



УКРАЇНА

(19) UA (11) 96427 (13) C2

(51) МПК

A61K 31/506 (2006.01)

C07D 403/02 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

## (54) ЗАМІЩЕНІ СПОЛУКИ ПІРАЗОЛУ

1

2

(21) а200805165

(22) 29.09.2006

(24) 10.11.2011

(86) PCT/US2006/038174, 29.09.2006

(31) 60/722,217

(32) 30.09.2005

(33) US

(31) 60/732,340

(32) 31.10.2005

(33) US

(31) 60/733,868

(32) 04.11.2005

(33) US

(46) 10.11.2011, Бюл.№ 21, 2011 р.

(72) СЯО СЯО-І, US, ПЕЙТЕЛ ДІНІШ В., US, УОРД  
ДЖОН С., US, БРЕЙ МАРК Р., СА, АГОСТОН ГРЕ-  
ГОРИ Е., US, ТРЕСТОН ЕНТОНИ М., US

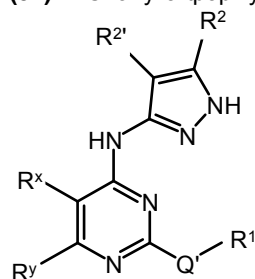
(73) МІЙКАНА ТЕРАПЬЮТІКС, ІНК., US

(56) US 2005/0038023 A1, 17.02.2005

WO 2004/037814 A1, 06.05.2004

US 2003/004161 A1, 02.01.2003

(57) 1. Сполука формули I:



формула I

або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

Rx представляє водень, нітро або аміно;

Ry представляє -T-R<sup>3</sup> або -L-Z-R<sup>3</sup>;Q' представляє -CR<sup>6</sup>=CR<sup>6</sup>- або -≡-, де вказаний  
замісник -CR<sup>6</sup>=CR<sup>6</sup>- може бути цис або транс по-  
двійним зв'язком або їх сумішшю;R<sup>1</sup> означає -T-(кільце D);кільце D означає 5-7-членне моноциклічне кільце  
або 8-10-членне біциклічне арильне або карбоцик-  
лічне кільце, де кожний атом вуглецю, що заміщу-  
ється, кільця D незалежно заміщений групою оксо,  
-T-R<sup>5</sup> або -V-Z-R<sup>5</sup>;

T представляє валентний зв'язок;

Z представляє C<sub>1-4</sub>-алкіліденовий ланцюг;L представляє -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>-, -  
SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)-, -CO-, -CO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)CO-, -  
N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -  
N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(O)N(R<sup>6</sup>)-, -OC(O)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -  
C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -  
C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-,  
-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>NN(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)=N-O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -  
C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)- або -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-;R<sup>2</sup> і R<sup>2'</sup> незалежно представляють -R або -T-W-R<sup>6</sup>,  
або R<sup>2</sup> і R<sup>2'</sup>, взяті разом з атомами, до яких вони  
приєднані, утворюють конденсоване 5-8-членне,  
ненасичене або частково ненасичене кільце, де  
кожний атом вуглецю, що заміщується, вказаного  
конденсованого кільця, утвореного R<sup>2</sup> і R<sup>2'</sup>, неза-  
лежно заміщений галогеном, оксо, -CN, -NO<sub>2</sub>, R<sup>7</sup>  
або -V-R<sup>6</sup>;R<sup>3</sup> представляє -R, -галоген, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R,  
-COCOR, -COCH<sub>2</sub>COR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -S(O)<sub>2</sub>R,  
-SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -  
N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>аліфатична група), -  
N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>,  
-N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R або -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>;кожний R незалежно представляє водень або не-  
обов'язково заміщену C<sub>1-6</sub>аліфатичну групу, або  
необов'язково заміщену C<sub>6-10</sub>арильну групу;  
кожний R<sup>4</sup> незалежно представляє -R<sup>7</sup>, -COR<sup>7</sup>, -  
CO<sub>2</sub> (необов'язково заміщена C<sub>1-6</sub>аліфатична гру-  
па), -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> або -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>;кожний R<sup>5</sup> незалежно представляє -R, галоген, -  
OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -  
SO<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -  
OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub> (необов'язково  
заміщена C<sub>1-6</sub>аліфатична група), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -  
C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -  
N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R або -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>;V представляє -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>-, -  
SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)-, -CO-, -CO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)CO-, -  
N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -  
N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(O)N(R<sup>6</sup>)-, -OC(O)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -  
C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-,  
-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)-, -  
C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>NN(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)=N-O-, -  
C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)- або -  
C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-;W представляє -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-, -  
C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -CO-, -  
CO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)OC(O)-, -C(R<sup>6</sup>)OC(O)N(R<sup>6</sup>)-, -

(13) C2

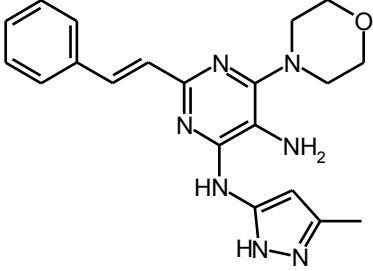
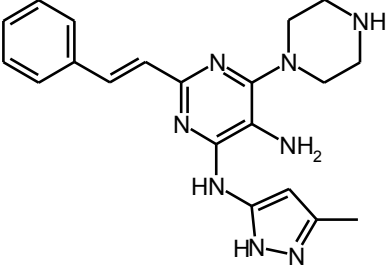
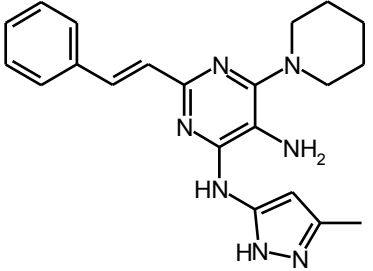
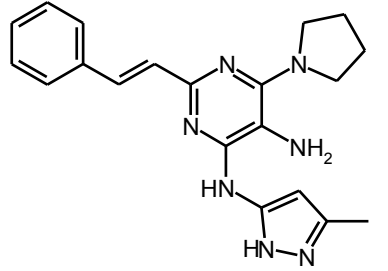
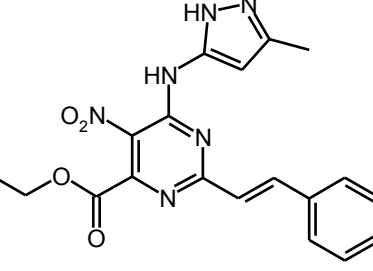
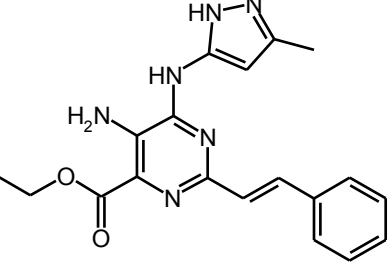
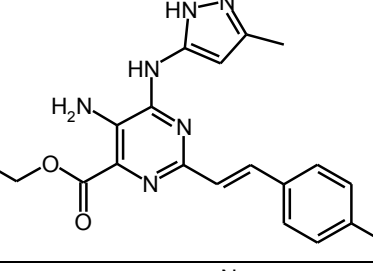
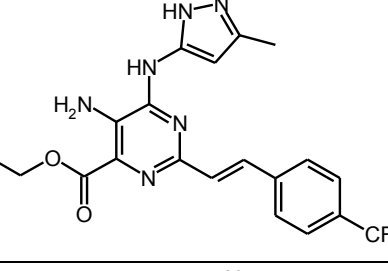
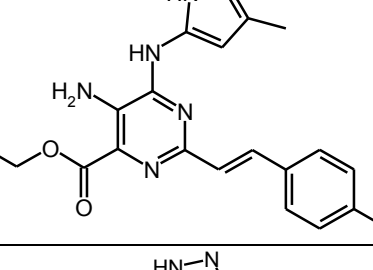
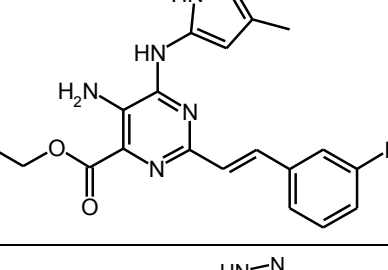
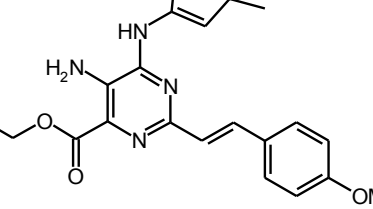
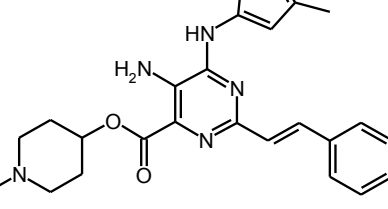
(11) 96427

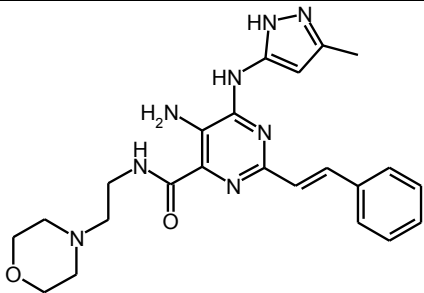
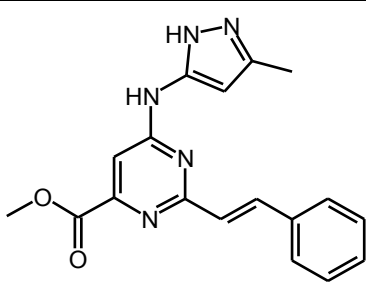
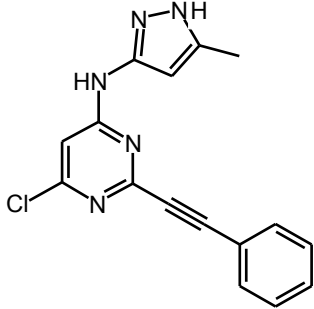
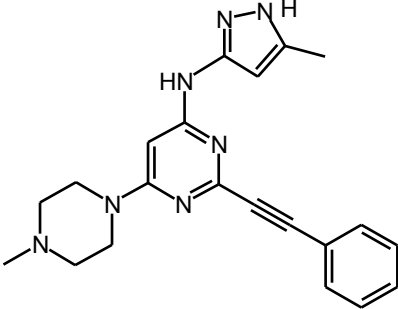
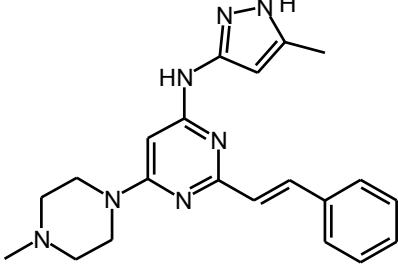
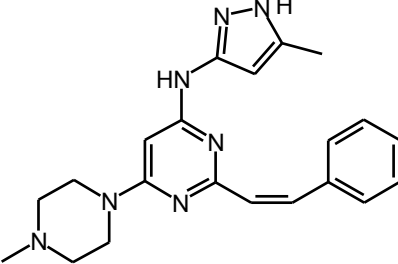
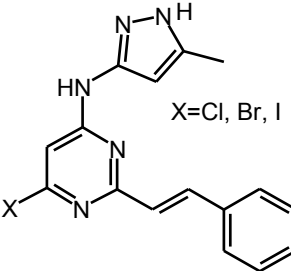
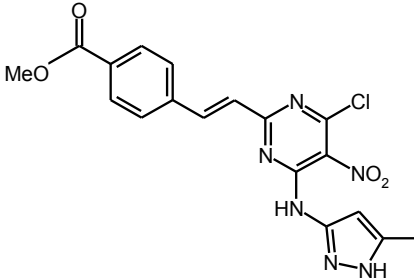
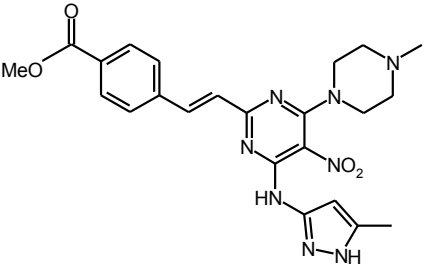
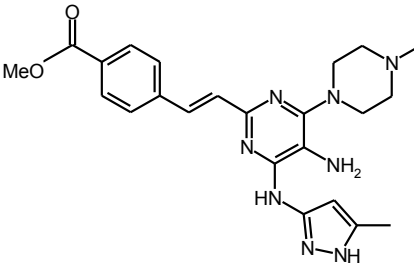
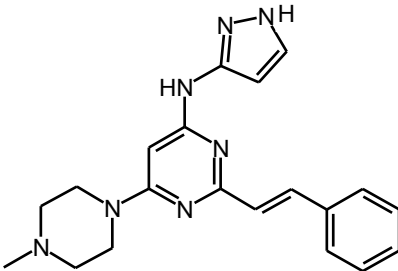
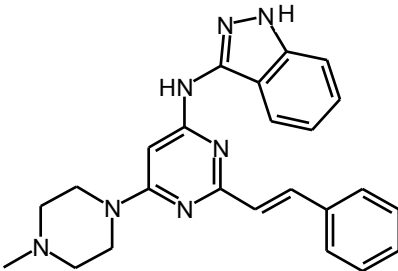
(19) UA

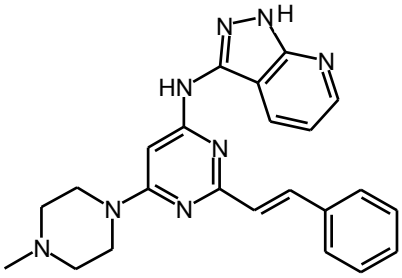
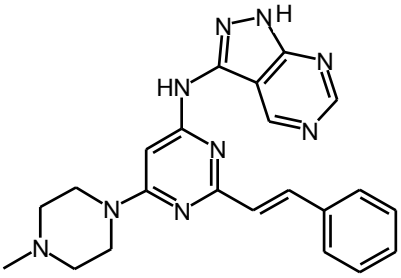
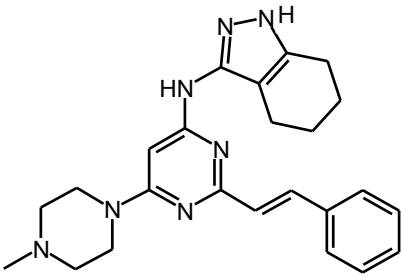
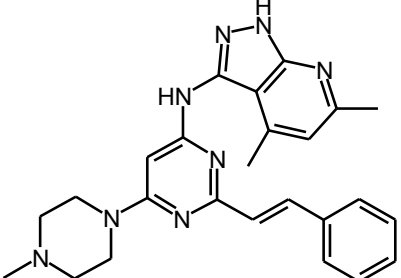
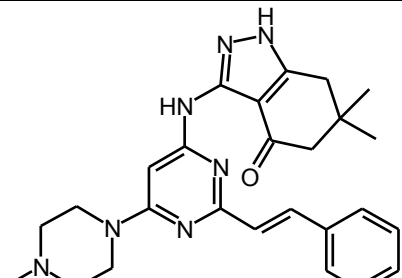
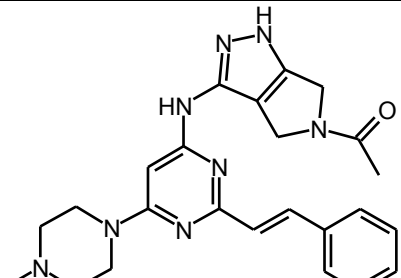
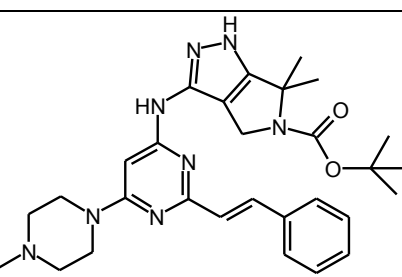
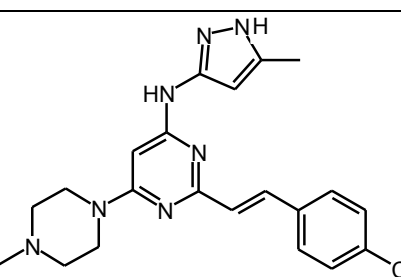
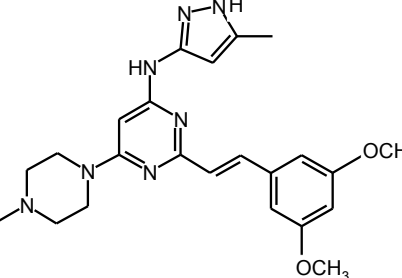
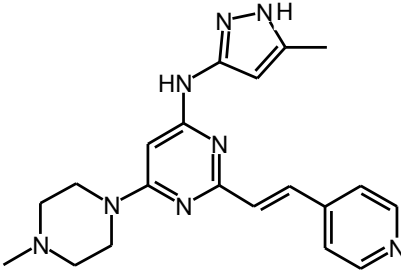
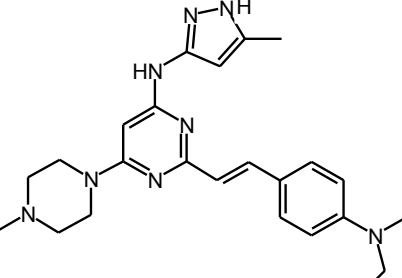
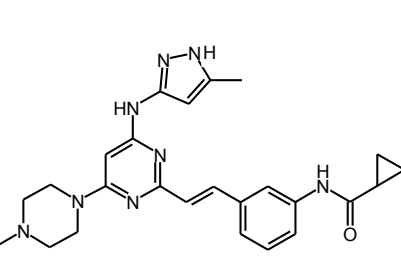
$C(R^6)_2N(R^6)CO-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ ,  $-$   
 $C(R^6)=NN(R^6)-$ ,  $-C(R^6)=N-O-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-$   
 $C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$  або  $-$   
 $CON(R^6)-$ ;  
 кожний  $R^6$  незалежно представляє водень або  
 необов'язково заміщену  $C_{1-4}$ аліфатичну групу;  
 кожний  $R^6$  незалежно представляє водень,  $C_{1-4}$   
 аліфатичну групу, галоген або необов'язково за-

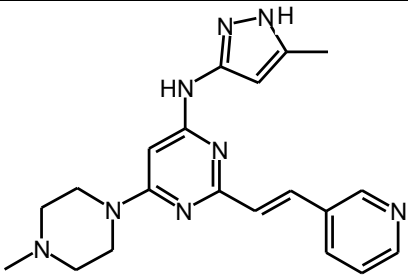
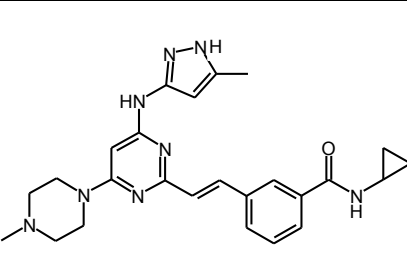
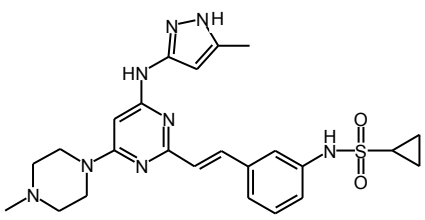
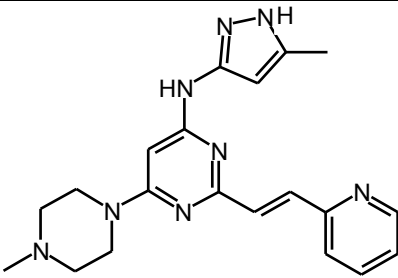
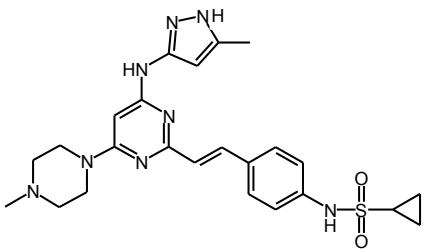
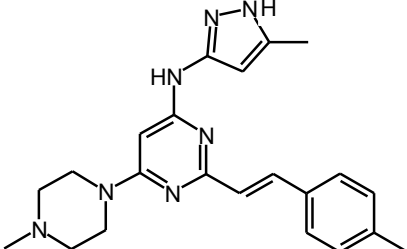
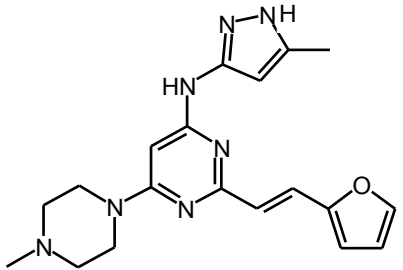
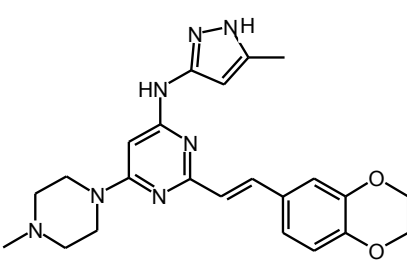
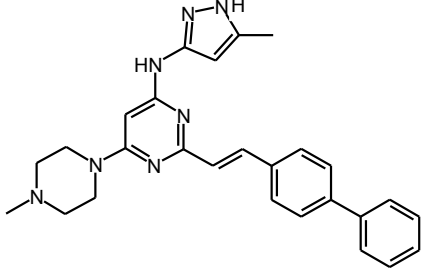
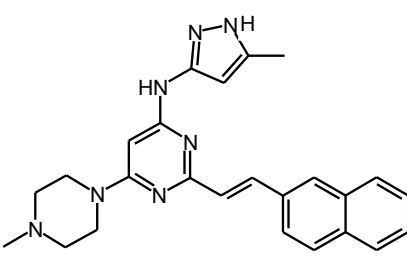
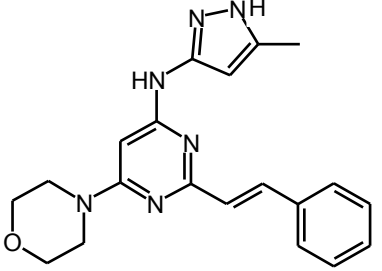
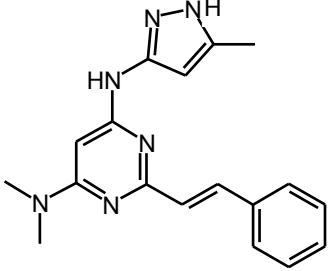
міщений арил, причому арил або арильна група є  
 фенілом або нафтілом; або два  $R^6$  на сусідніх  
 атомах вуглецю взяті разом утворюють 5-7-членне  
 карбоциклічне кільце; і  
 кожний  $R^7$  незалежно представляє водень або  
 необов'язково заміщену  $C_{1-6}$ аліфатичну групу.  
 2. Сполука за п. 1, яка має структурну формулу,  
 вибрану з групи:

