯМР (DMCO d₆): 8,97 (с, 1H), 7,14-7,20 (м, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,86 (м, 1H), 5,10-5,35 (м, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,67-3,80 (м, 3H), 3,75 (с, 2H), 3,60 (м, 1H), 3,27-3,46 (м, 3H), 3,22 (т, 1H), 2,52 (м, 1H), 2,34 (ш з, 2H), 2,15 (м, 1H), 1,21 (с, 3H), 1,16 (с, 3H):

МС (+ve ECI): 499,1 (M+H)⁺.

в) Аналогічно реакції, що описана в прикладі 137г, але починали з 3-{[(5-{[1-(2-трет-бутоксietiл)піперидин-4-іл]окси}-7-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}оцтової кислоти (250мг, 0,5ммоль) і нагрівали

протягом 4 годин одержуючи 2-{3-[(5-{[1-(2-трет-бутоксietiл)піперидин-4-іл]окси}-7-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}-N-(3-фторфеніл)ацетамід як жовту тверду речовину (44мг, 15% вихід):

¹H-ЯМР (DMCO d₆): 12,36 (с, 1H), 10,44 (с, 1H), 10,28 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,31-7,37 (м, 2H), 6,89 (т, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,79 (с, 1H), 6,78 (с, 1H), 4,85 (ш з, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,75 (с, 2H), 3,41 (т, 2H), 2,79 (м, 2H), 2,46 (м, 4H), 2,07 (м, 2H), 1,83 (м, 2H), 1,11 (с, 9H):

МС (+ve ECI): 592,2 (M+H)⁺.

Приклад 144 - Одержання Сполуки 144 у Таблиці 6 - 2-{3-[(5,7-диметоксихіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}-N-(3-фторфеніл)ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 140, але починали з 3-{[(5,7-диметоксихіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}оцтової кислоти (230мг, 0,70ммоль) і 3-фтораніліну (81мкл, 0,84ммоль), одержуючи сполуку 144 у Таблиці 6 як блідо-оранжеву тверду речовину (43мг, 15% вихід):

¹H-ЯМР (DMCO d₆): 12,39 (с, 1H), 10,44 (с, 1H), 9,88 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,30-7,39 (м, 1H), 7,33 (с, 1H), 6,89 (т, 1H), 6,82 (с, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,72 (с, 1H), 4,08 (с, 3H), 3,90 (с, 3H), 3,76 (с, 2H):

МС (+ve ECI): 423 (M+H)⁺.

Приклад 145 - Одержання Сполуки 145 у Таблиці 6 - 2-{3-[(5,7-біс(2-метоксиетокси)хіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}-N-(3-фторфеніл)ацетамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 140, але починали з 3-{[(5,7-біс(2-метоксиетокси)хіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл}оцтової кислоти (222мг, 0,70ммоль) і 3-фтораніліну (81мкл, 0,84ммоль), одержуючи сполуку 145 у Таблиці 6 як бежеву тверду речовину (108мг, 30% вихід):

¹H-ЯМР (DMCO d₆): 8,90 (с, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,30-7,38 (м, 2H), 7,32 (с, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,88 (т, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,82 (с, 1H), 4,53 (т, 2H), 4,32 (т, 2H), 3,85 (т, 2H), 3,81 (с, 2H), 3,73 (т, 2H), 3,42 (с, 3H), 3,33 (с, 3H):

МС (+ve ECI): 511,1 (M+H)⁺.