Приклад №	Структура	Приклад №	Структура
4		5	
6		7	
8		9	
10		11	

12		13	
14		15	
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	

25		26	
29		30	
31		32	
34		37	
38		39	
40		41	

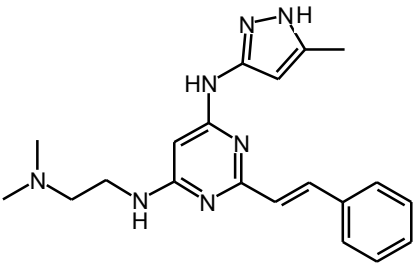
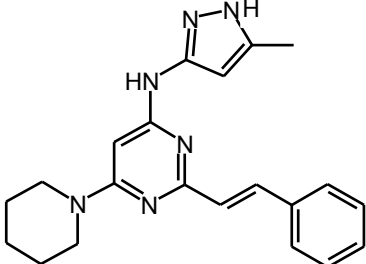
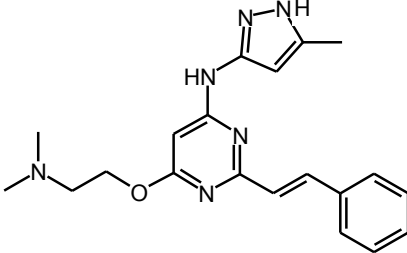
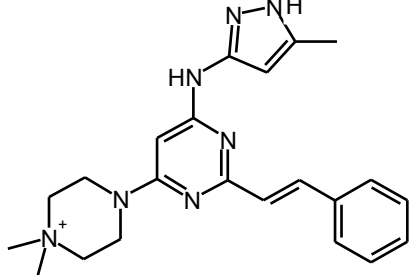
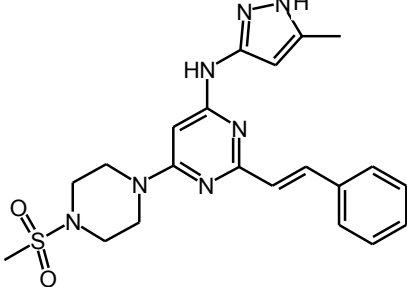
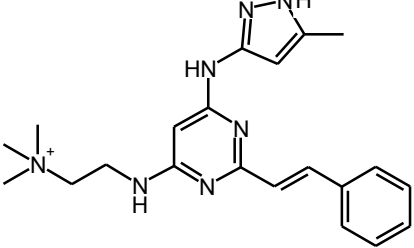
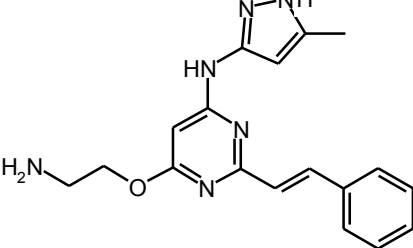
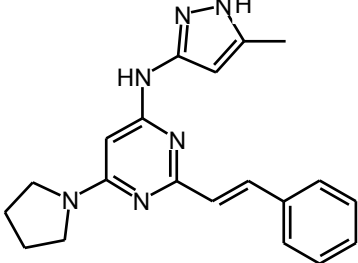
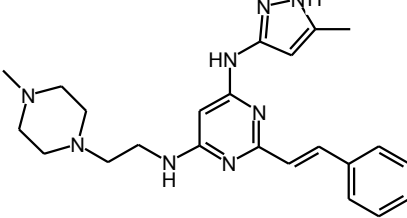
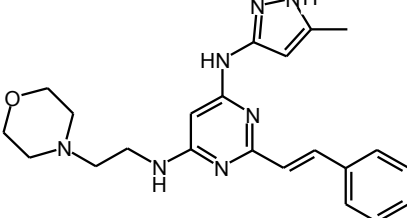
42		43	
44		45	
46		47	
48		49	
50		51	
52		53	

54		55	
56		57	
58		59	
60		61	
62		63	
64		65	

13

96427

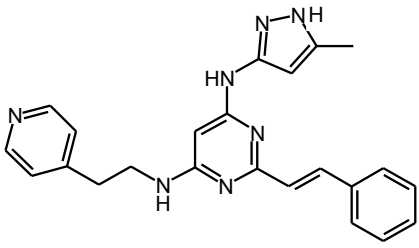
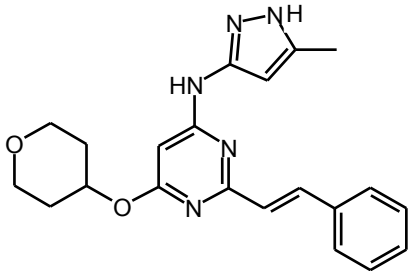
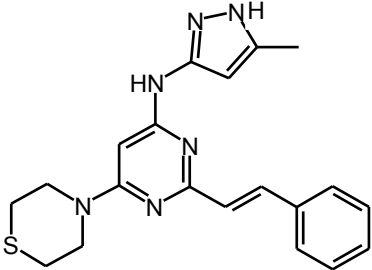
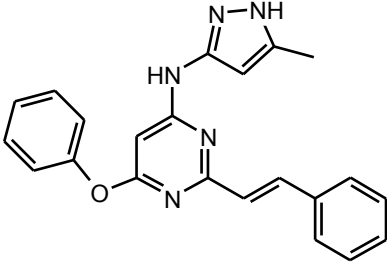
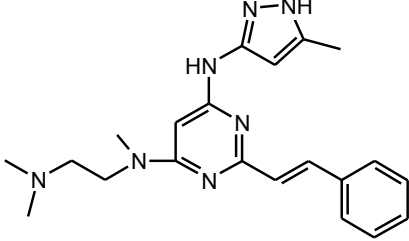
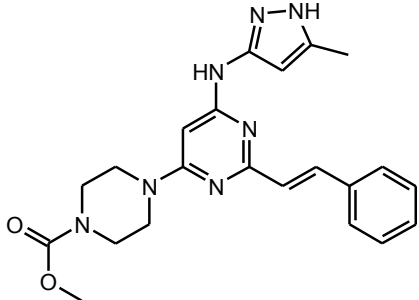
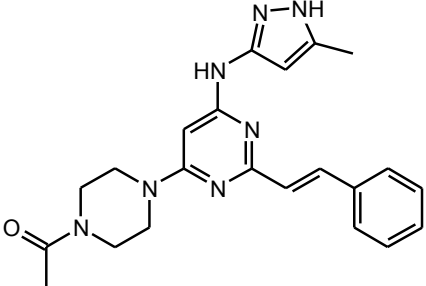
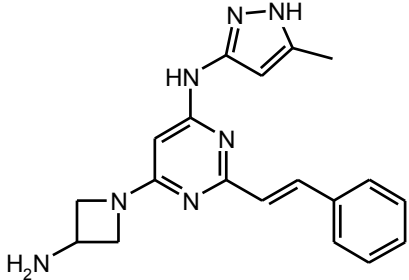
14

66		67	
		69	
70		71	
72		73	
76		77	
		79	

15

96427

16

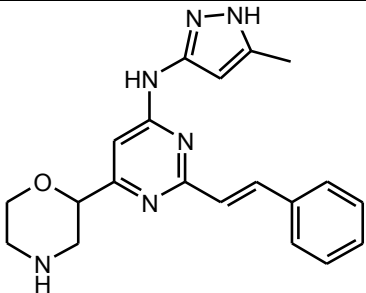
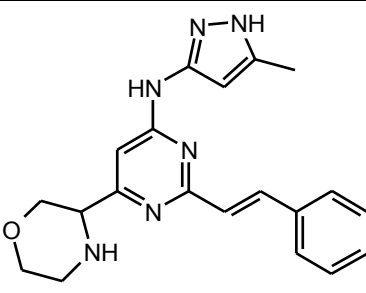
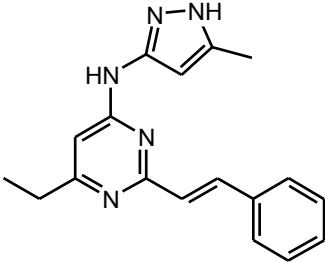
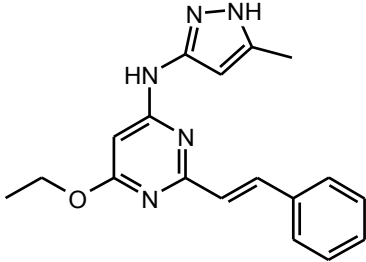
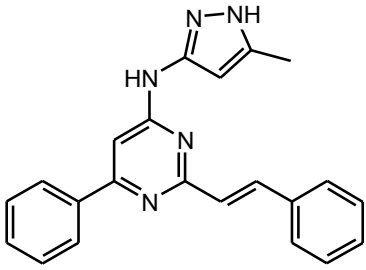
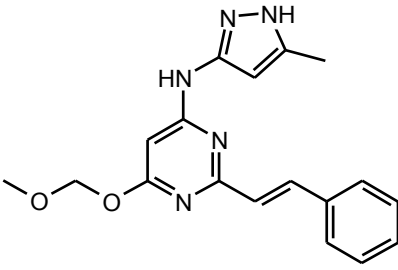
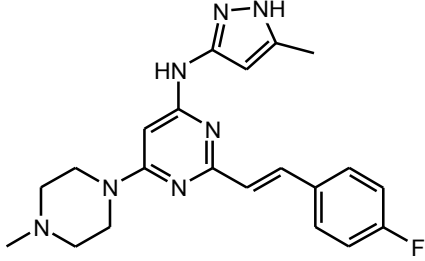
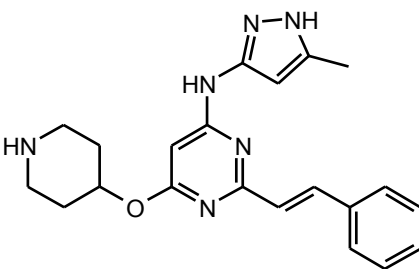
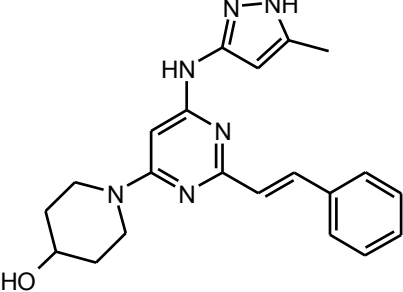
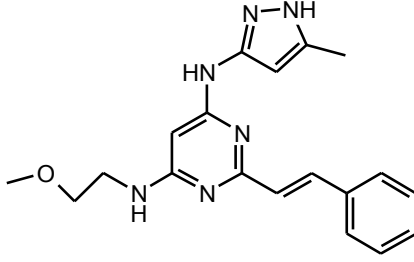
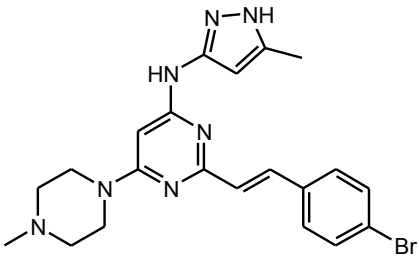
80		81	
		83	
		85	
		87	
		89	
90		91	

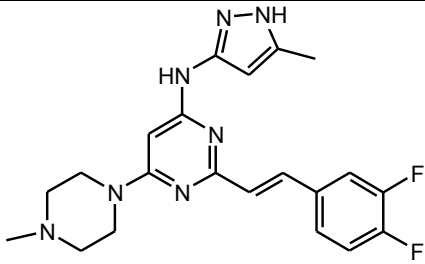
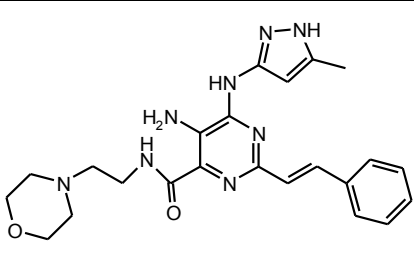
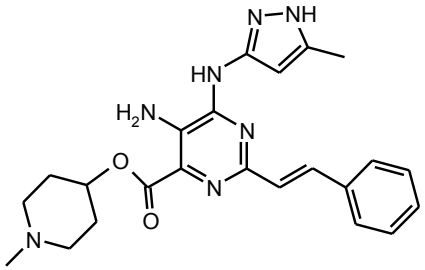
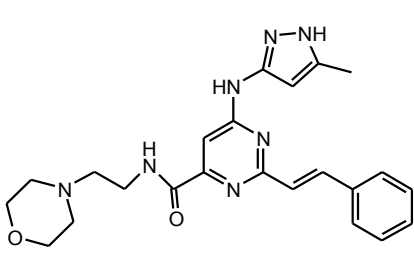
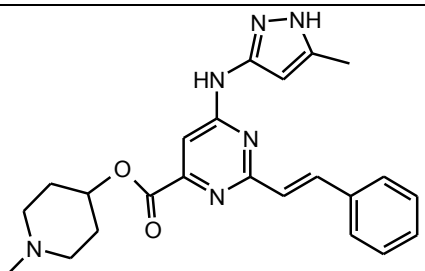
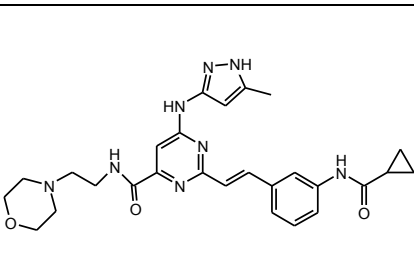
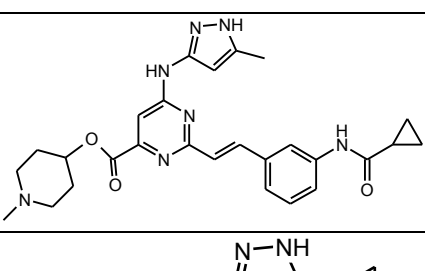
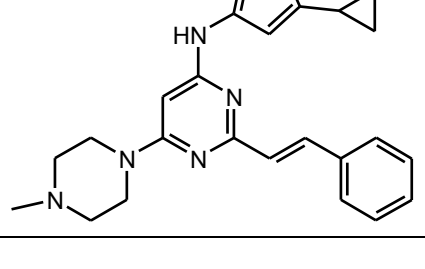
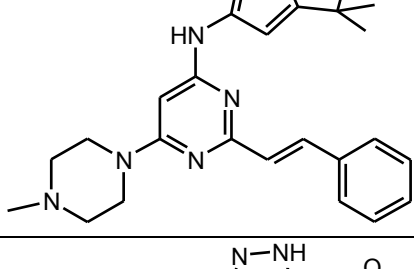
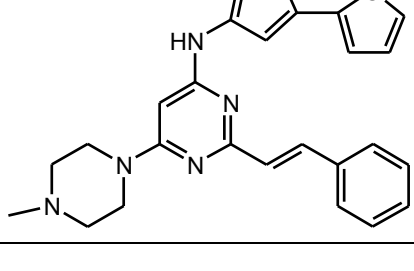


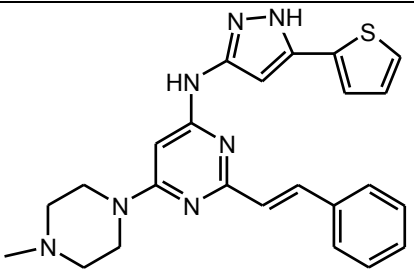
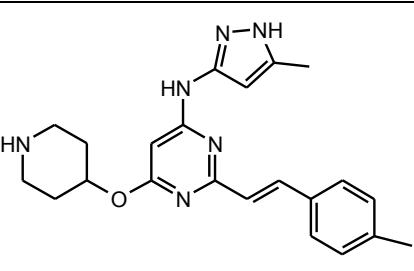
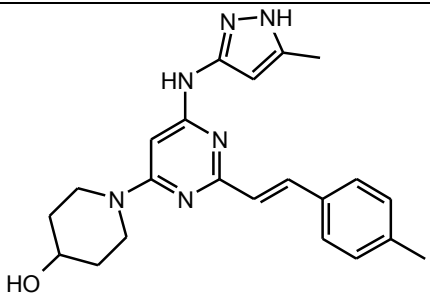
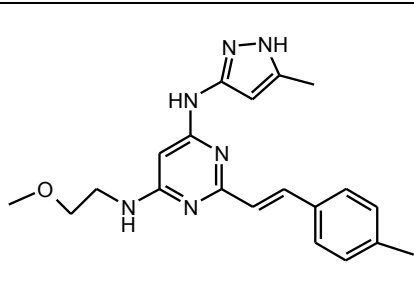
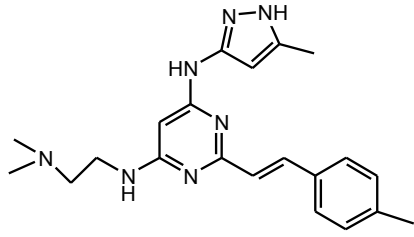
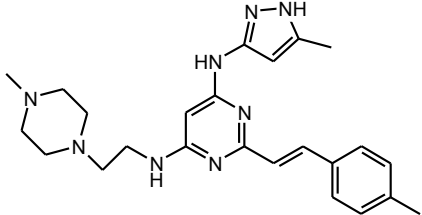
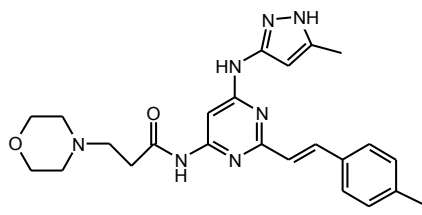
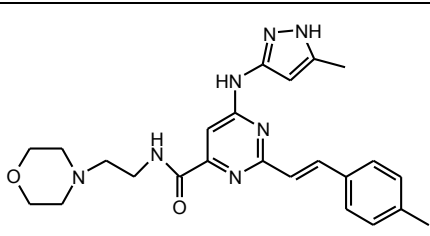
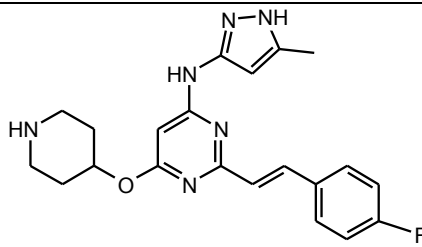
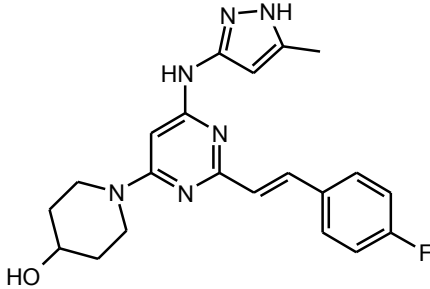
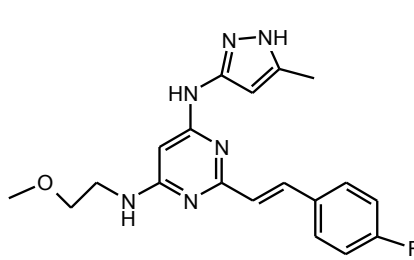
17

96427

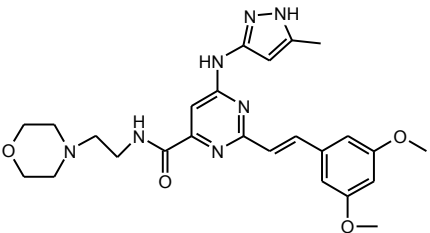
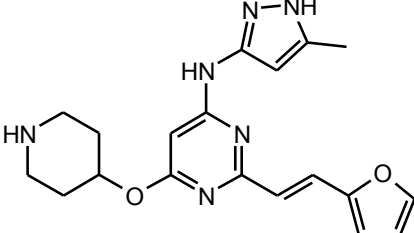
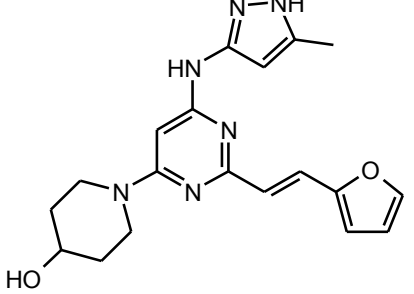
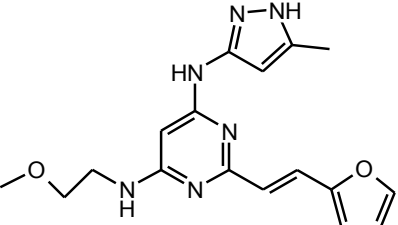
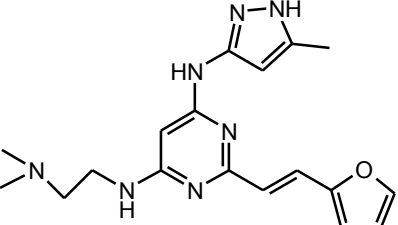
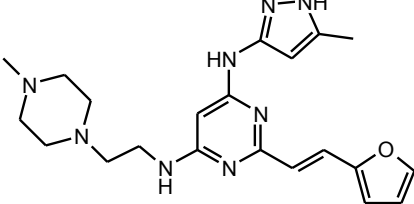
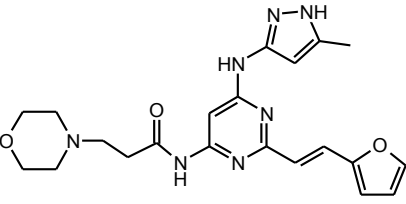
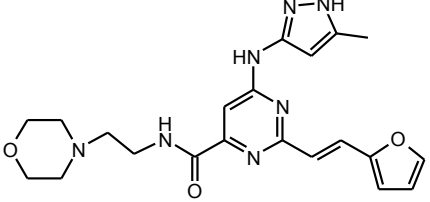
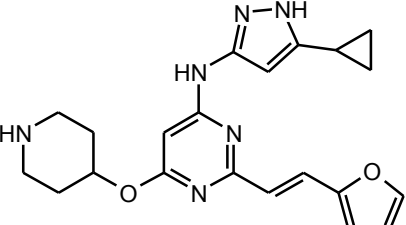
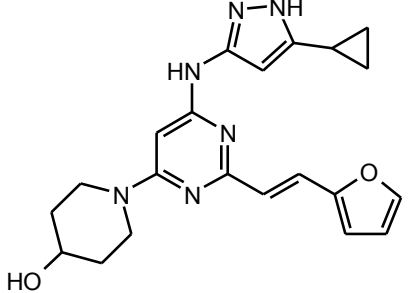
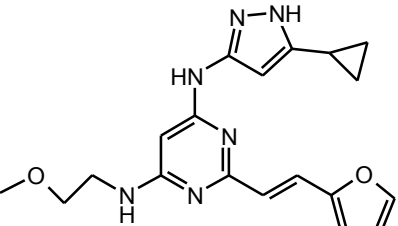
18

92		93	
94		95	
96		97	
98			
100		101	
102		103	

104		105	
106		107	
108		109	
110			
112		113	
		115	

116		117	
118		119	
		121	
122		123	
124		125	
126		127	

		129	
130		131	
132		133	
134		135	
		137	
138		139	

140		141	
142		143	
		145	
146		147	
148		149	
150		151	

		153	
154		155	
156		157	
158		159	
160		161	
162		163	

164		165	
		169	
170		171	
172		173	
174		175	
176		177	

або її фармацевтично прийнятна сіль.

3. Сполука за п. 1 або 2, де сполука має частинки, які мають середній розмір менше ніж близько 2 мікрометри.

4. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за п. 1 або 2 як активний компонент разом з фармацевтично прийнятним носієм.

5. Композиція за п. 4, в якій носієм є біорозкладаваний або небіорозкладаваний полімер.

6. Композиція за п. 4, яка додатково містить фармацевтично прийнятну добавку.

7. Композиція за п. 6, де добавка вибрана з розчиненої речовини, суспензуючого агента, ароматизуючого агента, інертного розріджувача, консерванту, поверхнево-активної речовини, диспергуючого агента або будь-якого їх поєднання.

8. Спосіб лікування захворювання у пацієнта, у якому пацієнту вводять ефективну кількість сполуки за п. 1 або 2, де захворювання являє собою аутоімунне захворювання, запальне захворювання, неврологічне або нейродегенеративне захворювання, рак, серцево-судинне захворювання, алергію, астму, захворювання, пов'язане з небажаною неоваскуляризацією, захворювання, опосередковане GSK-3 або гормонзалежне захворювання.

9. Спосіб за п. 8, де захворювання являє собою рак.

10. Спосіб за п. 9, де рак являє собою солідну пухлину, породжене кров'ю новоутворення, рак молочної залози, яєчника, шийки матки, простати, яєчка, сечостатевого тракту, стравоходу, гортані, гліобластому, нейробластому, рак шлунка, шкіри, кератоакантому, рак легень, епідермоїдний рак, великоклітинний рак, дрібноклітинний рак, аденокарциному легень, рак кістки, товстої кишки, аденому, рак підшлункової залози, аденокарциному, рак щитовидної залози, фолікулярну кісту, недиференційовану карциному, папілярну карциному, семіному, меланому, саркому, рак сечового міхура, рак печінки і жовчних проток, рак нирок, мієлоїдні порушення, лімфоїдні порушення, хворобу Ходжкіна, лейкоз ворсистих клітин, рак защічної порожнини, глотки, губ, язика, рота, тонкої кишки, товстої кишки-прямої кишки, товстої кишки, прямої кишки, головного мозку і центральної нервової системи або лейкоз.

11. Спосіб за п. 8, де захворювання являє собою захворювання, пов'язане з небажаною неоваскуляризацією.

12. Спосіб за п. 11, де захворювання, пов'язане з небажаною неоваскуляризацією, являє собою очне, пов'язане з неоваскуляризацією захворювання, діабетичну ретинопатію, синдром Террі (ретролентальну фіброплазію), відторгнення корнеального трансплантата, неоваскулярну глаукому і ретролентальну фіброплазію, епідермічний кератокон'юнктивіт, недостатність вітаміну А, подразнення від тривалого носіння контактних лінз, атопічний кератит, ранній лімбічний кератит, сухий кератит птеригія, синдром Сегрена, рожеві вугри, фліктемуюльоз (запалення ока), сифіліс, інфекції

Mycobacteria, ліпідну дегенерацію, хімічні опіки, бактеріальні виразки, грибові виразки, інфекції Herpes simplex, інфекції Herpes zoster, інфекції найпростіших, саркому Капоші, виразку Морена, маргінальну дегенерацію Terrien, крайову дистрофію рогівки, травму, ревматоїдний артрит, системний вовчак, поліартеріїт, саркоїдоз Вегенера, склерит, хворобу Стівена-Джонсона, пемфігоїд, радіальну кератотомію або відторгнення корнеального трансплантата, серпоподібноклітинну анемію, саркоїд, еластичну псевдоксантому, хворобу Педжета, закупорку вен, закупорку артерій, каротидне обструктивне захворювання, хронічний увеїт/вітрит, хворобу Лайма, системний червоний вовчак, хворобу Бейлеса, хворобу Бехчета, інфекції, що викликають ретиніт або хороїдит, передбачуваний очний гістоплазмоз, хворобу Беста, короткозорість, ямки диска зорового нерва, хворобу Старгардта, запалення війкового кружка, хронічне відшаровування сітківки, синдроми гіперв'язкості, токсоплазмоз або ускладнення після застосування лазера.

13. Спосіб за п. 8, де захворювання являє собою запальне захворювання.

14. Спосіб за п. 13, де запальним захворюванням є надмірна або аномальна стимуляція ендотеліальних клітин, атеросклероз, аномалія судинної системи, аномальне загоєння ран, запальні і імунні розлади, хвороба Бехчета, подагра або подагричний артрит, ревматоїдний артрит, що супроводжується аномальним ангиогенезом, шкірні захворювання, псоріаз, діабетична ретинопатія, синдром Террі (ретролентарна фіброплазія), дегенерація жовтої плями, відторгнення корнеального трансплантата, неоваскулярна глаукома або синдром Ослера-Вебера.

15. Спосіб за п. 8, де захворювання являє собою захворювання, опосередковане GSK-3.

16. Спосіб за п. 15, де опосередковане GSK-3 захворювання являє собою діабет, хворобу Альцгеймера, хворобу Хантінгтона, хворобу Паркінсона, пов'язану зі СНІД деменцію, бічний аміотрофічний склероз (ALS), розсіяний склероз (MS), шизофренію, кардіоміетну гіпертрофію, реперфузію/ішемію або плішивість.

17. Спосіб за п. 8, де сполуку вводять у формі таблеток, капсули, облатки, саше, розчину, суспензії, емульсії, порошку, аерозолі, супозиторія, спрею, пастилки, мазі, крему, пасти, піни, гелю, тампона, песарію, гранули, болюсу, полоскання для рота або трансдермального пластиру.

Дана заявка заявляє пріоритет за попередньою заявкою США № 60/722217, поданою 30 вересня 2005, і попередньою заявкою США № 60/732340, поданою 31 жовтня 2005, і попередньою заявкою США № 60/733868, поданою 4 листопада 2005, які залучені до даного опису посиланням у всій їх повноті.

Галузь винаходу

Даний винахід стосується інгібіторів протеїнкінази, композицій, що містять такі інгібітори і способів їх застосування. Більш конкретно, винахід стосується інгібіторів протеїнкінази Auroga A (Auroga-2). Винахід також стосується фармацевтичних композицій, а також способів лікування захворювань, пов'язаних з протеїнкіназами, особливо захворювань, пов'язаних з Auroga A, таких як рак.



#### Рівень техніки

Пошуку нових терапевтичних агентів в значній мірі сприяє останнім часом більш глибоке розуміння структури ферментів і інших біомолекул, пов'язаних з цільовими захворюваннями. Один важливий клас ферментів, який був об'єктом широкого вивчення, утворюють протеїн-кінази.

Протеїн-кінази опосередковують внутрішньоклітинне перетворення сигналу, здійснюючи перенесення фосфорилю від нуклеозид-трифосфату до протеїнового акцептора, який залучається до шляху передачі сигналів. Існує деяка кількість кіназ і шляхів, за допомогою яких позаклітинні і інші стимули викликають різноманітні клітинні відповіді, що відбуваються всередині клітини. Приклади такого стимулу включають ті, що належать до навколишнього середовища, і хімічні стрес-сигнали (наприклад, осмотичний шок, тепловий удар, ультрафіолетове опромінення, бактерійний ендотоксин,  $H_2O_2$ ), цитокіни (наприклад, інтерлейкін-1 (IL-1) і фактор альфа некрозу пухлини (TNF-альфа)) і фактори росту (наприклад, фактор, що стимулює колонієутворення гранулоцитарних макрофагів (GM-CSF) і фактор росту фібробластів (FGF)). Позаклітинний стимул може викликати одну або декілька клітинних відповідей, що стосуються росту, міграції, диференціювання клітин, секреції гормонів, активації факторів транскрипції, скорочення м'язів, метаболізму глюкози, контролю синтезу білка і регулювання клітинного циклу.

Багато які захворювання асоціюються з аномальними клітинними відповідями, що запускаються випадками, які опосередковуються протеїн-кіназою. Такі захворювання включають аутоімунні захворювання, запальні захворювання, неврологічні і нейродегенеративні захворювання, рак, серцево-судинні захворювання, алергії і астму, хворобу Альцгеймера або що належать до гормонзалежного захворювання. Відповідно, був досягнутий значний успіх в медичній хімії по виявленню інгібіторів протеїн-кіназ, які є ефективними як терапевтичні агенти.

У людей є три споріднені у високій мірі кінази Aurora, які всі є серин/треонін протеїн-кіназами (дивись Andrews, P. D., et al., *Curr. Opin. Cell. Biol.* 2003, 15, 672-683; Carmona, M., Earnshaw, W. C., *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2003, 4, 842-854; Brown, J. R., et al., *BMC Evol. Biol.* 2004, 4, 39; Andrews, P. D., *Oncogene* 2005, 24, 5005-5015). Незважаючи на схожість послідовностей Aurora A, B і C, локалізація і функції вказаних кіназ абсолютно різні. Як результат, надмірна експресія або активація кожної з вказаних кіназ може бути пов'язана з різними хворобливими станами, включаючи проліферативні захворювання, такі як рак.

Члени сімейства демонструють різну субклітинну локалізацію під час мітозу і руйнуються протеосою після виходу з мітозу (Graham et al. (2002) *J. Biol. Chem.* 277:42419-22). Кінази часто виявляють зв'язаними в комплекс з іншими протеїнами, включаючи цитоскелетні структури.

Кінази Aurora зберігають незмінним С-термінальний каталітичний домен з більш значними змінами на N-кінці. Aurora A (Aurora-2) є унікальною по наявності двох залишків лізину в домені

кінази, що зв'язує нуклеотид (Warner et al. (2003) *Molecular Cancer Therapeutics* 2:589-95).

Максимальні рівні поліпептиду Aurora A і максимальна активність Aurora A спостерігаються при переході G2/M, який веде в мітотичну профазу, зі зміщенням поліпептиду до полюса мітотичного веретена (Graham et al. (2002) *J. Biol. Chem.* 277:42419-22; Sakai et al. (2002) *J. Biol. Chem.* 277:48714-23). Aurora A, очевидно, регулює подвоєння хромосом з аберантною експресією, пов'язаною з анеуплоїдією і агресивним клінічним фенотипом, особливо в солідних пухлинах. Такі спостереження і додаткові експериментальні дані підтверджують, що Aurora A руйнує сигнальний каскад, який регулює сегрегацію хромосом (Sen et al. (2002) *J. Nat. Pак. Inst.* 94:1320-29).

Aurora A, мабуть, також функціонує в мейозі, ймовірно в розділенні гомологічних хромосом і у обертанні веретена. Ін'єкція антитіл проти Aurora A в ооцити *Xenopus* запобігає першій екструзії полярного тіла і викликає зупинку на стадії мейозу I (Castro et al. (2003) *J. Biol. Chem.* 2236-41). Подібний кінезину протеїн *Xenopus*, Eg5, як відомо, є субстратом для Aurora-2 (Castro et al. (2003) *J. Biol. Chem.* 2236-41).

У доповнення, дослідження *in vitro* показали, що Aurora A включається в хроматин і фосфорилює гістон H3 і, можливо, гістон H2B (Scrittori et al. (2001) *J. Biol. Chem.* 276:30002-10). H3 фосфорилювання, наприклад, при положенні серин-10, під час збирання хромосом, ймовірно, є консервативною подією в розподілі еукаріотних клітин. Інгібування H3 фосфорилювання веде до конденсації хромосом, аномальної сегрегації і втраті хромосом у час мітозу і мейозу (Scrittori et al. (2001) *J. Biol. Chem.* 276:30002-10).

Відповідно, модель фосфорилювання гістону, що з'явилася, аналогічна моделі ацетилювання гістону, де частково надмірні ферментативні активності асоціюються з модифікаціями гістону, але різні ферменти можуть функціонувати в різних клітинних контекстах. Наприклад, деякі ферменти можуть модифікувати гістони в масі, тоді як інші ферменти модифікують гістони направлено, наприклад, специфічним відносно послідовності або домену чином в контексті зібраного хроматину (див., наприклад, Scrittori et al. (2001) *J. Biol. Chem.* 276:30002-10). Згідно з цією моделлю Aurora A могла була б бути кіназою, відповідальною за направлену модифікацію гістону, в контексті зібраного хроматину або хроматину, що знаходиться в процесі компанування.

Інші члени сімейства кінази Aurora також пов'язані з мітозом і мейозом. Aurora B, подібно Aurora A, бере участь в різних подіях фосфорилювання протеїну, які регулюють цикл клітини. На відміну від Aurora A, поширення Aurora B обмежується внутрішньо-центромерним хроматином з профазу доти, поки перехід метафаза-анафаза не приведе до зміщення місцеположення до мікротрубочок в середній зоні веретена під час телофази, і згодом її виявляють в середньому тілі протягом всього цитокінезу (див. Andrews, P. D., *Oncogene* 2005, 24, 5005-5015, *be. cit.*). Функцією Aurora B є забезпечення точної сегрегації хромо-

сом і відповідного цитокінезу. Aurora B, ймовірно, зв'язується з сюрвівіном, поліпептидом, який асоціюється з внутрішньою центромерою і зазнає значною мірою розтягнення під час мітозу. Сюрвівін, ймовірно, бере участь в інгібуванні апоптозу, а також в контролі циклу клітини. Цікаво, що і Aurora B, і сюрвівін делокалізуються під час ендомітозу мегакаріоцитів, процесу, при якому пізня анафаза і цитокінез виявляються пропущеними, що приводить до поліплоїдії мегакаріоцитів (Zhang et al. (2004) Blood 103: 3717-26). Інгібітори цієї функції в проліферативному захворюванні, такому як рак, будуть приводити до зупинки росту і загибелі клітин, що робить такі інгібітори застосовними в хіміотерапії раку.

Aurora C (Aurora-3) є найменше вивченим відомим членом сімейства. Aurora C зміщується до центросом від анафази до телофази (або навіть цитокінезу) і експресується у високому ступені в яєчку (testis) (Brown et al. (2004) BMC Evolutionary Biology 4:39).

Як відмічалось вище, кінази Aurora надмірно експресуються при деяких типах раку, включаючи рак товстої кишки, молочної залози і інші солідні ракові пухлини. Гени, що кодують кінази Aurora B і A, схильні до ампліфікації в деяких типах раку, тоді як ген, що кодує кіназу Aurora C, залишається в регіоні хромосоми, який зазнає перегрупування і делеції. Aurora A асоціюється з різноманітними злоякісними новоутвореннями, включаючи первинний рак товстої кишки, колоректальний рак, рак молочної залози, шлунка, яєчників, простати і цервікальний рак, нейробластоми і інші солідні ракові пухлини (Warner et al. (2003) Molecular Cancer Therapeutics 2:589-95).

Інгібітори Aurora A описані в літературі. Наприклад, Harrington et al. ((2004) Nat. Med. 10:262-67) описує VX-680, маломолекулярний інгібітор, який блокує прогресію клітинного циклу і індукуює апоптоз in vivo в ксенотрансплантатних моделях деяких типів пухлин. Піразоловий інгібітор кінази Aurora A також описаний в патенті США No. 6653301 (Bebbington et al., виданому 25 листопада 2003).

Hauf et al. ((2003) J. Cell. Biol. 161:281-294) ідентифікував індолінон (гесперадин) як інгібітор Aurora B, яка спонукає клітини вступати в анафазу з моноорієнтованими хромосомами, що мають обидві сестринські центромери, прикріплені до одного полюса веретена (стан відомий як синтетичне прикріплення).

Ditehfield et al. ((2003) J. Cell Biol 161:267-280) описав ZM447439 ((4-(4-(N-бензоїламіно)аніліно)-6-метокси-7-(3-(1-морфоліно)пропокси)хіназолін) як інгібітор кінази Aurora, який втручається у вирівнювання хромосом, сегрегацію і цитокінез.

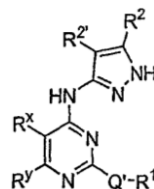
Відповідно, інгібітори кіназ, особливо інгібітори кіназ Aurora, представляють особливий інтерес для лікування деяких розладів, включаючи рак. Сполуки, що проявляють таке інгібування, представляють особливу цінність.

Суть винаходу

Даний винахід стосується сполук або їх фармацевтично прийнятних похідних або проліків, композицій і способів лікування захворювань, що

опосередковуються кіназами. До таких захворювань належать первинні, вторинні і метастатичні форми карцином, таких як меланома, лімфома, лейкоз, рак товстої кишки, колоректальний, рак молочної залози, легень, нирок, панкреатичний, нирковий рак, рак ЦНС, шлунка, яєчників, простати, цервікальний рак і нейробластома.

Ці сполуки мають загальну формулу I:



або її фармацевтично прийнятне похідне або проліки, де:

$R^x$  і  $R^y$  незалежно вибрані з групи, що складається з -T-R<sup>3</sup> і -L-Z-R<sup>3</sup>;

$Q'$  вибраний з групи, що складається з -CR<sup>6'</sup>=CR<sup>6'</sup>- і  $\equiv$ , де вказаний замісник -CR<sup>6'</sup>=CR<sup>6'</sup>- може бути цис або транс подвійним зв'язком або їх сумішшю;

$R^1$  означає -T- (кільце D);

кільце D означає 5-7-членне моноциклічне кільце або 8-10-членне біциклічне кільце, вибране з групи, що складається з арилу, гетероарилу, гетероциклілу і карбоциклілу, вказане гетероарильне або гетероциклільне кільце має 1-4 гетероатоми в кільці, вибрані з групи, що складається з азоту, кисню і сірки, де кожний атом вуглецю, що замінюється, кільця D незалежно заміщений групою оксо, -T-R<sup>5</sup> або -V-Z-R<sup>5</sup> і кожний атом азоту, що замінюється, кільця D незалежно заміщений -R<sup>4</sup>;

T представляє валентний зв'язок або -(C(R<sup>6</sup>))<sub>2</sub>-A;

A представляє валентний зв'язок або C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіліден, де метиленова ланка вказаного C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілідену необов'язково замінена -O-, -S-, -N(R<sup>4</sup>)-, -CO-, -CONH-, -NHCO-, -SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>NH-, -NHSO<sub>2</sub>-, -CO<sub>2</sub>-, -OC(O)-, -OC(O)NH- або -NHCO<sub>2</sub>-;

Z представляє C<sub>1-4</sub>-алкіліден;

L вибраний з групи, що складається з

-O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)-, -CO-, -CO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)CO-, -N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(O)N(R<sup>6</sup>)-, -OC(O)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)=N-O-, C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)- і -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-;

$R^2$  і  $R^2$  незалежно вибрані з групи, що складається з -R і -T-W-R<sup>6</sup>, або  $R^2$  і  $R^2$ , взяті разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють конденсоване 5-8 членне, ненасичене або частково ненасичене кільце, що має 0-3 гетероатоми в кільці, вибрані з групи, що складається з азоту, кисню і сірки, де кожний атом вуглецю, що замінюється, вказаного конденсованого кільця, утвореного  $R^2$  і  $R^2$ , незалежно заміщений галогеном, оксо, -CN-, -NO<sub>2</sub>,  $R^7$  або -V-R<sup>6</sup>, і кожний атом азоту, що замінюється, вказаного кільця, утвореного  $R^2$  і  $R^2$ , незалежно заміщений -R<sup>4</sup>;

$R^3$  вибраний з групи, що складається з -R, -галогену, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -COCH<sub>2</sub>COR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -S(O)<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>7</sup>)COR, -N(R<sup>7</sup>)CO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> аліфатична група), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>7</sup>)CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>7</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R і -OC(=O)N(R)<sub>2</sub>;

кожний R незалежно представляє водень або необов'язково заміщену групу, вибрану з групи, що складається з C<sub>1-6</sub> аліфатичної групи, C<sub>6-10</sub> арилу, гетероарильного кільця, що має 5-10 атомів в кільці, і гетероциклічне кільце, що має 5-10 атомів в кільці;

кожний R<sup>4</sup> незалежно вибраний з групи, що складається з -R<sup>7</sup>, -COR<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>(необов'язково заміщена C<sub>1-6</sub> аліфатична група), -CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub> і -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>;

кожний R<sup>5</sup> незалежно вибраний з групи, що складається з -R, галогену, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub> (необов'язково заміщена C<sub>1-6</sub> аліфатична група), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R і -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>;

V вибраний з групи, що складається з -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)-, -CO-, -CO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)CO-, -N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(O)N(R<sup>6</sup>)-, -OC(O)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)=N-O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)- і -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-;

W вибраний з групи, що складається з -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -CO-, -CO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)OC(O)-, -C(R<sup>6</sup>)OC(O)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)=N-O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)- і -CON(R<sup>6</sup>)-;

кожний R<sup>6</sup> незалежно вибраний з групи, що складається з водню і необов'язково заміщеної C<sub>1-4</sub> аліфатичної групи, або дві групи R<sup>6</sup> на одному і тому ж атомі азоту можуть разом з атомом азоту утворювати 3-6-членне гетероциклічне або гетероарильне кільце;

кожний R<sup>6</sup> незалежно вибраний з групи, що складається з водню і C<sub>1-4</sub> аліфатичної групи, або два R<sup>6</sup> на одному і тому ж атомі азоту можуть разом утворювати 3-8-членне карбоциклічне кільце;

кожний R<sup>6</sup> незалежно вибраний з групи, що складається з водню, C<sub>1-4</sub> аліфатичної групи, галогену, необов'язково заміщеного арилу і необов'язково заміщеного гетероарилу, або два R<sup>6</sup> на сусідніх атомах вуглецю взяті разом утворюють 5-7-членне карбоциклічне кільце; і

кожний R<sup>7</sup> незалежно вибраний з групи, що складається з водню і необов'язково заміщеної C<sub>1-4</sub> аліфатичної групи, або два R<sup>7</sup> на одному і тому ж атомі азоту разом з атомом азоту утворюють 5-8-членне гетероциклічне або гетероарильне кільце.

Докладний опис винаходу

Наступні визначення, що використовуються в описі, будуть застосовуватися, якщо не вказане інше. Вираз "необов'язково заміщений" використо-

вують взаємозамінно з виразом "заміщений або незаміщений" або з терміном "(не)заміщений." Якщо не вказане інше, необов'язково заміщена група може мати замісник при кожному положенні групи, що заміняється, і кожне заміщення є незалежним від іншого.

Термін "ацетамідо" стосується групи -NHC(=O)CH<sub>3</sub>.

Термін "аліфатична група", що використовується в описі, означає ті, що мають прямий ланцюг, розгалужені або циклічні C<sub>1-12</sub> вуглеводні, які є повністю насиченими або які містять одну або декілька ненасичених ланок, але які не є ароматичними. Наприклад, відповідні аліфатичні групи включають заміщені або незаміщені лінійні, розгалужені або циклічні групи алкіл, алкеніл, алкініл і їх гібриди, такі як (циклоалкіл)алкіл, (циклоалкеніл)алкіл або (циклоалкіл)алкеніл. Терміни "алкіл", "алкокси", "гідроксіалкіл", "алкоксіалкіл" і "алкоксикарбоніл", що використовуються як такі або як частина більш великої групи, включають як прямі, так і розгалужені ланцюги, що містять від одного до дванадцяти атомів вуглецю. Терміни "алкеніл" і "алкініл", що використовуються як такі або як частина більш великої групи, включають як прямі, так і розгалужені ланцюги, що містять від двох до дванадцяти атомів вуглецю. Термін "циклоалкіл", що використовується як такий або як частина більш великої групи, буде включати циклічні C<sub>3-12</sub> вуглеводні, які є повністю насиченими або які містять одну або декілька ненасичених ланок, але не є ароматичними.

Термін "аміно" стосується NH<sub>2</sub> групи.

Термін "алкіламіно" стосується аміногрупи, де один з атомів водню заміщений алкілгрупою.

Термін "діалкіламіно" стосується аміногрупи, де атоми водню заміщені алкілгрупами, причому алкілгрупи можуть бути однаковими або різними.

Терміни "галогеналкіл", "галогеналкеніл" і "галогеналкокси" означають алкіл, алкеніл або алкокси в тому випадку, коли вони заміщені одним або декількома атомами галогену.

Термін "галоген" означає F, Cl, Br або I.