Приклад 146 - Одержання Сполуки 146 у Таблиці 7 - N-(3-фторфеніл)-3-{[7-{3-[(2-гідроксиетил)(ізобутил)аміно]пропокси}-6-метоксихіназолін-4-іл)аміно]-1H-піразол-5-карбоксамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 7, але починали з 2-(ізобутиламіно)етанолу (110мг, 0,94ммоль) і 3-{[7-(3-хлорпропокси)-6-метоксихіназолін-4-іл]аміно]-N-(3-фторфеніл)-1H-піразол-5-карбоксаміду (120мг, 0,23ммоль) у присутності йодиду калію (78мг, 0,47ммоль) і нагрівали протягом 3 годин одержуючи сполуку 146 у Таблиці 7 (96мг, 73% вихід):

¹H-ЯМР (DMCO d₆, TFO): 9,04 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,81 (м, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,62 (м, 1H), 7,43 (м, 2H), 6,96 (м, 1H), 4,34 (с, 2H), 4,04 (с, 3H), 3,84 (т, 2H), 3,38 (м, 2H), 3,32 (м, 2H), 3,11 (м, 2H), 2,36 (м, 2H), 2,16 (м, 1H), 1,04 (д, 6H):

МС (+ve ECI): 552,2 (M+H)⁺.

3-[[7-(3-хлорпропокси)-6-метоксихіназолін-4-іл]аміно]-N-(3-фторфеніл)-1H-піразол-5-карбоксамід, що використовували як вихідний матеріал, одержували в такий спосіб:

а) 3-нітро-1H-піразол-5-карбонову кислоту (1г, 6,36ммоль) у диметилформаміді (10мл) вводили в реакцію з 3-фтораніліном (673мкл, 7ммоль) у присутності гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (1,34г, 7ммоль) і 2-гідроксипіридин-1-оксиду (778мг, 7ммоль) при 40°C протягом 1,5 годин. Розчинник випарювали і залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі. Елюювали дихлорметан:метанол (99:1), потім (97:3) одержуючи N-(3-фторфеніл)-3-нітро-1H-піразол-5-карбоксамід (668мг, 42% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆): 7,86 (с, 1H), 7,71 (м, 1H), 7,51 (м, 1H), 7,44 (м, 1H), 7,01 (м, 1H).

б) N-(3-фторфеніл)-3-нітро-1H-піразол-5-карбоксамід (100мг, 0,4ммоль) у етилацетат:етанол (10:4) перемішували з діоксидом платини (10мг) в атмосфері водню (70псі) протягом 3 годин. Каталізатор відфільтровували і розчинник випарювали у вакуумі одержуючи 3-аміно-N-(3-фторфеніл)-1H-піразол-5-карбоксамід (65мг, 73% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆): 7,76 (м, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,33 (м, 1H), 6,86 (с, 1H), 5,71 (с, 1H), 5,22 (с, 2H):

МС (+ve ECI): 221,2 (M+H)⁺.

в) 3-аміно-N-(3-фторфеніл)-1H-піразол-5-карбоксамід (153мг, 0,69ммоль) у диметилацетаміді (1,8мл) і HCl у діоксані (4М розчин у діоксані, 174мкл, 0,69ммоль) вводили в реакцію з 4-хлор-7-(3-хлорпропокси)-6-метоксихіназоліном (200мг, 0,69ммоль) при 90°C протягом 1,5 годин. Дихлорметан (35мл) додавали до охолодженої реакційної суміші і тверду речовину виділяли за допомогою фільтрування, промивали дихлорметаном і сушили одержуючи 3-[[7-(3-хлорпропокси)-6-метоксихіназолін-4-іл]аміно]-N-(3-фторфеніл)-1H-піразол-5-карбоксамід (286мг, 81% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, TFO): 9,03 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,80 (м, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,62 (м, 1H), 7,44 (м, 2H), 6,96 (м, 1H), 4,36 (т, 2H), 4,04 (с, 3H), 3,85 (т, 2H), 2,33 (т, 2H):

МС (+ve ECI): 471,0 (M+H)⁺.

4-хлор-7-(3-хлорпропокси)-6-метоксихіназолін одержували в такий спосіб:

г) Суміш 2-аміно-4-бензилокси-5-метоксибензаміду (10г, 0,04ммоль), (одержували відповідно до [J. Med. Chem. 1977, 20, 146-149]), і реагенту Голда (7,4г, 0,05ммоль) у діоксані (100мл) перемішували і нагрівали зі зворотним холодильником протягом 24 годин. До реакційної суміші додавали ацетат натрію (3,02г, 0,037ммоль) і оцтову кислоту (1,65мл, 0,029ммоль) і суміш нагрівали протягом наступних 3 годин. Леткі речовини видаляли випарюванням, до залишку додавали воду, тверду речовину збирали фільтруванням, промивали водою і сушили. Перекристалізували з оцтової кислоти одержуючи 7-бензилокси-6-метокси-3,4-дигідрохіназолін-4-он (8,7г, 84% вихід) як білу тверду речовину.