Термін "гетероатом" означає атом азоту, кисню або сірки і включає яку-небудь окиснену форму азоту і сірки, і кватернізовану форму якого-небудь азоту основного характеру. Крім того, термін "азот" включає атом азоту гетероциклічного кільця, що заміняється. Як, наприклад, в насиченому або частково ненасиченому кільці, що має 0-3 гетероатоми, вибраних з кисню, сірки або азоту, азот може бути N (як в 3,4-дигідро-2H-піролілі), NH (як в піролідинілі) або NR<sup>+</sup> (як в N-заміщеному піролідинілі).

Терміни "карбоцикл", "карбоцикліл", "карбоцикло" або "карбоциклічний", що використовуються в описі, означають аліфатичну кільцеву систему, що має від трьох до чотирнадцяти членів. Терміни "карбоцикл", "карбоцикліл", "карбоцикло" або "карбоциклічний", чи то будуть насичені або частково ненасичені, також стосуються кільця, які є необов'язково заміщеними. Терміни "карбоцикл", "карбоцикліл", "карбоцикло" або "карбоциклічний" також включають аліфатичні кільця, які є конденсованими з одним або декількома ароматичними або неароматичними кільцями так, як в де-

кагідронафтилі або тетрагідронафтилі, де радикал або пункт приєднання знаходиться на аліфатичному кільці.

Термін "арил", що використовується один або як частина більш великої групи, як в "аралкілі", "аралкокси" або "арилоксіалкілі", стосується ароматичних кільцевих груп, що мають від шести до чотирнадцяти членів, таких як феніл, бензил, фенетил, 1-нафтил, 2-нафтил, 1-антрацил і 2-антрацил. Термін "арил" також стосується кілець, які є необов'язково заміщеними. Термін "арил" може використовуватися взаємозамінно з терміном "арильне кільце". "Арил" також включає конденсовані поліциклічні ароматичні кільцеві системи, в яких ароматичне кільце конденсоване з одним або декількома кільцями. Приклади включають 1-нафтил, 2-нафтил, 1-антрацил і 2-антрацил. Використовуваний в описі термін "арил" охоплює також групу, в якій ароматичне кільце конденсоване з одним або декількома неароматичними кільцями так, як в інданілі, фенантридинілі або тетрагідронафтилі, де радикал або пункт приєднання знаходиться на ароматичному кільці.

Терміни "гетероцикл", "гетероцикліл" або "гетероциклічний", що використовуються в описі, включають неароматичні кільцеві системи, що мають від чотирьох до чотирнадцяти членів, переважно від п'яти до десяти, в яких один або декілька атомів вуглецю кільця, переважно від одного до чотирьох, кожний, заміщені гетероатомом. Приклади гетероциклічних кілець включають 3-1Н-бензімідазол-2-он, (1-заміщений)-2-оксо-бензімідазол-3-іл, 2-тетрагідро-фураніл, 3-тетрагідрофураніл, 2-тетрагідропіраніл, 3-тетрагідропіраніл, 4-тетра-гідропіраніл, [1,3]-діоксаланіл, [1,3]-дитіоланіл, [1,3]-діоксаніл, 2-тетра-гідро-тіофеніл, 3-тетрагідротіофеніл, 2-морфолініл, 3-морфолініл, 4-морфолініл, 2-тіоморфолініл, 3-тіоморфолініл, 4-тіоморфолініл, 1-піролідініл, 2-піролідініл, 3-піролідініл, 1-піперазиніл, 2-піперазиніл, 1-піперидиніл, 2-піперидиніл, 3-піперидиніл, 4-піперидиніл, 4-тіазолідиніл, діазолоніл, N-заміщений діазолоніл, 1-фталімідиніл, бензоксаніл, бензопіролідініл, бензопіперидиніл, бензоксоланіл, бензотіоланіл і бензотіаніл. Використовувані в описі терміни "гетероцикліл" або "гетероциклічний" охоплюють також групу, в якій неароматичне кільце, що містить гетероатом, конденсоване з одним або декількома ароматичними або неароматичними кільцями так, як в індолінілі, хроманілі, фенантридинілі або тетрагідрокінолінілі, де радикал або пункт приєднання знаходиться на неароматичному кільці, що містить гетероатом. Терміни "гетероцикл", "гетероцикліл" або "гетероциклічний", чи то будуть насичені або частково ненасичені, також стосуються кілець, які є необов'язково заміщеними.

Термін "гетероарил", що використовується один або як частина більш великої групи, як в "гетероаралкілі" або "гетероарилалкокси", стосується гетероароматичних кільцевих груп, що мають від п'яти до чотирнадцяти членів. Приклади гетероарильних кілець включають 2-фураніл, 3-фураніл, 3-фуразаніл, N-імідазоліл, 2-імідазоліл, 4-імідазоліл, 5-імідазоліл, 3-ізоксазоліл, 4-

ізоксазоліл, 5-ізоксазоліл, 2-оксадіазоліл, 5-оксадіазоліл, 2-оксазоліл, 4-оксазоліл, 5-оксазоліл, 1-піроліл, 2-піроліл, 3-піроліл, 1-піразоліл, 2-піразоліл, 3-піразоліл, 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, 2-піримідил, 4-піримідил, 5-піримідил, 3-піридазиніл, 2-тіазоліл, 4-тіазоліл, 5-тіазоліл, 5-тетразоліл, 2-тріазоліл, 5-тріазоліл, 2-тієніл, 3-тієніл, карбазоліл, бензімідазоліл, бензотієніл, бензофураніл, індоліл, кінолініл, бензотріазоліл, бензотіазоліл, бензооксазоліл, бензімідазоліл, ізохінолініл, індазоліл, ізоіндоліл, акридиніл і бензоізоксазоліл. Використовуваний в описі термін "гетероарил" охоплює також групу, в якій гетероароматне кільце конденсоване з одним або декількома ароматичними або неароматичними кільцями, де радикал або пункт приєднання знаходиться на гетероароматичному кільці. Приклади включають тетрагідрокінолініл, тетрагідрокінолініл і піридо[3,4-d]піримідиніл. Термін "гетероарил" також стосується кілець, які є необов'язково заміщеними. Термін "гетероарил" може бути використаний взаємозамінно з терміном "гетероарильне кільце" або терміном "гетероароматичний".

Група арил (включаючи аралкіл, аралкокси, арилоксіалкіл і тому подібне) або гетероарил (включаючи гетероаралкіл і гетероарилалкокси і тому подібне) може містити один або декілька замісників. Приклади відповідних замісників на якому-небудь ненасиченому атомі вуглецю груп арилу, гетероарила, аралкілу або гетероаралкілу включають галоген,  $-R^0$ ,  $-OR^0$ ,  $-SR^0$ , 1,2-метилendioкси, 1,2-етилendioкси, захищену OH (така як ацилокси), феніл (Ph), заміщений Ph,  $-O(Ph)$ , заміщений  $-O(Ph)$ ,  $-CH_2(Ph)$ , заміщений  $-CH_2(Ph)$ ,  $-CH_2CH_2(Ph)$ , заміщений  $-CH_2CH_2(Ph)$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-N(R^0)_2$ ,  $-NR^0C(O)R^0$ ,  $-NR^0C(O)N(R^0)_2$ ,  $-NR^0CO_2R^0$ ,  $-NR^0NR^0C(O)R^0$ ,  $-NR^0NR^0C(O)N(R^0)_2$ ,  $-NR^0NR^0C_2R^0$ ,  $-C(O)C(O)R^0$ ,  $-C(O)CH_2C(O)R^0$ ,  $-CO_2R^0$ ,  $-C(O)R^0$ ,  $-C(O)N(R^0)_2$ ,  $-OC(O)N(R^0)_2$ ,  $-S(O)_2R^0$ ,  $-SO_2N(R^0)_2$ ,  $-S(O)R^0$ ,  $-NR^0SO_2N(R^0)_2$ ,  $-NR^0SO_2R^0$ ,  $-C(=S)N(R^0)_2$ ,  $-C(=NH)-N(R^0)_2$ ,  $-(CH_2)_iNHC(O)R^0$  і  $-(CH_2)_iNHC(O)CH(V-R^0)(R^0)$ ; де кожний  $R^0$  незалежно вибраний з таких як водень, заміщена або незаміщена аліфатична група, незаміщений гетероарил або гетероциклічне кільце, феніл (Ph), заміщений Ph,  $-O(Ph)$ , заміщений  $-O(Ph)$ ,  $-CH_2(Ph)$  або заміщений  $-CH_2(Ph)$ ; у означає 0-6, і V представляє місточкову групу. Приклади замісників на аліфатичній групі або на фенільному кільці  $R^0$  включають аміно, алкіламіно, діалкіламіно, амінокарбоніл, галоген, алкіл, алкіламінокарбоніл, діалкіламінокарбоніл, алкіламінокарбонілокси, діалкіламінокарбонілокси, алкокси, нітро, ціано, карбокси, алкоксикарбоніл, алкілкарбоніл, гідрокси, галогеналкокси і галогеналкіл.

Аліфатична група або неароматичне гетероциклічне кільце або конденсований арил або гетероарильне кільце можуть містити один або декілька замісників. Приклади відповідних замісників на будь-якому насиченому атомі вуглецю аліфатичної групи, або неароматичного гетероциклічного кільця, або конденсованого арилу або гетероарильного кільця включають ті, які перераховані вище для ненасиченого атома вуглецю групи арилу або гетероарила, і наступні:  $=O$ ,  $=S$ ,  $=NNHR^*$ ,  $=NN(R^*)_2$ ,

=N-, =NNHC(O)R\*, =NNHCO<sub>2</sub>(алкіл), =NNHSO<sub>2</sub>(алкіл) або =NR\*, де кожний R\* незалежно вибраний з водню, незаміщеної аліфатичної групи або заміщеної аліфатичної групи. Приклади замісників на аліфатичній групі включають аміно, алкіламіно, діалкіламіно, амінокарбоніл, галоген, алкіл, алкіламінокарбоніл, діалкіламінокарбоніл, алкіламінокарбонілокси, діалкіламінокарбонілокси, алкокси, нітро, ціано, карбокси, алкоксикарбоніл, алкілкарбоніл, гідрокси, галогеналкокси і галогеналкіл.

Відповідні замісники на атомі азоту неароматичного гетероциклічного кільця включають -R\*, -N(R\*)<sub>2</sub>, -C(O)R\*, -CO<sub>2</sub>R\*, -C(O)C(O)R\*, -C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R\*, -SO<sub>2</sub>R\*, -SO<sub>2</sub>N(R\*)<sub>2</sub>, -C(=S)N(R\*)<sub>2</sub>, -C(=NH)-N(R\*)<sub>2</sub> і -NR\*SO<sub>2</sub>R\*; де кожний R\* незалежно вибраний з водню, аліфатичної групи, заміщеної аліфатичної групи, фенілу (Ph), заміщеного Ph, -O(Ph), заміщеного -O(Ph), -CH<sub>2</sub>(Ph), заміщеного -CH<sub>2</sub>(Ph) або незаміщеного гетероарилу або гетероциклічного кільця. Приклади замісників на аліфатичній групі або на фенільному кільці включають аміно, алкіламіно, діалкіламіно, амінокарбоніл, галоген, алкіл, алкіламінокарбоніл, діалкіламінокарбоніл, алкіламінокарбонілокси, діалкіламінокарбонілокси, алкокси, нітро, ціано, карбокси, алкоксикарбоніл, алкілкарбоніл, гідрокси, галогеналкокси і галогеналкіл.

Термін "містечкова група" або "місточок" (лінкер) означає органічну групу, яка з'єднує дві частини сполуки. Місточки звичайно містять атом, такий як кисень або сірка, ланку, таку як -NH-, -CH<sub>2</sub>-, -C(O)-, -C(O)NH- або ланцюжок атомів, такий як ланцюг алкіл і дену. Молекулярна маса місточка (лінкера) звичайно знаходиться в межах від близько 14 до 200, переважно в межах від 14 до 96 з довжиною аж до близько шести атомів. Приклади місточків включають насичений або ненасичений C<sub>1-6</sub> алкіліденовий ланцюг, який є необов'язково заміщеним, і де один або два насичених атоми вуглецю ланцюга є необов'язково заміщеними -C(O)-, -C(O)C(O)-, -CONH-, -CONHNH-, -CO<sub>2</sub>-, -OC(O)-, -NHCO<sub>2</sub>-, -O-, -NHCONH-, -OC(O)NH-, -NHNH-, -NHCO-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -NH-, -SO<sub>2</sub>NH- або -NHSO<sub>2</sub>-.

Термін "алкіліденовий ланцюг" стосується необов'язково заміщеного, лінійного або розгалуженого вуглецевого ланцюга, який може бути повністю насиченим або мати одну або декілька ненасичених ланок. Необов'язковими замісниками є описані вище для аліфатичної групи.

Поєднання замісників або змінних допустиме тільки, якщо таке поєднання має результатом стійку або хімічно можливу сполуку. Стійка або хімічно можлива сполука - це сполука, хімічна структура якої по суті не змінюється, коли її витримують в темряві при температурі 40°C або нижче у відсутність води або інших умов, що приводять до хімічної реакції, щонайменше, протягом тижня.

Зрозуміло, що у всіх групах, що замінюють, які вказані в описі, полімери, що утворюються додаванням визначальних замісників з додатковими замісниками до них самих (наприклад, заміщений феніл, що має заміщений феніл як замісник, який сам по собі заміщений заміщеним фенілом і т.д.) не включаються в об'єм винаходу. У таких випад-

ках максимальне число таких замісників - три. Наприклад, феніл, заміщений заміщеним фенілом обмежується групою -заміщений феніл-(заміщений феніл)-(заміщений феніл).

Якщо не вказано інакше, структури, зображені в описі, означають також, що вони включають всі стереохімічні форми структури; наприклад, R і S конфігурації для кожного асиметричного центру. Тому окремі стереохімічні ізомери, а також енантіомерні і діастереомерні суміші даних сполук знаходяться в об'ємі даного винаходу. Якщо не вказано інакше, структури, зображені в описі, означають також, що вони включають сполуки, які розрізняються тільки за присутністю одного або декількох ізотопно збагачених атомів. Наприклад, сполуки, що мають дані структури, крім заміщення водню дейтерієм або тритієм або заміщення вуглецю <sup>13</sup>C- або <sup>14</sup>C-збагаченим вуглецем, знаходяться в об'ємі даного винаходу.

Сполуки формули I або їх солі можуть бути приготовані у вигляді композицій. У переважному варіанті здійснення винаходу композиція являє собою фармацевтичну композицію. В одному варіанті здійснення композиція включає таку кількість інгібітора протеїн-кінази, яка ефективна для інгібування протеїн-кінази в біологічному зразку або в організмі пацієнта. Сполуки за даним винаходом і їх фармацевтичні композиції, які містять кількість інгібітора протеїн-кінази, ефективну для лікування або запобігання опосередкованого кіназою стану, і фармацевтично прийнятний носій, ад'ювант або наповнювач, можуть бути приготовані в формі для введення пацієнту.

Інший аспект даного винаходу стосується способу лікування або профілактики опосередкованого кіназою захворювання. В одному варіанті здійснення винаходу захворювання є опосередковане Aurora A захворювання, що включає введення пацієнту при необхідності такого лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтичної композиції.

Термін "Aurora A-опосередковане захворювання" або "Aurora A-опосередковуваний стан", що використовується в описі, означає будь-яке захворювання або інший небезпечний стан, в якому Aurora, як передбачається, відіграє роль. Терміни "Aurora A-опосередковане захворювання" або "Aurora A-опосередковуваний стан" також означають такі захворювання або стани, які полегшують лікуванням інгібітором Aurora A. Такі стани включають рак.

Термін "рак" включає, але без обмеження вказаним, солідні пухлини і породжені кров'ю новоутворення і включає, але без обмеження вказаним, наступні різновиду раку: рак молочної залози, яєчника, шийки, простати, яєчка, сечостатевого тракту, стравоходу, гортані, гліобластому, нейробластому, рак шлунка, шкіри, кератоакантому, рак легень, епідермоїдний рак, крупноклітинний рак, дрібноклітинний рак, аденокарциному легень, рак кістки, товстої кишки, аденому, рак підшлункової залози, аденокарциному, рак щитовидної залози, фолікулярну кісту, недиференційовану карциному, папілярну карциному, семіному, меланому, саркому, рак сечового міхура, рак печінки і жовчних

протоків, рак нирок, мієлоїдні порушення, лімфоїдні порушення, хворобу Ходжкіна, лейкоз ворсистих клітин, рак защічної порожнини і глотки (оральний), губ, язика, рота, глотки, тонкої кишки, товстої кишки-прямої кишки, товстої кишки, прямої кишки, головного мозку і центральної нервової системи і лейкоз. Термін "рак" включає первинний рак, види раку вторинні до лікування і метастатичні види раку.

Один з аспектів винаходу стосується сполук і композицій, які застосовні для лікування раку.

Інший аспект винаходу стосується лікування наступних видів раку: раку молочної залози, яєчника, шийки, простати, яєчка, сечостатевого тракту, стравоходу, гортані, гліобластоми, нейробластоми, раку шлунка, шкіри, кератоакантоми, раку легень, епідермоїдного раку, крупноклітинного раку, дрібноклітинного раку, аденокарциноми легень, раку кістки, товстої кишки, аденому, раку підшлункової залози, аденокарциноми, раку щитовидної залози, фолікулярної кістки, недиференційованої карциноми, папілярної карциноми, семіноми, меланоми, саркоми, раку сечового міхура, раку печінки і жовчних протоків, раку нирок, мієлоїдних порушень, лімфоцитах порушень, хвороби Ходжкіна, лейкозу ворсистих клітин, раку защічної порожнини і глотки (оральний), губ, язика, рота, глотки, тонкої кишки, товстої кишки-прямої кишки, товстої кишки, прямої кишки, головного мозку і центральної нервової системи і лейкозу.

Інший аспект винаходу стосується способу лікування раку, що включає введення однієї або декількох сполук, розкритих в описі, пацієнту, що страждає на рак.

Ангіогенез характеризується проліферацією ендотеліальних клітин з утворенням нових кровоносних судин (часто званим неоваскуляризацією). Інгібування мітозу ендотеліальних клітин має результатом інгібування ангиогенезу. Інший аспект даного винаходу тому стосується інгібування небажаного мітозу, включаючи небажаний ангиогенез. Захворювання ссавця, що характеризується небажаний мітозом клітин, включає, але без обмеження вказаним, надмірну або аномальну стимуляцію ендотеліальних клітин (наприклад, атеросклероз), солідні пухлини і метастаз пухлини, доброякісні пухлини, наприклад, такі як гемангіома, неврилемома слухового нерва, нейрофіброма, трахома і піогенна гранульома, аномалію судинної системи, аномальне загоєння ран, запальні і імунні розлади, хвороба Бехчета, подагру або подагричний артрит, що супроводжується аномальним ангиогенезом ревматоїдний артрит, шкірні захворювання, такі як псоріаз, діабетичну ретинопатію і інші очні ангиогенні захворювання, такі як ретинопатія передчасного розвитку (ретролентальна фіброплазія), дегенерація жовтої плями, відторгання корнеального трансплантата, неоваскулярна глаукома і синдром Ослера-Вебера (хвороба Рандю-Вебера-Ослера).

Інший небажаний ангиогенез стосується нормальних процесів, включаючи овуляцію і імплантацію бластули. Композиції, описані вище, можуть застосовуватися як агент, що регулює народжува-

ність шляхом зменшення або запобігання васкуляризації матки, необхідної для імплантації ембріона. Відповідно, композиції, описані вище, можуть бути використані для блокування овуляції і імплантації бластули або для блокування менструації (стимулювання аменореї).

Захворювання, пов'язані з небажаним мітозом, що включають неоваскуляризацію, можна лікувати згідно з даним винаходом. Такі захворювання включають, але без обмеження вказаним, очне захворювання, пов'язане з неоваскуляризацією, діабетичну ретинопатію, ретинопатію передчасного розвитку, відторгнення корнеального трансплантата, неоваскулярну глаукому і ретролентальну фіброплазію, епідермічний кератокон'юнктивіт, недостатність вітаміну А, подразнення від тривалого носіння контактних лінз, атропічний кератит, ранній лімбічний кератит, сухий кератит птеригія, синдром Сегрена, рожеві вугрі, phlyctenulosis, сифіліс, мікобактеріальні інфекції, ліпідну дегенерацію, хімічні опіки, бактерійні виразки, грибові виразки, інфекції Herpes simplex, інфекції Herpes zoster, інфекції, викликані найпростішими, саркому Капоши, виразку Морена (роз'їдаючу виразку роگیвки), маргінальну дегенерацію Terrien, крайову дистрофію роگیвки, травму, ревматоїдний артрит, системний вовчак, поліартеріт, саркоїдоз Вебера, склерит, хворобу Стівена-Джонсона, пемфігоїд, радіальну кератотомію і відторгнення корнеального трансплантата.

Інші захворювання, пов'язані з небажаним мітозом, що включають неоваскуляризацію, можна лікувати згідно з даним винаходом. Такі захворювання включають, але без обмеження вказаним, серповидно-клітинну анемію, саркоїд, еластичну псевдоксантому, хворобу Педжета, закупорку вен, закупорку артерій, каротидне обструктивне захворювання, хронічний увеїт/вітрит, хворобу Дайма, системний червоний вовчак, хворобу Бейлеса, хворобу Бехчета, інфекції, що викликають ретиніт або хороїдит, очний гістоплазмоз, що припускається, хворобу Беста, короткозорість, ямки диска зорового нерва, хворобу Старгарта, pars planitis (синдром, що включає запалення сітківки і pars plana), хронічне відшаровування сітківки, синдроми гіперв'язкості, токсоплазмоз і ускладнення після застосування лазера. Інші захворювання включають, але без обмеження вказаним, захворювання, пов'язані з почервонінням райдужки (неоваскуляризацією райдужної оболонки і кутка), і захворювання, що викликаються аномальною проліферацією фіброваскулярної або фіброзної тканини, включаючи всі форми проліферативної вітреоретинопатії, чи буде пов'язана вона з діабетом чи ні.

Інший аспект винаходу стосується лікування запальних захворювань, включаючи, але без обмеження вказаним, надмірну або аномальну стимуляцію ендотеліальних клітин (наприклад, атеросклероз), солідні пухлини і метастаз пухлини, доброякісні пухлини, наприклад, такі як гемангіома, неврилемома слухового нерва, нейрофіброма, трахома і піогенна гранульома, аномалію судинної системи, аномальне загоєння ран, запальні і імунні розлади, хворобу Бехчета, подагру або подагричний артрит, ревматоїдний артрит, що супроводжу-

ється аномальним ангиогенезом, шкірні захворювання, такі як псоріаз, діабетичну ретинопатію, і інші очні ангиогенні захворювання, такі як ретинопатія передчасного розвитку (ретролентарна фіброплазія), дегенерація жовтої плями, відторгнення корнеального трансплантата, неоваскулярна глаукома і синдром Ослера-Вебера (хвороба Рандю-Вебера-Ослера). Інший небажаний ангиогенез стосується нормальних процесів, включаючи овуляцію і імплантацію бластули. Відповідно, композиції, описані вище, можуть бути використані для блокування овуляції і імплантації бластули або для блокування менструації (стимулювання аменореї).

Інший аспект винаходу стосується інгібування активності Аугога А в біологічному зразку, цей спосіб включає контактування біологічного зразка з інгібітором Аугога А формули I або композицій, що містять його.

Інший аспект даного винаходу стосується способу інгібування активності Аугога А в організмі пацієнта, цей спосіб включає введення пацієнту сполуки формули I або композиції, що містить вказану сполуку.

В іншому аспекті даного винаходу сполуки формули I є більш сильними інгібіторами Аугога А в порівнянні з Ауорога В.

Інший аспект даного винаходу стосується способу лікування або профілактики GSK-3-опосередкованого захворювання інгібітором GSK-3, цей спосіб включає введення пацієнту при необхідності такого лікування терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтичної композиції.

Терміни "GSK-3-опосередковане захворювання" або "GSK-3-опосередковуваний стан", що використовуються в описі, означають будь-яке захворювання або інший небезпечний стан, в якому GSK-3, як відомо, відіграє роль. Такі захворювання або стани включають, без обмеження, діабет, хворобу Альцгеймера, хворобу Хантінгтона, хворобу Паркінсона, пов'язану з СНІД деменцію, боковий аміотрофічний склероз (AML), розсіяний склероз (MS), шизофренію, кардіоміцетну гіпертрофію, реперфузію/ішемію і плішивість.

Один аспект даного винаходу стосується способу поліпшення синтезу глікогену і/або зниження рівнів вмісту глюкози в крові пацієнта, якщо необхідно, цей спосіб включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або фармацевтичної композиції. Цей спосіб особливо застосовний для хворих на діабет. Інший спосіб стосується інгібування утворення гіперфосфорильованого протеїну Тау, він застосовний для припинення або сповільнення розвитку хвороби Альцгеймера. Інший спосіб стосується інгібування фосфорильовання бета-катеніну, він застосовний для лікування шизофренії.

Інший аспект винаходу стосується інгібування активності GSK-3 в біологічному зразку, цей спосіб включає контактування біологічного зразка з інгібітором GSK-3 формули I.

Інший аспект даного винаходу стосується способу інгібування активності GSK-3 в організмі пацієнта, цей спосіб включає введення пацієнту сполу-

ки формули I або композиції, що містить вказану сполуку.

Інший аспект даного винаходу стосується способу лікування або профілактики CDK-2-опосередкованого захворювання інгібітором CDK-2, цей спосіб включає введення пацієнту при необхідності такого лікування терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтичної композиції.

Терміни "CDK-2-опосередковане захворювання" або "CDK-2-опосередковуваний стан", що використовуються в описі, означають будь-яке захворювання або інший небезпечний стан, в якому CDK-2, як відомо, відіграє роль. Терміни "CDK-2-опосередковане захворювання" або "CDK-2-опосередковуваний стан" також означають такі захворювання або стани, які полегшують лікуванням інгібітором CDK-2. Такі стани включають, без обмеження, рак, хворобу Альцгеймера, рестеноз, ангиогенез, гломерулонефрит, цитомегаловірус, ВІЛ, герпес, псоріаз, атеросклероз, облісіння і аутоімунні захворювання, такі як ревматоїдний артрит, такі як описані, наприклад, в публікаціях Fischer, P. M. and lane, D. P., *Current Medicinal Chemistry*, 7, 1213-1245 (2000); Mani, S., Wang, C., Wu, K., Francis, R. and Pestell, R., *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 9, 1849 (2000); Fry, D. W. and Garrett, M. D., *Current Opinion in Oncologic, Endocrine & Metabolic InvestigatioNal Drugs*, 2, 40-59 (2000).

Інший аспект винаходу стосується інгібування активності CDK-2 в біологічному зразку або в організмі пацієнта, цей спосіб включає введення пацієнту сполуки формули I або композиції, що містить вказану сполуку.

Інший аспект даного винаходу стосується способу лікування або профілактики ERK-2-опосередкованого захворювання інгібітором ERK-2, цей спосіб включає введення пацієнту при необхідності такого лікування терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтичної композиції.

Терміни "ERK-опосередковане захворювання" або "ERK-опосередковуваний стан", що використовуються в описі, означають будь-яке захворювання або інший небезпечний стан, в якому ERK може грати роль. Терміни "ERK-2-опосередковане захворювання" або "ERK-2-опосередковуваний стан" також означають такі захворювання або стани, які полегшують лікуванням інгібітором ERK-2. Такі стани включають, без обмеження, рак, удар, діабет, збільшення печінки, серцево-судинне захворювання, що включає розширення серця, хворобу Альцгеймера, кістозний фіброз, вірусне захворювання, аутоімунні захворювання, атеросклероз, рестеноз, псоріаз, алергічні розлади, включаючи астму, запалення, неврологічні розлади і що належать до гормонзалежного захворювання. Протеїн-кіназа ERK-2 і її причетність до різних захворювань описані, наприклад, в наступних публікаціях Bokemeyer et al. 1996, *Kidney Int.* 49, 1187; Anderson et al., 1990, *Nature* 343, 651; Crews et al., 1992, *Science* 258, 478; Bjorbaek et al., 1995, *J. Biol. Chem.* 270, 18848; Rouse et al., 1994, *Cell* 78, 1027; Raingeaud et al., 1996, *Mol. Cell Biol.* 16, 1247; Raingeaud et al. 1996;

Chen et al., 1993 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90, 10952; Oliver et al., 1995, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 210, 162; Moodie et al., 1993, Science 260, 1658; Frey and Mulder, 1997, Cancer Res. 57, 628; Sivaraman et al., 1997, J Clin. Invest. 99, 1478; Whelchel et al., 1997, Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 16, 589.

Інший аспект винаходу стосується інгібування активності ERK-2 в біологічному зразку або в організмі пацієнта, цей спосіб включає введення пацієнту сполуки формули I або композиції, що містить вказану сполуку.

Інший аспект даного винаходу стосується способу лікування або профілактики АКТ-опосередковуваних захворювань інгібітором АКТ, цей спосіб включає введення пацієнту при необхідності такого лікування терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтичної композиції.

Терміни "АКТ-опосередковуване захворювання" або "АКТ-опосередковуваний стан", що використовуються в описі, означають будь-яке захворювання або інший небезпечний стан, в якому АКТ, як відомо, відіграє роль. Терміни "АКТ-опосередковуване захворювання" або "АКТ-опосередковуваний стан" також означають такі захворювання або стани, які полегшують лікуванням інгібітором АКТ. АКТ-опосередковувані захворювання або стани включають, але без обмеження вказаним, проліферативні розлади, рак і нейродегенеративні розлади. Зв'язок АКТ, також відомий як протеїн-кіназа В, з різними захворюваннями описаний, наприклад, в Khwaja, A., Nature, pp. 33-34, 1990; Zang, Q. Y., et al., Oncogene, 19 2000; Kazuhiko, N., et al., The Journal of Neuroscience, 20 2000.

Інший аспект винаходу стосується інгібування активності АКТ в біологічному зразку або в організмі пацієнта, цей спосіб включає введення пацієнту сполуки формули I або композиції, що містить вказану сполуку.

Інший аспект даного винаходу стосується способу лікування або профілактики Src-опосередкованого захворювання інгібітором Src, цей спосіб включає введення пацієнту при необхідності такого лікування терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтичної композиції.

Терміни "Src-опосередковуване захворювання" або "Src-опосередковуваний стан", що використовуються в описі, означають будь-яке захворювання або інший небезпечний стан, в якому Src, як відомо, відіграє роль. Терміни "Src-опосередковуване захворювання" або "Src-опосередковуваний стан" також означають такі захворювання або стани, які полегшують лікуванням інгібітором Src. Такі стани включають, без обмеження, гіперкальціємію, остеопороз, остеоартрит, рак, симптоматичне лікування метастазу кістки і хвороби Педжета. Src протеїн-кіназа і її причетність до різних захворювань описані, наприклад, в Soriano, Cell, 69, 551 (1992); Soriano et al., Cell, 64, 693 (1991); Takayanagi, J. Clin. Invest, 104, 137 (1999); Boschelli, Drugs of the Future 2000, 25(7), 717, (2000); Talamonti, J. Clin. Invest., 91, 53

(1993); Lute, Biochem. Biophys. Res. 243, 503 (1998); Rosen, J. Biol. Chem, 261, 13754 (1986); Bolen, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84, 2251 (1987); Masaki, Hepatology, 27, 1257 (1998); Biscardi, Adv. Cancer Res., 76, 61 (1999); Lynch, Leukemia, 7, 1416 (1993); Wiener, Clin. Cancer Res., 5, 2164 (1999); Staley, Cell Growth Diff., 8, 269 (1997).

Інший аспект винаходу стосується інгібування активності Src в біологічному зразку або в організмі пацієнта, цей спосіб включає введення пацієнту сполуки формули I або композиції, що містить вказану сполуку.

Інший аспект даного винаходу стосується способу лікування або профілактики Lck-опосередкованого захворювання інгібітором Lck, цей спосіб включає введення пацієнту при необхідності такого лікування терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтичної композиції.

Терміни "Lck-опосередковуване захворювання" або "Lck-опосередковуваний стан", що використовуються в описі, означають будь-який хворобливий стан або інший небезпечний стан, в якому Lck як відомо, відіграє роль. Терміни "Lck-опосередковуване захворювання" або "Lck-опосередковуваний стан" також означають такі захворювання або стани, які полегшують лікуванням інгібітором Lck. Lck-опосередковані захворювання або стани включають, але без обмеження вказаним, аутоімунні захворювання, такі як відторгнення трансплантата, алергія, ревматоїдний артрит і лейкоз. Зв'язок Lck з різними захворюваннями описаний, наприклад, в Molina et al., Nature, 357, 161 (1992).

Інший аспект винаходу стосується інгібування активності Lck в біологічному зразку або в організмі пацієнта, цей спосіб включає введення пацієнту сполуки формули I або композиції, що містить вказану сполуку.

Інший аспект даного винаходу стосується способу лікування або профілактики Abl-опосередкованого захворювання інгібітором Abl, цей спосіб включає введення пацієнту при необхідності такого лікування терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтичної композиції.

Терміни "Abl-опосередковуване захворювання" або "Abl-опосередковуваний стан", що використовуються в описі, означають будь-який хворобливий стан або інший небезпечний стан, в якому Abl, як відомо, відіграє роль. Терміни "Abl-опосередковуване захворювання" або "Abl-опосередковуваний стан" також означають такі захворювання або стани, які полегшують лікуванням інгібітором Abl. Abl-опосередковані захворювання або стани включають, але без обмеження вказаним, лейкоз, особливо хронічний мієлоїдний лейкоз. Зв'язок Abl з різними захворюваннями описаний, наприклад, в Druker, et al., N. Engl. J. Med. 2001, 344, 1038-1042.

Інший аспект винаходу стосується інгібування активності Abl в біологічному зразку або в організмі пацієнта, цей спосіб включає введення пацієнту сполуки формули I або композиції, що містить вказану сполуку.



Інший аспект даного винаходу стосується способу лікування або профілактики cKit-опосередкованого захворювання інгібітором cKit, цей спосіб включає введення пацієнту при необхідності такого лікування терапевтично ефективною кількістю сполуки формули I або її фармацевтичної композиції.

Терміни "cKit-опосередковане захворювання" або "cKit-опосередкований стан", що використовуються в описі, означають будь-який хворобливий стан або інший небезпечний стан, в якому cKit, як відомо, грає роль. Терміни "cKit-опосередковане захворювання" або "cKit-опосередкований стан" також означають такі захворювання або стани, які полегшують лікуванням інгібітором cKit. cKit-опосередковані захворювання або стани включають, але без обмеження вказаним, мастоцитоз/мастоцитарний лейкоз, шлунково-кишкову стромальну пухлину, синоназальну лімфому натуральних лімфоцитів-кілерів/Т-клітин, семіному/дисгерміному, рак щитовидної залози, дрібноклітинний рак легень, злоякісну меланому, аденоїдний кістозний рак, рак яєчників, гострий мієлогенний лейкоз, анапластичну крупноклітинну лімфому, ангіосаркому, ендометріальний рак, дитячу Т-клітинну ALL/лімфому, рак молочної залози і рак простати. Зв'язок cKit з різними захворюваннями описаний, наприклад, в Heinrich, et al., J. Clinical Oncology 2002, 20, 1692-1703.

Інший аспект винаходу стосується інгібування активності cKit в біологічному зразку або в організмі пацієнта, цей спосіб включає введення пацієнту сполуки формули I або композиції, що містить вказану сполуку.

Інший аспект даного винаходу стосується способу лікування або профілактики Flt3-опосередкованого захворювання інгібітором Flt3, цей спосіб включає введення пацієнту при необхідності такого лікування терапевтично ефективною кількістю сполуки формули I або її фармацевтичної композиції.

Терміни "Flt3-опосередковане захворювання" або "Flt3-опосередкований стан", що використовуються в описі, означають будь-який хворобливий стан або інший небезпечний стан, в якому Flt3 як відомо, відіграє роль. Терміни "Flt3-опосередковане захворювання" або "Flt3-опосередкований стан" також означають такі захворювання або стани, які полегшують лікуванням інгібітором Flt3. Flt3-опосередковані захворювання або стани включають, але без обмеження вказаним, гострий мієлогенний лейкоз, лейкоз змішаного походження і гострий лімфоцитарний лейкоз. Зв'язок Flt3 з різними захворюваннями описаний, наприклад, в Sternberg and Licht, Curr. Opin. Hematol. 2004, 12, 7-13.

Інший аспект винаходу стосується інгібування активності Flt3 в біологічному зразку або в організмі пацієнта, цей спосіб включає введення пацієнту сполуки формули I або композиції, що містить вказану сполуку.

Інший аспект даного винаходу стосується способу лікування або профілактики KDR-опосередкованого захворювання інгібітором KDR, цей спосіб включає введення пацієнту при

необхідності такого лікування терапевтично ефективною кількістю сполуки формули I або її фармацевтичної композиції.

Терміни "KDR-опосередковане захворювання" або "KDR-опосередкований стан", що використовуються в описі, означають будь-який хворобливий стан або інший небезпечний стан, в якому KDR, як відомо, відіграє роль. Терміни "KDR-опосередковане захворювання" або "KDR-опосередкований стан" також означають такі захворювання або стани, які полегшують лікуванням інгібітором KDR. KDR-опосередковані захворювання або стани включають, але без обмеження вказаним, рак легень, молочної залози, шлунково-кишкового тракту, нирок, сечового міхура, яєчника і ендометрію, інтракраніальні пухлини, включаючи мультиформну гліобластому, спорадичну капілярну гемангіобластому, гематологічні злоякісні зміни, включаючи Т-клітинну лімфому, гострий лімфобластний лейкоз, лімфому Буркітта і промієлоцитарний лейкоз, вікову дегенерацію жовтої плями, герпетичне очне захворювання, ревматоїдний артрит, церебральну ішемію і ендометріоз. Зв'язок KDR з різними захворюваннями описаний, наприклад, в Ferrara, Endocrine Reviews 2004, 25, 581-611.

Інший аспект винаходу стосується інгібування активності KDR в біологічному зразку або в організмі пацієнта, цей спосіб включає введення пацієнту сполуки формули I або композиції, що містить вказану сполуку.

Термін "пацієнт" включає людину і ветеринарних суб'єктів.

Термін "біологічний зразок", що використовується в описі, включає, без обмеження, клітинні культури і їх екстракти, препарати ферменту, що підходить для аналізу *in vitro*, матеріал біопсії, отриманий від ссавця, або його екстракти і кров, слину, сечу, фекалії, сперму, сльози або інші рідини тіла або їх екстракти.

Кількістю ефективною для інгібування протеїнкінази, наприклад Auroga A, є кількість, яка викликає вимірне інгібування активності кінази в порівнянні з активністю ферменту у відсутність інгібітора. Для визначення інгібування може бути використаний який-небудь спосіб, такий як, наприклад, описані нижче приклади біологічного тестування.

Термін "фармацевтично прийнятний носій, ад'ювант або наповнювач" стосується нетоксичного носія, ад'юванта або наповнювача, який може бути введений пацієнту разом із сполукою за даним винаходом і який не руйнує фармакологічну активність сполуки.

Фармацевтично прийнятні носії, які можуть бути використані в таких фармацевтичних композиціях загалом відомі. Вони включають, але без обмеження вказаним, іонообмінні смоли, оксид алюмінію, стеарат алюмінію, лецитин, сироваткові протеїни, такі як сироватковий альбумін людини, буферні речовини, такі як фосфати, гліцин, сорбінова кислота, сорбат калію, суміші неповних гліцеридів насичених рослинних жирних кислот, воду, розчинники, солі або електроліти, такі як сульфат протаміну, гідрофосфат динатрію, хлорид

натрію, солі цинку, силікати, колоїдальний діоксид кремнію, трисилікат магнію, полівінілпіролідон, речовини на основі целюлози, поліетиленгліколь, натрієва сіль карбоксиметилцелюлози, поліакрилати, віск, масла, блокспівполімери поліуетилен-поліоксипропілен, поліетиленгліколь і ланолін. Фармацевтично прийнятні носії можуть містити суміші більш ніж одного наповнювача, компоненти яких і співвідношення можуть бути підібрані, щоб оптимізувати бажані характеристики композиції, включаючи, але без обмеження вказаним, термін придатності, стабільність, насичення ліками, місце доставки, швидкість розчинення, самоемульгування, регулювання швидкості вивільнення і місця вивільнення і метаболізм.

Композиції по даному винаходу можуть бути введені перорально, парентерально, інгаляцією, місцево, ректально, назально, букально, вагінально, трансдермально або за допомогою резервуара, що імплантується. Термін "парентеральний", що використовується в описі, включає підшкірний, внутрішньовенний, внутрішньом'язовий, внутрішньосуглобовий, інтрасиновіальний, інтрастернальний, інтратекальний, внутрішньопечінковий, інтра-лєсїональний і інтракранеальний шляхи введення методом ін'єкції або вливання. Переважно, композиції вводять перорально, підшкірно, інтраперитонеально або внутрішньовенно.

Композиції можуть бути приготовані різноманітними методами, відомими в техніці. Приклади методів приготування композицій можна знайти в літературних публікаціях і в текстах, таких як "Water-insoluble drug formulation", видане Rong Liu, 2000, Interpharm Press.

Стерильні форми для ін'єкцій композицій за даним винаходом можуть бути водними або маслянистими суспензіями. Такі суспензії можуть бути приготовані відомими в техніці методами з використанням відповідних диспергуючих або змочувальних агентів і суспендуючих агентів. Стерильний препарат для ін'єкцій може бути також стерильним розчином або суспензією для ін'єкцій в нетоксичному парентерально прийнятному розріджувачі або розчиннику, як наприклад розчин в 1,3-бутандіолі. До числа прийнятних носіїв і розчинників, які можуть бути використані, належать вода, розчин Рінгера і ізотонічний розчин хлориду натрію. Крім того, жирні масла звичайно використовують як розчинник або суспендує середовище. Для цієї мети може бути використане будь-яке м'яке жирне масло, включаючи синтетичні моно- або дигліцериди. Жирні кислоти, такі як олеїнова кислота і її гліцеридні похідні застосовні для приготування препаратів для ін'єкцій, як і натуральні фармацевтично прийнятні масла, такі як оливкова олія або касторова олія, особливо в їх поліоксїєтильованих версіях. Вказані масляні розчини або суспензії можуть також містити довголанцюговий спиртовий розріджувач або диспергатор, такий як карбоксиметилцелюлоза або подібні диспергуючі агенти, які звичайно використовують при складанні фармацевтично прийнятних дозованих форм, включаючи емульсії і суспензії. Інші поверхнево-активні речовини, що широко використовуються, такі як твіни, спани і інші поверхнево-активні ему-

льгуючі агенти або агенти, що покращують біодоступність, які широко використовують при виробництві фармацевтично прийнятних твердих, рідких або інших дозованих форм, також можуть бути використані для приготування композицій.

Фармацевтичні композиції за даним винаходом можуть бути приготовані відомими в техніці методами і можуть бути введені перорально в будь-якій орально прийнятній дозованій формі, включаючи, але без обмеження, капсули, таблетки, водні суспензії або розчини. У разі таблеток для перорального введення носії, що звичайно використовуються, включають, але без обмеження, целюлози, лактозу або кукурудзяний крохмаль. Мазильні агенти, такі як стеарат магнію, також звичайно додають. Для перорального введення в формі капсули застосовні розріджувачі або носії включають лактозу і висушений кукурудзяний крохмаль. Коли водні суспензії або розчини потрібні для перорального застосування, активний інгредієнт об'єднують з емульгуючими і суспендуючими агентами. Якщо бажано, можуть бути додані підсолоджувальні, ароматизуючі або забарвлювальні агенти.

Як варіант фармацевтичні композиції за даним винаходом можуть бути введені в формі супозиторіїв для ректального введення. Вони можуть бути приготовані із застосуванням відомих в техніці методів, включаючи, наприклад, змішування агента з відповідним не подразнювальним наповнювачем, який є твердим при кімнатній температурі, але рідким при ректальній температурі, і тому буде плавитися в ректумі, вивільняючи ліки. Такі матеріали включають какао-масло, бджолиний віск і поліетиленгліколи.

Фармацевтичні композиції за даним винаходом можуть бути також введені місцево, особливо, коли мішень обробки включає області або органи, легко доступні для місцевого нанесення, включаючи захворювання очей, шкіри, дихальних шляхів або нижній відділ кишкового тракту. Відповідні композиції для місцевого застосування легко отримують для кожної з вказаних областей або органів з використанням відомих методів. Наприклад, місцеве нанесення для нижнього відділу кишкового тракту може бути здійснене з допомогою ректального супозиторію (див. вище) клізми відповідної композиції. Місцеві трансдермальні пластири також можуть бути використані.

Для місцевого або трансдермального застосування фармацевтичні композиції можуть бути приготовані відомими методами у відповідній мазі або основі, що містить активний компонент, суспендований або розчинений в одному або декількох носіях. Носії для місцевого введення сполук за даним винаходом добре відомі в техніці і включають, але без обмеження, мінеральне масло, рідкий петролатум, білий петролатум, пропіленгліколь, поліоксїєтилан, поліоксипропілен, емульгуючий віск і воду. Як варіант, фармацевтичні композиції можуть бути приготовані у вигляді відповідного лосьйону або крему, що містить активні компоненти, суспендовані або розчинені в одному або декількох фармацевтично прийнятних носіях. Відповідні носії включають, але без обмеження, мінеральне

масло, моностеарат ангіросорбіту, полісорбат 60, цетилові складні ефіри воску, цетеариловий спирт, 2-октилдодеканол, бензиловий спирт і воду.

Для очного застосування фармацевтичні композиції можуть бути приготовані відомими в техніці методами у вигляді суспензії мікро- або наночастинок в ізотонічному з доведеним рН стерильному фізіологічному розчині або, переважно, у вигляді розчинів в ізотонічному з доведеним рН стерильному фізіологічному розчині з консервантом, таким як хлорид бензалконію, або без нього. Як варіант, для очних застосувань фармацевтичні композиції можуть бути приготовані у вигляді мазі, такої як петролатум.

Фармацевтичні композиції за даним винаходом можуть бути також введені з назальним аерозолем або інгаляцією. Такі композиції готують згідно з методами, які добре відомі в галузі складання фармацевтичних препаратів і можуть бути приготовані як суспензії або розчини в фізіологічному розчині необов'язково з використанням бензинового спирту або інших відповідних консервантів, промоторів абсорбції для поліпшення біодоступності, фторвуглеців і/або інших традиційних солюбілізуючих або диспергуючих агентів.