д) Хлорметилпівалат (225мл, 1,56ммоль) додавали по краплях до суміші 6-метокси-7-бензилоксихіназол-4-ону (400г, 1,42ммоль) і карбонату калію (783г, 5,67ммоль) у диметилацетаміді (5500мл), що перемішується. Реакцію нагрівали при 90°C протягом 4 годин. Реакцію охолоджували і фільтрували видаляючи неорганічні солі. Фільтрат концентрували у вакуумі одержуючи неочищений трет-бутил 2-[7-(бензилокси)-6-метокси-4-оксо-3(4H)-хіназолініл]ацетат (562г, 100% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆): 8,33 (с, 1H), 7,30-7,50 (м, 6H), 7,25 (с, 1H), 5,90 (с, 2H), 5,25 (с, 2H), 3,88 (с, 3H), 1,10 (с, 9H):

МС (+ve ECI): 397 (M+H)⁺.

е) 10% паладій на вугіллі (56г, 53ммоль) додавали до розчину трет-бутил 2-[7-(бензилокси)-6-метокси-4-оксо-3(4H)-хіназолініл]ацетату (562г, 1,42ммоль) у диметилацетаміді (3500мл) при кімнатній температурі і перемішували протягом 3 годин в атмосфері водню (1 бар). Реакцію фільтрували крізь шар целіту і розчинник випарювали у вакуумі. Тверду речовину, що залишилася, розчиняли в 20% метанолу в дихлорметані і пропускали крізь шар силікагелю. Випарювали розчинник у вакуумі після чого розтирали з метанолом одержуючи, трет-бутил 2-[7-гідрокси-6-метокси-4-оксо-3(4H)-хіназолініл]ацетат (188г, 43% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆): 8,25 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 5,85 (с, 2H), 4,04 (с, 1H), 3,87 (с, 3H), 1,10 (с, 9H):

МС (+ve ECI): 307 (M+H)⁺.

ж) Суміш трет-бутил 2-[7-гідрокси-6-метокси-4-оксо-3(4H)-хіназолініл]ацетату (100г, 0,327ммоль), 3-бромпропанолі (49,3г, 0,355ммоль) і карбонаті калію (133г, 0,967ммоль) у диметилформаміді (500мл) перемішували при 80°C протягом 20 годин. Реакцію охолоджували і концентрували до чверті об'єму у вакуумі. Залишок виливали на лід/вода (1500мл) і отриману тверду речовину збирали за допомогою фільтрування з відсмоктуванням. Очищали за допомогою кристалізації з етанолу, одержуючи неочищений трет-бутил 2-[7-(3-гідроксипропокси)-6-метокси-4-оксо-3(4H)-хіназолініл]ацетат (33,8г, 41% вихід) як бежеву тверду речовину:

¹H-ЯМР (ДМСО d₆): 7,95 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 4,16 (т, 2H), 3,86 (м, 5H), 2,08 (т, 2H), 1,12 (с, 9H):

МС (+ve ECI): 365 (M+H)⁺.

з) Водний розчин гідроксиду натрію (100мл, 0,2ммоль) додавали до розчину трет-бутил 2-[7-(3-гідроксипропокси)-6-метокси-4-оксо-3(4H)-хіназолініл]ацетату (33,8г, 93ммоль) у метанолі (300мл) і розчин нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 години. Метанол випарювали у вакуумі, залишок підкисляли водним розчином хлорводневої кислоти, додавали бікарбонат натрію і тверду речовину збирали за допомогою фільтрування з відсмоктуванням. Промивали водою і сушили одержуючи 7-(3-гідроксипропокси)-6-метокси-4-хіназолон (26г, 95% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆): 7,96 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,07 (с, 1H), 4,14 (т, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,55 (т, 2H), 1,90 (т, 2H):

МС (+ve ECI): 251 (M+H)⁺.