Даний винахід може бути використаний для лікування запальних або імунітопосередкованих захворювань людей або тварин, де запальні або імунітопосередковані захворювання включають, але без обмеження вказаним, ревматоїдний артрит, остеоартрит, виразковий коліт, хворобу Крона, виразку Морена (роз'їдаючу виразку рогівки), артрит, саркоїдоз, запальне або імунітопосередковане захворювання кишечника, системний вовчак, синдром Вегенера, хвороба Стівенса-Джонсона, хворобу Бехчета, пемфігоїд, хворобу Лайма, астму або синдром набутого імунітодефіциту.

Даний винахід може бути використаний для лікування інфекційних захворювань людей або тварин, де інфекційні захворювання включають, але без обмеження вказаним, сифіліс, бактерійну інфекцію, мікобактеріальну інфекцію, бактерійну виразку, грибову виразку, інфекцію *Herpes simplex*, інфекцію *Herpes zoster*, інфекцію, викликану найпростішими, інфекцію *Bartonellosis* або токсоплазмоз.

Даний винахід може бути використаний для лікування захворювань крові і кровоносних судин у людей або тварин, де захворювання крові і кровоносних судин включають, але без обмеження вказаним, закупорку вен, закупорку артерій, каротидне обструктивне захворювання, поліартеріїт, атеросклероз, хворобу Рандю-Вебера-Ослера, серповидно-клітинну анемію, лейкоз, гостре або хронічне неопластичне захворювання кісткового мозку, гемангіому, спадкову геморагічну телеангіектазію, захворювання кісткового мозку, анемію, знижене зсідання крові або збільшення лімфатичних вузлів, печінки або селезінки. Даний винахід також може бути використаний для лікування хронічного неопластичного захворювання кісткового мозку, де таке захворювання включає, але без обмеження вказаним, множинну мієлому і мієлодиспластичний синдром.

Даний винахід також може бути використаний для лікування станів шкіри у людей або тварин, де стани шкіри включають, але без обмеження вказаним, аномальне загоєння ран, рожеві вугрі, хімічні опіки шкіри, дерматит або псоріаз.

Крім того, винахід може бути використаний для лікування різноманітних постклімактеричних симптомів, остеопорозу, серцево-судинного захворювання, ангіогенезу міокарда, неоваскуляризації бляшок, гемофілічної артропатії, ангіофіброми, грануляції рани, кишкових спайок, склеродерми, гіпертрофічних рубців, тобто келоїдів. Він також застосовний при лікуванні захворювань, патологічним наслідком яких є ангіогенез, таких як захворювання від котячих подряпин (лімфаденіт) і виразки, що викликаються *Helicobacter pylori*. Винахід також може бути використаний для лікування хвороби Альцгеймера, для зменшення імовірності удару і, як варіант, перед замісною терапією естрогенами. Сполуки за даним винаходом можуть впливати через естрогенний і не естрогенний біохімічні шляхи.

Додатково сполуки за даним винаходом можуть бути застосовані для лікування ендометріозу. Ендометріоз характеризується аномальним ростом ендометріальних клітин, тих самих клітин, які вистилають матку, які скидаються щомісяця в менструальному процесі. Ендометріальні клітини, що збилися з шляху, можуть розташовуватися в нижньому черевному відділі на ділянках, таких як сліпий мішок, ректо-вагінальна перегородка, шлунок, фалопієві труби, яєчники і сечовий міхур. Під час менструації нормальна маткова вистилка скидається і витісняється через піхву, але трансплантована ендометріальна тканина не має можливості виходу з тіла, замість цього ендометріальна тканина і клітини прилипають і ростуть в місці, де розташовані. Результатами є внутрішня кровотеча, запалення і рубцювання. Одним з серйозних наслідків ендометріального рубцювання є безпліддя. Ендометріальні нарости звичайно не є злоякісними або раковими. Нарівні з іншими ускладненнями, нарости можуть руйнуватися і можуть розповсюджувати ендометріоз на нові ділянки нижнього черевного відділу. Ендометріоз є прогресуючим захворюванням. Нарости або ураження спочатку виглядають як світлі пухирці, які стають червоними і нарешті прогресують до чорних уражень протягом періоду від семи до десяти років.

У доповнення, сполуки за даним винаходом можуть бути приготовані у вигляді композиції для збільшення біодоступності сполуки способами, добре відомими фахівцям в цій галузі. Способи приготування композицій сполук за даним винаходом і приклади рецептур описані в публікації "Water-Insoluble Drug Formulation" Rong Liu editor, CRC Press LLC, 2000, яка залучена до даного опису посиланням у всій її повноті.

Композиції, що розглядаються як частина даного винаходу, включають композиції з наночастинок, отримані методами регульованого осадження і методами, розкритими в патентній заявці США № 10/392403 (Публікація No. 2004/0033267), яка залучена до даного опису посиланням у всій її повноті. Загальноприйняті наповнювачі для наночас-

тинок відомі в техніці і включають воду, поверхнево-активні агенти, такі як цукрові полімери (модифікована целюлоза) і детергенти, і також необов'язково консерванти, такі як солі бензалконію, бензойна кислота або її солі або парабени. За рахунок формування наночастинок композиції, розкриті в описі, мають підвищену біодоступність. Переважно, частинки сполук за даним винаходом мають ефективний середній розмір частинок менш ніж близько 2 мікрометри, менш ніж близько 1900 нм, менш ніж близько 1800 нм, менш ніж близько 1700 нм, менш ніж близько 1600 нм, менш ніж близько 1500 нм, менш ніж близько 1400 нм, менш ніж близько 1300 нм, менш ніж близько 1200 нм, менш ніж близько 1100 нм, менш ніж близько 1000 нм, менш ніж близько 900 нм, менш ніж близько 800 нм, менш ніж близько 700 нм, менш ніж близько 600 нм, менш ніж близько 500 нм, менш ніж близько 400 нм, менш ніж близько 300 нм, менш ніж близько 250 нм, менш ніж близько 200 нм, менш ніж близько 150 нм, менш ніж близько 100 нм, менш ніж близько 75 нм або менш ніж близько 50 нм, які вимірюють методами світлорозсіювання, мікроскопією або іншими відповідними методами, добре відомими фахівцям в цій галузі. Препарати з наночастинок можуть бути включені у багато які описані в описі рецептури, включаючи, наприклад, суспензії або креми, або мазі для місцевого або трансдермального введення, суспензії або порошки, або таблетки, або капсули, або гранули для супозиторіїв або для перорального введення, суспензії для стерильних композицій для ін'єкцій і полімерні композиції.

Сполуки за даним винаходом можуть бути об'єднані з полімерами, що біологічно розкладаються або біологічно не розкладаються, що дають можливість уповільненого вивільнення сполуки. Полімери можуть бути імплантовані так, що ліки вивільняються парентерально по всьому тілу, або полімери із сполуками за даним винаходом можуть бути імплантовані поблизу пухлини. Огляд полімерів, що беруть участь в регульованій доставці ліків, можна знайти, наприклад, в "Biodegradable Polymers as Drug Delivery Systems, Chasin M and Ianger R (eds), New York, Marcel Dekker, 1990, це джерело залучене до даного опису посиланням у всій його повноті. Інший огляд можна знайти в "Handbook of Biodegradable Polymers", D. Weseman, J. Kost and A. Domb, Taylor & Francis, 1998, це джерело залучене до цього посиланням у всій його повноті.

"Фармацевтично прийнятне похідне або проліки" означає яку-небудь фармацевтично прийнятну сіль, складний ефір, амід, сіль складного ефіру або амиду або інше похідне сполуки за даним винаходом, які при введенні реципієнту здатні надавати або безпосередньо, або опосередковано сполуку за даним винаходом або метаболіт, що має інгібуючу дію, або його залишок. Особливо бажаними похідними або проліками є ті, які збільшують біодоступність сполук за даним винаходом, коли такі сполуки вводять пацієнту (наприклад, шляхом надання можливості сполуці, що вводиться перорально, легше всмоктуватися в кров) або які поліпшують доставку батьківської сполуки в

біологічний відділ (наприклад, головний мозок або лімфатичну систему) в порівнянні з батьківськими частинками.

Фармацевтично прийнятні проліки сполук за даним винаходом включають, без обмеження, наступні похідні даних сполук: складні ефіри, складні ефіри амінокислот, амід амінокислот, фосфатні складні ефіри, солі металів, сульфонатні складні ефіри, карбамати і амід.

Фармацевтично прийнятні солі сполук за даним винаходом включають ті, які отримані з фармацевтично прийнятних неорганічних і органічних кислот і основ. Приклади відповідних солей кислот включають ацетат, адипінат, альгінат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат, бісульфат, бутират, цитрат, камфорат, камфорсульфонат, циклопентанпропіонат, диглюконат, додецилсульфат, етансульфонат, форміат, фумарат, глюкогептаноат, гліцерофосфат, гліколят, гемісульфат, гептаноат, гексаноат, гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, 2-гідроксіетансульфонат, лактат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталінсульфонат, нікотинат, нітрат, оксалат, пальмоат, пектинат, персульфат, 3-фенілпропіонат, фосфат, пікрат, півалат, пропіонат, саліцилат, сукцинат, сульфат, тартрат, тіоціанат, тозилат і ундеканоат. Інші кислоти, такі як щавлева, хоч самі по собі фармацевтично неприйнятні, але можуть бути використані при отриманні солей, застосовних як проміжні сполуки при отриманні сполук по винаходу і їх фармацевтично прийнятних адитивних солей з кислотами.

Солі, отримані з відповідних основ, включають солі лужного металу (наприклад, натрію і калію), лужноземельного металу (наприклад, магнію), амонію і  $N^+(C_{1-4} \text{ алкіл})_4$ . Даний винахід також передбачає кватернізацію яких-небудь азотвмісних груп основного характеру сполук, розкритих в описі. Розчинні або такі, що диспергуються у воді або в маслі, продукти можуть бути отримані такою кватернізацією.

Кількість інгібітора протеїн-кінази, яка може бути об'єднана з матеріалами носія для отримання разової дозованої форми, буде змінюватися в залежності від пацієнта, що проходить лікування, і конкретного шляху введення. Переважно, композиції повинні бути приготовані так, щоб дозування між 0,01-100 мг/кг маси тіла/добу інгібітору могло бути введено пацієнту, що приймає ці композиції.

Повинно бути зрозуміло, що конкретне дозування і режим лікування якого-небудь конкретного пацієнта будуть залежати від різноманітних чинників, включаючи активність конкретної сполуки, що використовується, вік, масу тіла, загальний стан здоров'я, стать, харчування, час введення, швидкість виведення, поєднання ліків і рішення лікуючого лікаря і тяжкість конкретного захворювання, що вимагає лікування. Кількість інгібітору також буде залежати від конкретної сполуки в композиції.

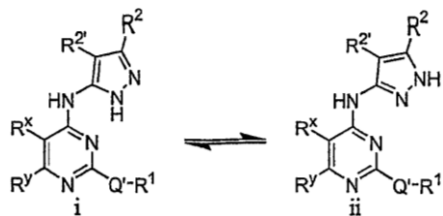
В залежності від конкретного опосередковуваного протеїн-кіназою стану, який вимагає лікування або профілактики, додаткові терапевтичні агенти, які звичайно призначають для лікування або профілактики цього стану, можуть бути введені разом з інгібіторами за даним винаходом. Наприклад, при лікуванні раку інші інгібітори кінази, хімі-

отерапевтичні агенти, агенти проти ангіогенезу, протиблювотні агенти, фактори, що стимулюють колонієутворення, або інші антипроліферативні агенти можуть бути об'єднані з даними сполуками для лікування раку, як це відомо. Ці агенти включають, без обмеження, бевасизумаб, адриаміцин, дексаметазон, вінкрисдин, циклофосфамід, фторурацид, топотекан, таксани, інтерферони і похідні платини.

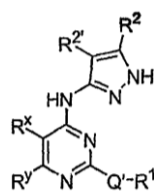
Інші приклади агентів, з якими інгібітори за даним винаходом також можуть бути об'єднані, включають, без обмеження, агенти для лікування діабету, такі як інсулін або аналоги інсуліну в формі для ін'єкцій або інгаляції, глітазони, інгібітори альфа глюкозидази, бігуаніди, інсулінові сенсibiliзатори і сульфонілсечовини; протизапальні агенти, такі як кортикостероїди, блокатори TNF, IL-1 RA, азатиоприн, циклофосфамід і сульфалазин; імунomodulatory і імуносупресори, такі як циклоспорин, такролімус, рапаміцин, мікофенолят мофетил, інтерферони, кортикостероїди, циклофосфамід, азатиоприн і сульфасалазин; нейротропні фактори, такі як інгібітори ацетилхолінестерази, інгібітори MAO, інтерферони, протисудомні, блокатори іонних каналів, рилузон і агенти проти паркінсонізму; агенти для лікування серцево-судинного захворювання, такі як бета-блокатори, інгібітори ACE, діуретики, нітрати, блокатори кальцієвих каналів і статини; агенти для лікування захворювань печінки, таких як кортикостероїди, холестирамін, інтерферони і антивірусні агенти; агенти для лікування захворювань крові, такі як кортикостероїди, агенти проти лейкозу і фактори росту; терапевтичні антитіла, такі як бемасизумаб, і агенти для лікування імунної недостатності, такі як гамма-глобулін.

Вказані додаткові агенти можуть бути введені окремо від композиції, що містить інгібітор протеїнкінази, або як частина схеми прийому багаторазових доз. Як варіант вказані агенти можуть бути частиною стандартної дозованої форми, змішаної разом з інгібітором протеїнкінази за даним винаходом в єдину композицію.

Сполуки за даним винаходом можуть існувати в альтернативних таутомерних формах, наприклад, як в таутомерах, показаних нижче. Якщо не вказано інакше, зображення якого-небудь таутомеру означає, що воно включає будь-які інші таутомери.



В одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної похідної або проліків,



Формула 1 ,

де:

$R^x$  і  $R^y$  незалежно вибрані з групи, що складається з  $-T-R^3$  і  $-L-Z-R^3$ ;

$Q'$  вибраний з групи, що складається з  $-CR$  CR - і  $-\equiv$ , де вказана група  $-CR^6=CR^6$  - може бути цис або транс подвійним зв'язком або їх сумішшю;

$R^1$  представляє  $-T$  (кільце D);

Кільце D представляє 5-7-членне моноциклічне кільце або 8-10-членне біциклічне кільце, вибрані з групи, що складається з арилу, гетероарилу, гетероциклілу і карбоциклілу, вказане гетероарильне або гетероциклільне кільце має 1-4 гетероатоми в кільці, вибрані з групи, що складається з азоту, кисню і сірки, де кожний атом вуглецю кільця D, що заміняється, незалежно заміщений групою оксо,  $-T-R^5$  або  $-V-Z-R^5$ , і кожний атом азоту кільця D, що заміняється, незалежно заміщений  $-R^4$ ;

$T$  представляє валентний зв'язок або  $-(C(R^6)_2)-A$ ;

$A$  представляє валентний зв'язок або ланцюг  $C_1-C_3$  алкілідену, де ланка метилен вказаного ланцюга  $C_1-C_3$  алкілідену необов'язково замінена  $-O$ -,  $-S$ -,  $-N(R^4)$ -,  $-CO$ -,  $-CONH$ -,  $-NHCO$ -,  $-SO_2$ -,  $-SO_2NH$ -,  $-NHCO_2$ -,  $-CO_2$ -,  $-OC(O)$ -,  $-OC(O)NH$  або  $-NHCO_2$ ;

$Z$  представляє ланцюг  $C_1-C_4$  алкілідену;

$L$  вибраний з групи, що складається з  $-O$ -,  $-S$ -,  $-SO$ -,  $-SO_2$ -,  $-N(R^6)SO_2$ -,  $-SO_2N(R^6)$ -,  $-N(R^6)$ -,  $-CO$ -,  $-CO_2$ -,  $-N(R^6)CO$ -,  $-N(R^6)C(O)O$ -,  $-N(R^6)CON(R^6)$ -,  $-N(R^6)SO_2N(R^6)$ -,  $-N(R^6)N(R^6)$ -,  $-C(O)N(R^6)$ -,  $-OC(O)N(R^6)$ -,  $-C(R^6)_2O$ -,  $-C(R^6)_2$ -,  $-C(R^6)_2SO$ -,  $-C(R^6)_2SO_2$ -,  $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)$ -,  $-C(R^6)_2NC(R^6)$ -,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)$ -,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O$ -,  $-C(R^6)=NN(R^6)$ -,  $-C(R^6)=N-O$ -,  $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)$ -,  $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)$  і  $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)$ ;

$R^2$  і  $R^2$  незалежно вибрані з групи, що складається з  $-R$  і  $-T-W-R^6$ , або  $R^2$  і  $R^2$ , взяті разом з атомами, з якими вони зв'язані, утворюють конденсоване, 5-8-членне, ненасичене або частково ненасичене кільце, що має 0-3 гетероатоми в кільці, вибрані з групи, що складається з азоту, кисню і сірки, де кожний атом вуглецю, що заміняється, вказаного конденсованого кільця, утвореного  $R^2$  і  $R^2$ , незалежно заміщений галогеном, оксо,  $-CN$ -,  $-NO_2$ ,  $R^7$  або  $-V-R^6$ , і кожний атом азоту, що заміняється, вказаного кільця утвореного  $R^2$  і  $R^2$  незалежно заміщений  $-R^4$ ;

$R^3$  вибраний з групи, що складається з  $-R$ -, галогену,  $-OR$ -,  $-C(=O)R$ -,  $-CO_2R$ -,  $-COCOR$ -,  $-COCH_2COR$ -,  $-NO_2$ -,  $-CN$ -,  $-S(O)R$ -,  $-S(O)_2R$ -,  $-SR$ -,  $-N(R^4)_2$ -,  $-CON(R^7)_2$ -,  $-SO_2N(R^7)_2$ -,  $-OC(=O)R$ -,  $-N(R^7)COR$ -,  $-N(R^7)CO_2(C_{1-6}$  аліфатична група),  $-N(R^4)N(R^4)_2$ -,  $-C=NN(R^4)_2$ -,  $-C=N-OR$ -,  $-N(R^7)CON(R^7)_2$ -,  $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ -,  $-N(R^4)SO_2R$  і  $-OC(=O)N(R^7)_2$ ;

кожний R незалежно представляє водень або необов'язково заміщену групу, вибрану з групи, що складається з C<sub>1-6</sub> аліфатичної групи, C<sub>6-10</sub> арилу, гетероарилу, що має 5-10 атомів в кільці, і гетероциклілу, що має 5-10 атомів в кільці;

кожний R<sup>4</sup> незалежно вибраний з групи, що складається з -R<sup>7</sup>, -COR<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>(необов'язково заміщена C<sub>1-6</sub> аліфатична група), -CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub> і -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>;

кожний R<sup>5</sup> незалежно вибраний з групи, що складається з -R, галогену, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub> (необов'язково заміщена C<sub>1-6</sub> аліфатична група), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R і -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>;

V вибраний з групи, що складається з -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)-, -CO-, -CO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)CO-, -N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(O)N(R<sup>6</sup>)-, -OC(O)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)=N-O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)- і -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-;

W вибраний з групи, що складається з -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -CO-, -CO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)OC(O)-, -C(R<sup>6</sup>)OC(O)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)=N-O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)- і -CON(R<sup>6</sup>)-;

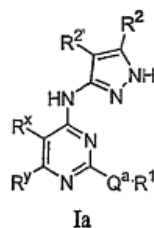
кожний R<sup>6</sup> незалежно вибраний з групи, що складається з водню і необов'язково заміщеної C<sub>1-4</sub> аліфатичної групи, або дві групи R<sup>6</sup> на одному і тому ж атомі азоту можуть разом з атомом азоту утворювати 5-6-членне гетероциклічне або гетероарильне кільце;

кожний R<sup>6</sup> незалежно вибраний з групи, що складається з водню і C<sub>1-4</sub> аліфатичної групи, або дві групи R<sup>6</sup> на одному і тому ж атомі вуглецю разом утворюють 3-6-членне карбоциклічне кільце;

кожний R<sup>6</sup> незалежно вибраний з групи, що складається з водню, C<sub>1-4</sub> аліфатичної групи, галогену, необов'язково заміщеного арилу і необов'язково заміщеного гетероарилу, або дві групи R<sup>6</sup> на сусідніх атомах вуглецю разом утворюють 5-7-членне карбоциклічне або гетероциклічне кільце, одна з груп R<sup>6</sup> може разом із замісником на кільці D утворювати конденсоване біциклічне карбоциклічне або гетероциклічне кільце; і

кожний R<sup>7</sup> незалежно вибраний з групи, що складається з водню і необов'язково заміщеної C<sub>1-6</sub> аліфатичної групи, або дві групи R<sup>7</sup> на одному і тому ж атомі азоту, взяті разом з атомом азоту, утворюють 5-8-членне гетероциклічне або гетероарильне кільце.

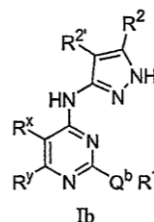
В одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули Ia або її фармацевтично прийняттого похідного або проліків,



де R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup> і R<sup>1</sup> мають значення, вказані для формули I; Q<sup>a</sup> означає цис або транс-CR<sup>6'</sup>=CR<sup>6''</sup> або їх суміш, і кожний R<sup>6'</sup> незалежно вибраний з водню, метилу, галогену, необов'язково заміщеного арилу і необов'язково заміщеного гетероарилу.

У деяких варіантах здійснення винахід стосується сполук формули Ia, де Q<sup>a</sup> означає транс-CR<sup>6'</sup>=CR<sup>6''</sup>.

В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули Ib або її фармацевтично прийняттого похідного або проліків,



де R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup> і R<sup>1</sup> мають значення, вказані для формули I, і Q<sup>b</sup> означає -≡-

Переважні групи R<sup>x</sup> в сполуках формул I, Ia, Ib, II, IIa і IIb включають водень, алкіл, аміно, нітро, алкіл- або діалкіламіно, ацетамідо або C<sub>1-4</sub> аліфатичну групу, таку як метил, етил, циклопропіл або ізопропіл і найбільш переважно водень і аміно.

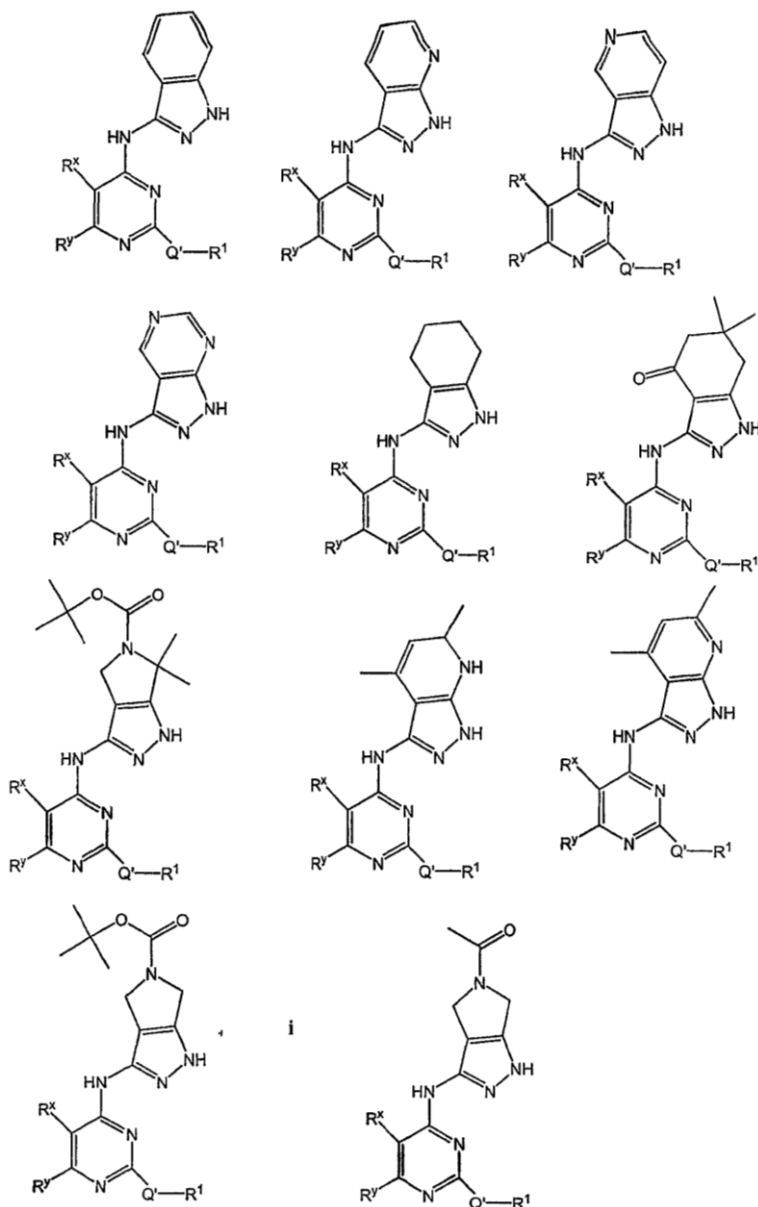
Переважні групи R<sup>y</sup> в сполуках формул I, Ia, Ib, II, IIa і IIb включають -T-R<sup>3</sup> або -L-Z-R<sup>3</sup>, де T представляє валентний зв'язок або алкіл (1-6 атомів вуглецю в довжину, розгалужений або нерозгалужений) або алкен (1-6 атомів вуглецю в довжину, розгалужений або нерозгалужений), L представляє -O-, -S-, -C(R)<sub>2</sub>O-, -CO-, C(O)N(R<sup>6</sup>)- або -N(R<sup>4</sup>)-, і R<sup>3</sup> представляє -R, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> або OR. Переважні групи R<sup>y</sup> включають 5-6-членні кільця гетероарилу або неароматичні гетероциклічні кільця, такі як 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, гідроксипіперидиніл, N-(4-гідроксипіперидин)-іл, O-(4-піперидиніл), піперазиніл, алкілпіперазиніл або 4-метилпіперазиніл, N-ацетилпіперазиніл,

N-алкілкарбоксамідопіперазиніл, N-(метилсульфон)піперазиніл, тіофен, фуран, тетрагідрофуран, цикло[2,2,1]гептеніл; C<sub>1-6</sub> аліфатичну групу, таку як метил, етил, циклопропіл, ізопропіл або трет-бутил; алкоксіалкіламіно, таку як метоксіетиламіно; алкоксіалкіл, такий як метоксиметил або метоксіетил; аміно, алкіл- або діалкіламіно, такі як етиламіно або диметил аміно; алкіл- або діалкіламіноалкокси, такі як диметиламінопропілокси; ацетамідо; алкоксикарбоніл; алкіл- і діалкіламідикарбоніл; і необов'язково заміщений феніл,

такий як феніл або галоген-заміщений феніл. Що стосується атомів азоту аміну, N може бути в формі вільної основи, фармацевтично прийнятної солі або четвертинної солі. Даний винахід передбачає, що  $R^3$  може бути приєднаний до L або T або через гетероатом, або через який-небудь атом кільця, де є водень доступний для приєднання кільця.

$R^2$  і  $R^2$  можуть разом утворювати конденсоване кільце, забезпечуючи таким чином біциклічну кільцеву систему, що містить піразольне кільце.

Переважні конденсовані кільця включають бензо, піридо, піримідо, частково ненасичене 6-членне карбоциклічне кільце, де вказане конденсоване кільце є необов'язково заміненим. Конденсовані 5-членні кільця також передбачаються, і вони включають, але без обмеження вказаним, піроло, тетрагідрофуран, тетрагідротіофуран, імідазолін і піразолідин. Вони наведені як приклади в наступних сполуках формули I, що мають піразольмісні біциклічні кільцеві системи, але також застосовні для сполук формули Ia і Ib:



Переважні замісники на конденсованих кільцях  $R^2/R^2$  включають один або декілька з наступних замісників: -галоген,  $-N(R^4)_2$ ,  $-C_{1-3}$  алкіл,  $-C_{1-3}$  галогеналкіл,  $-NO_2$ ,  $-O(C_{1-3}$  алкіл),  $-CO_2(C_{1-3}$  алкіл),  $-CN$ ,  $-SO_2(C_{1-3}$  алкіл),  $-SO_2NH_2$ ,  $-OC(O)NH_2$ ,  $-NH_2SO_2(C_{1-3}$  алкіл),  $-NHC(O)(C_{1-3}$  алкіл),  $-C(O)NH_2$  і  $-CO(C_{1-3}$  алкіл), де  $(C_{1-3}$  алкіл) найбільш переважно - метил.

Коли піразолова кільцева система є моноциклічною, переважні групи  $R^2$  включають водень,  $C_{1-4}$  аліфатичну групу, алкоксикарбоніл, (не)заміщений феніл, гідроксіалкіл, алкоксиалкіл, амінокарбоніл, моно- або діалкіламінокарбоніл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, феніламінокарбоніл і  $(N-гетероцикліч)карбоніл$ . Приклади таких

переважних замісників  $R^2$  включають метил, циклопропіл, етил, ізопропіл, пропіл, трет-бутил, циклопентил, феніл,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOOC}(\text{CH}_3)_3$ ,  $\text{CONHCH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{CONHCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $\text{CONHCH}_2\text{Ph}$ ,  $\text{CONH}(\text{циклогексил})$ ,  $\text{CON}(\text{Et})_2$ ,  $\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Ph}$ ,  $\text{CONH}(\text{n-C}_3\text{H}_7)$ ,  $\text{CON}(\text{Et})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CONHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{CON}(\text{n-C}_3\text{H}_7)_2$ ,  $\text{CO}(\text{3-метоксиметилпіролідин-1-іл})$ ,  $\text{CCNH}(\text{3-толil})$ ,  $\text{CONH}(\text{4-толil})$ ,  $\text{CONHCH}_3$ ,  $\text{CO}(\text{морфолін-1-іл})$ ,  $\text{CO}(\text{4-метилпіперазин-1-іл})$ ,  $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{CONH}_2$  і  $\text{CO}(\text{піперидин-1-іл})$ . Переважною групою  $R^2$  є водень.

Коли кільце D формули I, Ia або Ib моноциклічне, переважні групи кільця D включають необов'язково заміщений феніл, піридил, піридазиніл, піримідиніл і піразиніл.

Коли кільце D формули I, Ia або Ib біциклічне, переважні групи необов'язково заміщеного біциклічного кільця D включають нафтил, тетрагідронафтил, інданіл, бензімідазоліл, хінолініл, індоліл, ізоіндоліл, індолініл, бензо[b]фурил, бензо[b]тіофеніл, індазоліл, бензотіазоліл, цинолініл, фталазиніл, хіназолініл, хіноксазолініл, 1,8-нафтиридиніл і ізохінолініл.

На кільці D формули I, Ia або Ib, переважні замісники  $T-R^5$  або  $V-Z-R^5$  включають -галоген, -CN, - $\text{NO}_2$ , - $\text{N}(\text{R}^4)_2$ , необов'язково заміщену  $\text{C}_{1-6}$  аліфатичну групу, -OR, -C(O)R, - $\text{CO}_2\text{R}$ , - $\text{CONH}(\text{R}^4)$ , - $\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$ , - $\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2\text{R}$ , - $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ , - $\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$ , - $\text{N}(\text{R}^6)\text{COCH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ , - $\text{N}(\text{R}^6)\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$  і - $\text{N}(\text{R}^6)\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ , де R вибраний з водню,  $\text{C}_{1-6}$  аліфатичної групи, фенілу, 5-6-членного кільця гетероарилу або 5-6-членного гетероциклічного кільця. Більш переважні замісники  $R^5$  включають -Cl, -Br, -F, -CN, - $\text{CF}_3$ , -COOH, -CONHMe, -CONHET, - $\text{NH}_2$ , -NHAc, - $\text{NHSO}_2\text{Me}$ , - $\text{NHSO}_2\text{Et}$ , - $\text{NHSO}_2(\text{n-пропіл})$ , - $\text{NHSO}_2(\text{ізопропіл})$ , -NHCOEt, -NHCOCH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, -NHCOCH<sub>2</sub>N(CO<sub>2</sub> t-Bu)CH<sub>3</sub>, -NHCOCH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCO(циклопропіл), -NHCO(ізобутил), -NHCOCH<sub>2</sub>(морфолін-4-іл), -NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(морфолін-4-іл), -NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(морфолін-4-іл), -NHCO(трет-бутил), -NH(C<sub>1-4</sub> аліфатична група), таку як -NHMe, -N(C<sub>1-4</sub> аліфатична група)<sub>2</sub>, така як -NMe<sub>2</sub> OH, -O(C<sub>1-4</sub> аліфатична група), така як -OMe,  $\text{C}_{1-4}$  аліфатична група, така як метил, етил, циклопропіл, ізопропіл або трет-бутил і - $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}$  аліфатична група).

Переважні сполуки формули I мають один, два, три, чотири, п'ять або всі ознаки, вибрані з групи, що складається з:

(a)  $R^x$  представляє водень, нітро, аміно, алкіл- або діалкіламіно, ацетамідо або  $\text{C}_{1-4}$  аліфатичну групу;

(b)  $R^y$  представляє -T- $R^3$  або -L-Z- $R^3$ , де T представляє валентний зв'язок або -(C(R<sup>6</sup>))<sub>2</sub>- і  $R^3$  представляє -R, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OR або - $\text{CO}_2\text{R}$ ;

(c)  $R^1$  представляє -T-(кільце D), де T представляє валентний зв'язок або -(C(R<sup>6</sup>))<sub>2</sub>-;

(d) Кільце D представляє необов'язково заміщене 5-7-членне моноциклічне або 8-10-членне біциклічне арильне або гетероарильне кільце;

(e)  $R^2$  представляє -R або -T-W- $R^6$  і  $R^2$  представляє водень, або  $R^2$  і  $R^2$ , взяті разом, утворюють необов'язково заміщене бензокільце; і

(f) кожний  $R^6$  незалежно представляє водень,  $\text{C}_{1-4}$  аліфатичну групу, галоген, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил.

Більш переважні сполуки формули I мають один, два, три, чотири, п'ять, шість або всі ознаки, вибрані з групи, що складається з:

(a)  $R^y$  представляє -T- $R^3$  або -L-Z- $R^3$ , де T представляє валентний зв'язок або -(C(R<sup>6</sup>))<sub>2</sub>- і  $R^3$  представляє -R, -OR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> або - $\text{CO}_2\text{R}$ , де R представляє водень,  $\text{C}_{1-6}$  аліфатичну групу, 5-6 членний гетероцикліл, 6-членний арил або 5-6 членний гетероарил;

(b)  $R^1$  представляє -T-(кільце D), де T представляє валентний зв'язок або -(C(R<sup>6</sup>))<sub>2</sub>-;

(c) кільце D представляє необов'язково заміщене 5-6-членне моноциклічне або 8-10-членне біциклічне кільце арилу або гетероарилу;

(d)  $R^2$  представляє R, і  $R^2$  представляє водень, де -R незалежно представляє водень або необов'язково заміщену групу, вибрану з групи, що складається з  $\text{C}_{1-6}$  аліфатичної групи,  $\text{C}_{6-10}$  арилу, кільця гетероарилу, що має 5-10 атомів в кільці, і кільця гетероциклілу, що має 5-10 атомів в кільці;

(e) L представляє -O-, -S-, -N(R<sup>4</sup>)- або -C(O)N(R<sup>6</sup>)-;

(f) Q' представляє транс- $\text{CR}^6=\text{CR}^6$ - або  $-\equiv-$ ; і

(g) кожний  $R^6$  представляє незалежно водень, метил, галоген, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил.

Ще більш переважні сполуки формули I мають один, два, три, чотири, п'ять або всі ознаки, вибрані з групи, що складається з:

(a)  $R^x$  представляє водень, метил, етил, пропіл, циклопропіл, ізопропіл, аміно, диметиламіно, метиламіно, нітро, або ацетамідо;

(b)  $R^y$  вибраний з таких як 2-піридил, 4-піридил, піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, гідроксипіперидиніл, N-(4-гідроксипіперидин)-іл, O-(4-піперидиніл), піперазиніл, алкілпіперазиніл, 4-алкілпіперазиніл, метил, етил, циклопропіл, ізопропіл, трет-бутил, алкоксіалкіламіно, алкоксіалкіл, алкіл- або діалкіламіно, алкіл- або діалкіламіноалкокси, ацетамідо, необов'язково заміщений феніл, метоксиметил, - $\text{CO}_2\text{R}$  і -C(O)N(R<sup>6</sup>)ZR;

(c)  $R^1$  представляє -T-(кільце D), де T представляє валентний зв'язок і кільце D представляє 5-6-членне кільце арилу або гетероарилу, де кільце D є необов'язково заміщеним однією - двома групами, вибраними з таких як -галоген,  $\text{CF}_3$ , -CN, - $\text{NO}_2$ , -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, необов'язково заміщена  $\text{C}_{1-6}$  аліфатична група, -OR, - $\text{CO}_2\text{R}$ , -CONH(R<sup>4</sup>), -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R, -N(R<sup>4</sup>)COCH<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub> і -N(R<sup>4</sup>)COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>;

(d)  $R^2$  представляє водень або заміщену або незаміщену  $\text{C}_{1-6}$  аліфатичну групу;

(e) Q' представляє транс- $\text{CR}^6=\text{CR}^6$ - або  $-\equiv-$ ; і

(f) кожний  $R^6$  незалежно представляє водень, метил, хлор або фтор.



Особливо найбільш переважні сполуки формули I мають один, два, три, чотири, п'ять або всі ознаки, вибрані з групи, що складається з:

- (a)  $R^x$  представляє водень або аміно;
- (b)  $R^y$  вибраний з таких груп, як 2-піридил, 4-піридил, піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, гідроксипіперидиніл, N-(4-гідроксипіперидин)іл, O-(4-піперидиніл), піперазиніл, алкілпіперазиніл, 4-алкілпіперазиніл, алкоксіалкіламіно, алкоксіалкіл, алкіл- або діалкіламіно, алкіл- або діалкіламіноалкокси, необов'язково заміщений феніл,  $-CO_2R$  і  $-C(O)NHZR$ ;
- (c)  $R^1$  представляє T-(кільце D), де T представляє валентний зв'язок і кільце D представляє 5-6-членне кільце арилу або гетероарилу, де кільце D є необов'язково заміщеним однією - двома групами, вибраними з таких як -галоген,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^4)_2$ , необов'язково заміщена  $C_{1-6}$  аліфатична група,  $-OR$ ,  $-CO_2R$ ,  $-CONH(R^4)$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)SO_2R$ ,  $-N(R^4)COCH_2N(R^6)_2$ ,  $-N(R^4)COCH_2CH_2N(R^6)_2$ ,  $-N(R^4)COCH_2CH_2CH_2N(R^6)_2$ ;
- (d)  $R^2$  представляє водень або заміщену або незаміщену  $C_{1-6}$  аліфатичну групу і L представляє -O-, -S-, -NH- або  $-C(O)NH-$ ;
- (e)  $Q'$  представляє транс- $CR^6=CR^6-$  і
- (f) кожний  $R^6$  незалежно представляє водень або фтор.

Переважні сполуки формули Ia або Ib мають один, два, три, чотири, п'ять або всі ознаки, вибрані з групи, що складається з:

- (a)  $R^x$  представляє водень, нітро, аміно, алкіл- або діалкіламіно, ацетамідо або  $C_{1-4}$  аліфатичну групу;
- (b)  $R^y$  представляє  $-T-R^3$  або  $-L-Z-R^3$ , де T представляє валентний зв'язок або  $-(C(R^6)_2)-$  і  $R^3$  представляє -R,  $-N(R^4)_2$ ,  $-OR$  або  $-CO_2R$ ;
- (c)  $R^1$  представляє T-(кільце D), де T представляє валентний зв'язок або  $-(C(R^6)_2)-$ ;
- (d) кільце D представляє 5-7-членне моноциклічне або 8-10-членне біциклічне арильне або гетероарильне кільце;
- (e)  $R^2$  представляє -R або  $-T-W-R^6$  і  $R^{2'}$  або водень, або  $R^2$  і  $R^{2'}$ , взяті разом, утворюють необов'язково заміщену бензокільце; і
- (f) кожний  $R^6$  незалежно представляє водень,  $C_{1-4}$  аліфатичну групу, галоген, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил.

Більш переважні сполуки формули Ia або Ib мають один, два, три, чотири, п'ять або всі ознаки, вибрані з групи, що складається з:

- (a)  $R^y$  представляє  $-T-R^3$  або  $-L-Z-R^3$ , де T представляє валентний зв'язок або  $-(C(R^6)_2)-$  і  $R^3$  представляє -R,  $-OR$ ,  $-N(R^4)_2$  або  $-CO_2R$ , де R представляє водень,  $C_{1-6}$  аліфатичну групу, 5-6-членний гетероцикліл, 6-членний арил або 5-6-членний гетероарил;
- (b)  $R^1$  представляє T-(кільце D), де T представляє валентний зв'язок або  $-(C(R^6)_2)-$ ;
- (c) кільце D представляє 5-6-членне моноциклічне або 8-10-членне біциклічне кільце арилу або гетероарилу;
- (d)  $R^2$  представляє -R і  $R^{2'}$  представляє водень, де -R незалежно представляє водень або

необов'язково заміщену групу, вибрану з групи, що складається з  $C_{1-6}$  аліфатичної групи,  $C_{6-10}$  арилу, гетероарильного кільця, що має 5-10 атомів в кільці, і гетероциклічного кільця, що має 5-10 атомів в кільці;

(e) L представляє -O-, -S-,  $-N(R^4)-$  або  $-C(O)N(R^6)-$ ;

(f) кожний  $R^6$  незалежно представляє водень, метил, галоген, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил.

Ще більш переважні сполуки формули Ia або Ib мають один, два, три, чотири або всі ознаки, вибрані з групи, що складається з:

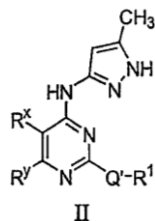
- (a)  $R^x$  представляє водень, метил, етил, пропіл, циклопропіл, ізопропіл, аміно, диметиламіно, метиламіно, нітро або ацетамідо;
- (b)  $R^y$  вибраний з таких як 2-піридил, 4-піридил, піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, гідроксипіперидиніл, N-(4-гідроксипіперидин)іл, O-(4-піперидиніл), піперазиніл, алкілпіперазиніл, 4-алкілпіперазиніл, метил, етил, циклопропіл, ізопропіл, трет-бутил, алкоксіалкіламіно, алкоксіалкіл, алкіл- або діалкіламіно, алкіл- або діалкіламіноалкокси, ацетамідо, необов'язково заміщений феніл, метоксиметил,  $-CO_2R$  і  $-C(O)N(R^6)ZR$ ;
- (c)  $R^1$  представляє T-(кільце D), де T представляє валентний зв'язок і кільце D представляє 5-6-членне арильне або гетероарильне кільце, де кільце D є необов'язково заміщеним однією - двома групами, вибраними з -галогену,  $CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^4)_2$ , необов'язково заміщеної  $C_{1-6}$  аліфатичної групи,  $-OR$ ,  $-CO_2R$ ,  $-CONH(R^4)$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)SO_2R$ ,  $-N(R^4)COCH_2N(R^6)_2$ ,  $-N(R^4)COCH_2CH_2N(R^6)_2$ ,  $-N(R^4)COCH_2CH_2CH_2N(R^6)_2$ ;
- (d)  $R^2$  представляє водень або заміщену або незаміщену  $C_{1-6}$  аліфатичну групу; і
- (e) кожний  $R^6$  незалежно представляє водень, метил, хлор або фтор.

Особливо найбільш переважні сполуки формули Ia або Ib мають один, два, три, чотири або всі ознаки, вибрані з групи, що складається з:

- (a)  $R^x$  представляє водень або аміно;
- (b)  $R^y$  вибраний з таких як 2-піридил, 4-піридил, піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, гідроксипіперидиніл, N-(4-гідроксипіперидин)іл, O-(4-піперидиніл), піперазиніл, алкілпіперазиніл, 4-алкілпіперазиніл, алкоксіалкіламіно, алкоксіалкіл, алкіл- або діалкіламіно, алкіл- або діалкіламіноалкокси, необов'язково заміщений феніл,  $-CO_2R$  і  $-C(O)NHZR$ ;
- (c)  $R^1$  представляє T-(кільце D), де T представляє валентний зв'язок і кільце D представляє 5-6-членне арильне або гетероарильне кільце, де кільце D є необов'язково заміщеним однією - двома групами, вибраними з -галогену,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^4)_2$ , необов'язково заміщеної  $C_{1-6}$  аліфатичної групи,  $-OR$ ,  $-CO_2R$ ,  $-CONH(R^4)$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)SO_2R$ ,  $-N(R^4)COCH_2N(R^6)_2$ ,  $-N(R^4)COCH_2CH_2N(R^6)_2$ ,  $-N(R^4)COCH_2CH_2CH_2N(R^6)_2$ ;
- (d)  $R^2$  представляє водень або заміщену або незаміщену  $C_{1-6}$  аліфатичну групу і L представляє -O-, -S-, -NH- або  $-C(O)NH-$ ;

(е) кожний  $R^6$  незалежно представляє водень або фтор.

В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполук формули II або їх фармацевтично прийнятних похідних або проліків:



де

$R^x$  представляє водень, нітро, аміно, алкіл- або діалкіламіно, ацетамідо або  $C_{1-4}$  аліфатичну групу;

$R^y$  представляє 2-піридил, 4-піридил, піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, піперазиніл, 4-алкілпіперазиніл, алкоксіалкіламіно, алкоксіалкіл, алкіл- або діалкіламіно, алкіл- або діалкіламіноалкокси, необов'язково заміщений феніл,  $-CO_2R$ , або  $-C(O)NHZR$ , де  $R$  представляє водень,  $C_{1-6}$  аліфатичну групу, 5-6-членний гетероцикліл, феніл або 5-6-членний гетероарил і  $Z$  представляє  $C_{1-4}$  алкіліденовий ланцюг;

$Q^1$  представляє  $-CR^{6*}=CR^{6*}-$  або  $-\equiv-$ , де  $-CR^{6*}=CR^{6*}-$  може бути цис або транс подвійним зв'язком; і кожний  $R^{6*}$  незалежно представляє водень, метил, галоген, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил; і

$R^1$  представляє феніл, необов'язково заміщений однією - двома групами, вибраними з групи, що складається з -галогену,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^4)_2$ , необов'язково заміщеної  $C_{1-6}$  аліфатичної групи,  $-OR$ ,  $-CO_2R$ ,  $-CONH(R^4)$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)SO_2R$ ,  $-N(R^4)COCH_2N(R^6)_2$ ,  $-N(R^4)COCH_2CH_2N(R^6)_2$  і  $-N(R^4)COCH_2CH_2CH_2N(R^6)_2$ , де  $R$ ,  $R^4$  і  $R^6$  мають значення як в формулі I.