і) 7-(3-гідроксипропокси)-6-метокси-4-хіназолон (25г, 100ммоль) повільно додавали до розчину диметилформаміду (1мл) у тіонілхлориді (250мл). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 4 годин, потім охолоджували і розчинник випарювали у вакуумі. Залишок розчиняли в дихлорметані і промивали водним бікарбонатом натрію, насиченим розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію і випарювали. Розтирали і збирали тверду речовину фільтруванням з відсмоктуванням одержуючи 4-хлор-6-метокси-7-(3-хлороксипропокси)хіназолін (19,5г, 68% вихід) як жовту тверду речовину:

¹H-ЯМР (CDCl₃): 8,85 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 4,38 (т, 2H), 4,03 (с, 3H), 3,80 (т, 2H), 2,40 (м, 2H):

МС (+ve ECI): 287 (M+H)⁺.

Приклад 147 - Одержання Сполуки 147 у Таблиці 7 - N-(2,3-дифторфент)-3-[(7-{3-[(2-гідроксиетил)(ізобутил)аміно]пропокси)-6-метоксихіназолін-4-іл]аміно]-1H-піразол-5-карбоксамід

Аналогічно реакції, що описана в прикладі 146, але починали з 3-[(7-(3-хлорпропокси)-6-метоксихіназолін-4-іл]аміно}-N-(2,3-дифторфеніл)-1H-піразол-5-карбоксаміду (120мг, 0,23ммоль), одержуючи сполуку 147 у Таблиці 7 (59мг, 45% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 9,03 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,50 (м, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,30 (м, 3H), 4,33 (м, 2H), 4,03 (с, 3H), 3,82 (м, 2H), 3,40 (м, 2H), 3,31 (м, 2H), 3,13 (м, 2H), 2,33 (м, 2H), 2,15 (м, 1H), 1,03 (д, 6H):

МС (+ve ECI): 570,2 (M+H)⁺.

3-[(7-(3-хлорпропокси)-6-метоксихіназолін-4-іл]аміно}-N-(2,3-дифторфеніл)-1H-піразол-5-карбоксамід, що використовували як вихідний матеріал, одержували в такий спосіб:

а) Аналогічно реакції описаній в 146а, але починали з 2,3-дифтораніліну (212мкл, 2,1ммоль) одержуючи N-(2,3-дифторфеніл)-3-нітро-1H-піразол-5-карбоксамід (200мг, 0,74ммоль) (230мг, 45% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆): 7,86 (с, 1H), 7,43 (м, 1H), 7,37 (м, 1H), 7,29 (м, 1H).

б) Аналогічно реакції описаній в 146б, але починали з N-(2,3-дифторфеніл)-3-нітро-1H-піразол-5-карбоксаміду (200мг, 0,74ммоль) одержуючи 3-аміно-N-(2,3-дифторфеніл)-1H-піразол-5-карбоксамід (161мг, 91% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆): 9,50 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,20 (м, 2H), 5,72 (с, 1H), 5,28 (с, 2H).

в) Аналогічно реакції описаній в 146в, але починали з 3-аміно-N-(2,3-дифторфеніл)-1H-піразол-5-карбоксаміду (124мг, 0,52ммоль) одержуючи 3-[(7-(3-хлорпропокси)-6-метоксихіназолін-4-іл]аміно}-N-(2,3-дифторфеніл)-1H-піразол-5-карбоксамід (246мг, 89% вихід):

¹H-ЯМР (ДМСО d₆, ТФО): 9,02 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,52 (м, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,27 (м,

2H), 4,36 (т, 2H), 4,04 (с, 3H), 3,85 (т, 2H), 2,33 (м, 2H):

МС (+ve ECI): 489,0 (M+H)⁺.