У деяких варіантах здійснення винахід стосується сполук формули I або II, де  $Q'$  представляє транс- $CH=CH-$ . В інших варіантах здійснення  $Q'$  представляє  $-\equiv-$ .

В інших варіантах сполук формули I або II  $R^x$  представляє водень.

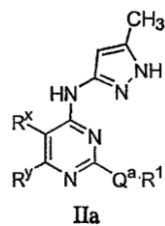
У додаткових інших варіантах здійснення  $R^y$  вибраний з таких груп, як 2-піридил, 4-піридил, піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, гідроксипіперидиніл, N-(4-гідроксипіперидин)іл, O-(4-піперидиніл), піперазиніл, алкілпіперазиніл, 4-

алкілпіперазиніл, алкоксіалкіламіно, алкоксіалкіл, алкіл- або діалкіламіно, алкіл- або діалкіламіноалкокси, необов'язково заміщений феніл,  $-CO_2R$  і  $-C(O)NHZR$ .

У деяких варіантах здійснення  $R^y$  представляє 4-алкілпіперазиніл. В інших варіантах здійснення  $R^y$  представляє 4-метилпіперазиніл.

У деяких варіантах здійснення  $R^y$  представляє гідроксипіперидиніл. В інших варіантах здійснення  $R^y$  представляє N-(4-гідроксипіперидин)іл або O-(4-піперидиніл).

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполук формули IIa або їх фармацевтично прийнятних похідних або проліків:

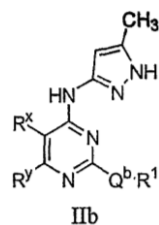


де  $R^x$ ,  $R^y$  і  $R^1$  мають значення як в формулі II;  $Q^a$  представляє цис або транс- $CR^{6*}=CR^{6*}-$  або їх суміш і кожний  $R^{6*}$  незалежно вибраний з водню, метилу, галогену, необов'язково заміщеного арилу і необов'язково заміщеного гетероарилу.

У деяких варіантах сполука формули IIa  $Q^a$  представляє цис- $CR=CR-$ .

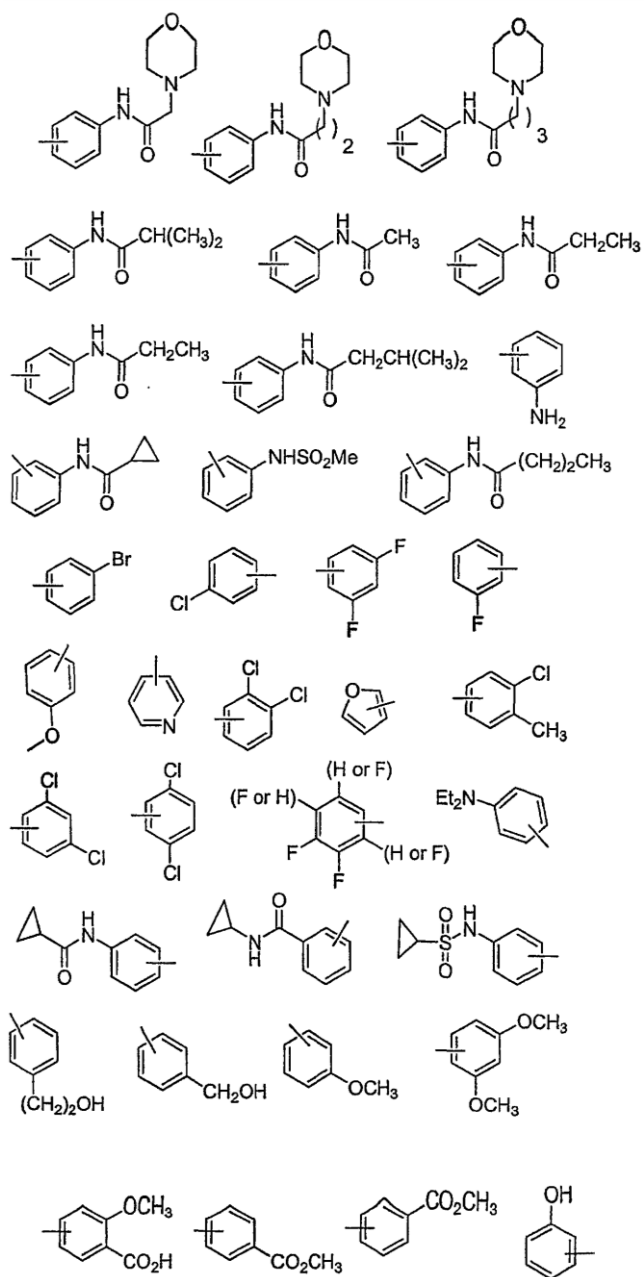
В інших варіантах здійснення  $Q^a$  представляє транс- $CR^{6*}=CR^{6*}-$ .

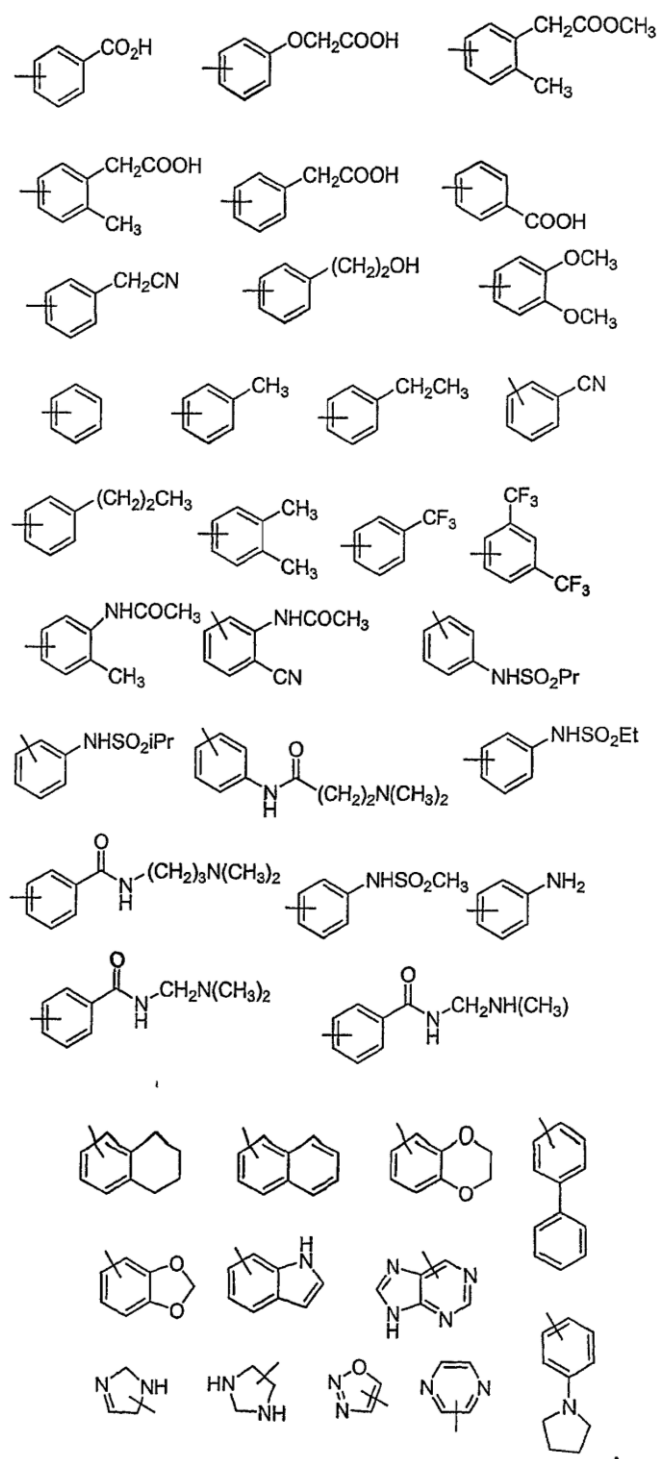
В одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполук формули IIb або їх фармацевтично прийнятних похідних або проліків:



де  $R^x$ ,  $R^y$  і  $R^1$  мають значення як в формулі II і  $Q$  представляє  $-\equiv-$ .

У деяких варіантах здійснення винахід стосується сполук формули I, Ia, Ib, II, IIa або IIb, де  $R^1$  вибраний з наступної групи:





де лінія, що проходить через сторону замісника, показує, що замісник може бути приєднаний до місточка при будь-якому атомі кільця, де є водень доступний для заміщення.

У деяких варіантах сполук формули I, Ia, Ib, II, IIa або IIb R<sup>x</sup> являє водень.

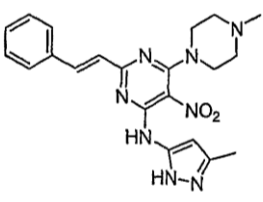
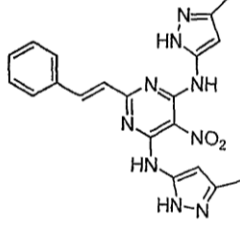
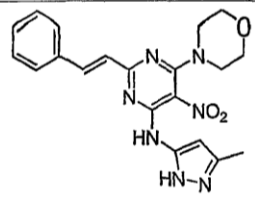
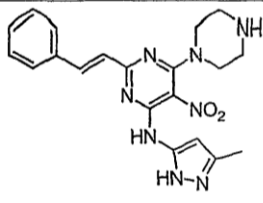
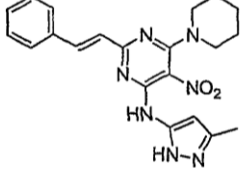
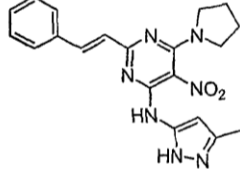
У деяких варіантах сполук формули I, Ia, Ib, II, IIa або IIb R<sup>y</sup> являє 4-метилпіперазиніл.

У деяких варіантах сполук формули I, Ia, Ib, II, IIa або IIb R<sup>y</sup> представляє N-(4-гідроксипіперидин)іл або O-(4-піперидиніл).

В інших варіантах сполук формули I, Ia, Ib, II, IIa або IIb R<sup>1</sup> являє феніл.

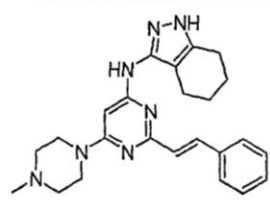
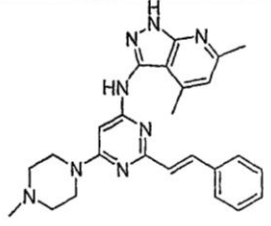
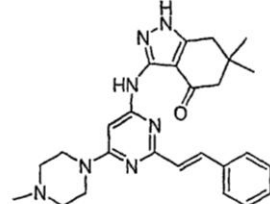
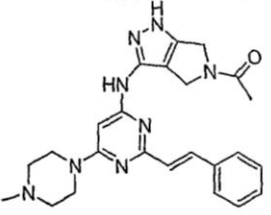
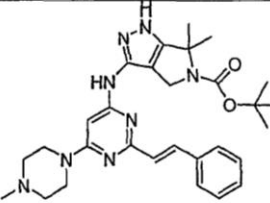
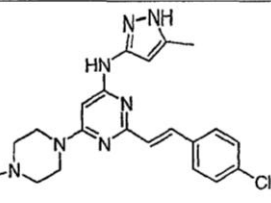
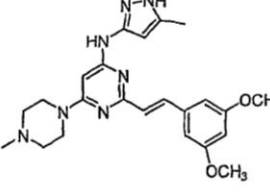
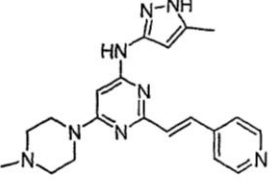
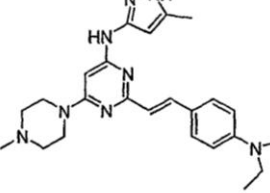
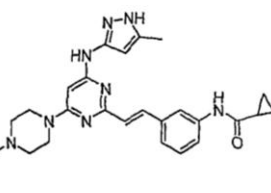
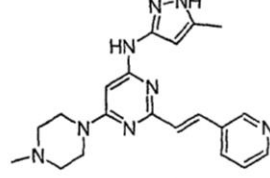
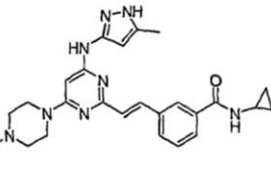
В інших додаткових варіантах здійснення винахід стосується сполук, показаних в таблиці 1, або їх фармацевтично прийнятних солей, похідних або проліків.

Таблица 1

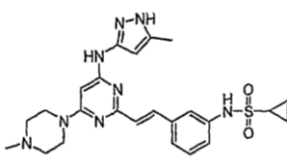
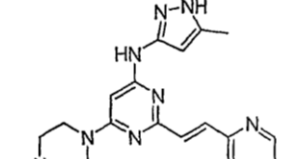
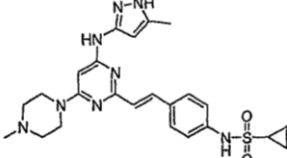
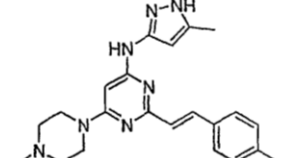
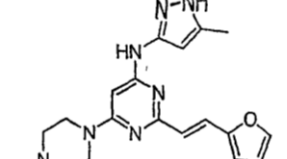
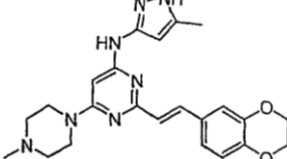
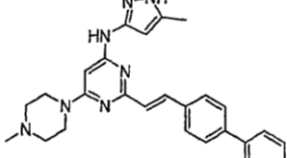
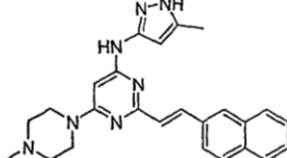
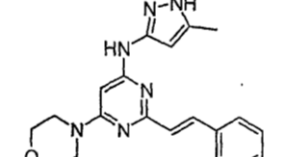
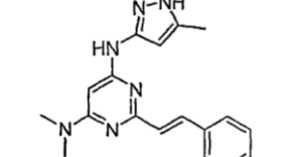
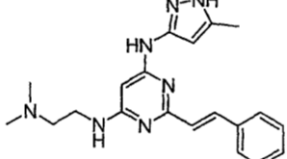
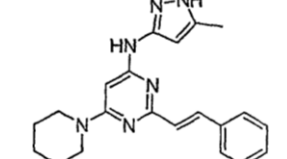
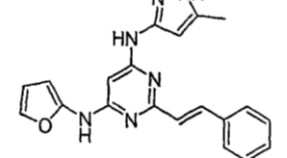
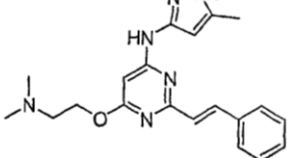
Приклад №	Структура	Приклад №	Структура
4		5	
6		7	
8		9	

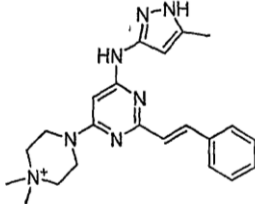
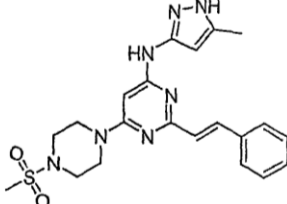
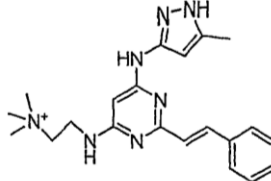
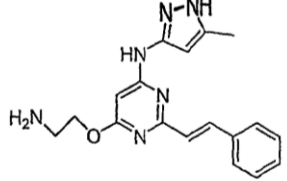
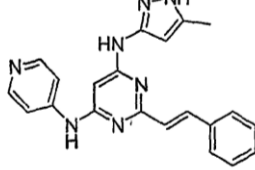
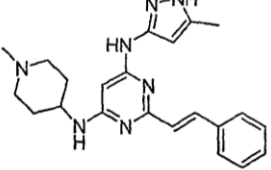
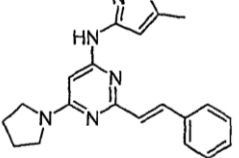
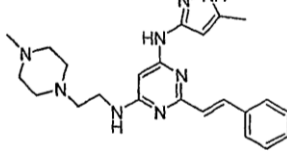
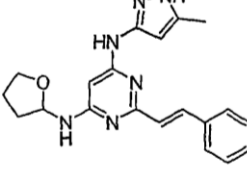
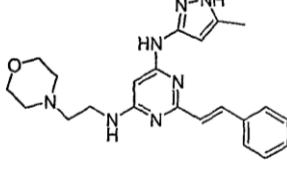
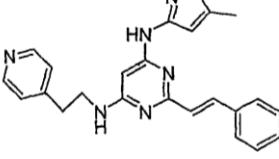
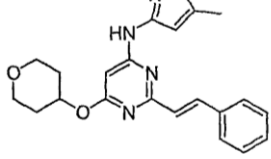
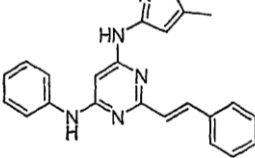
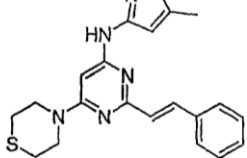
10		11	
12		13	
14		15	
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	

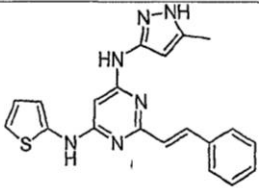
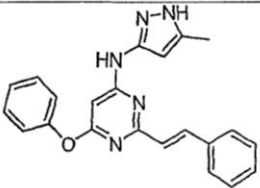
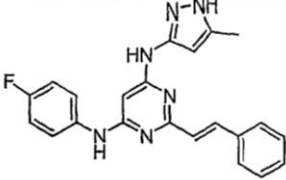
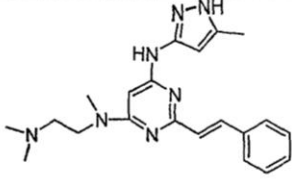
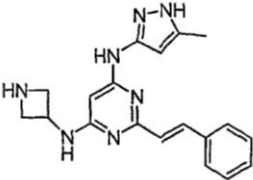
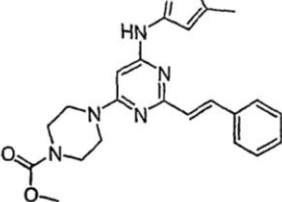
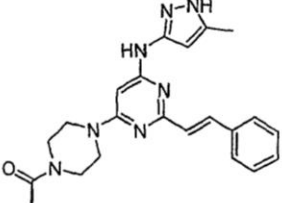
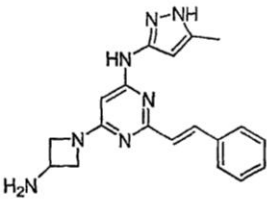
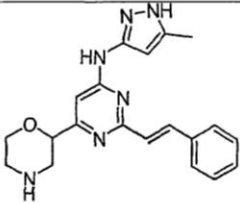
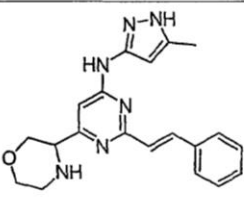
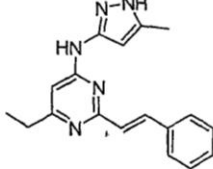
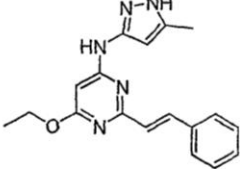
25		26	
29		30	
31		32	
34		37	
38		39	
40		41	
42		43	

44		45	
46		47	
48		49	
50		51	
52		53	
54		55	



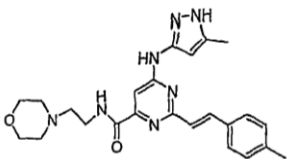
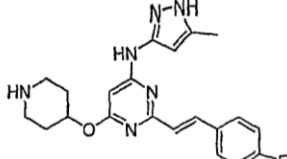
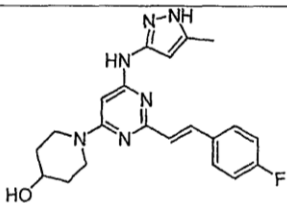
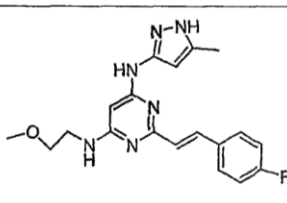
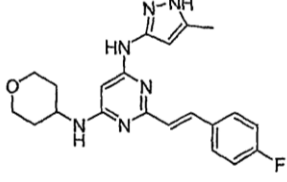
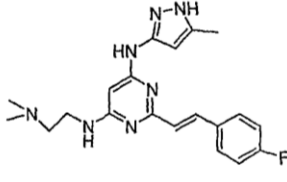
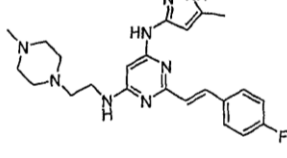
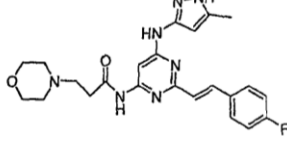
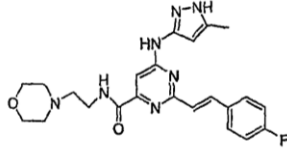
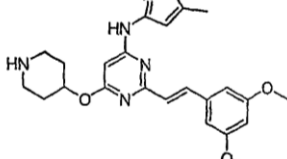
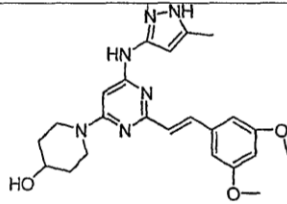
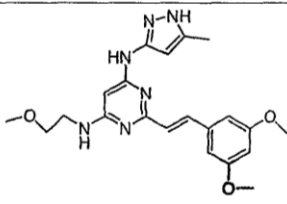
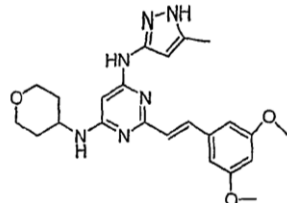
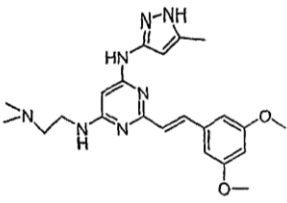
56		57	
58		59	
60		61	
62		63	
64		65	
66		67	
68		69	

70		71	
72		73	
74		75	
76		77	
78		79	
80		81	
82		83	

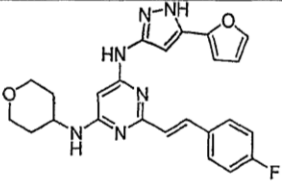
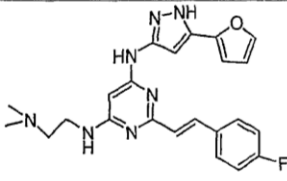
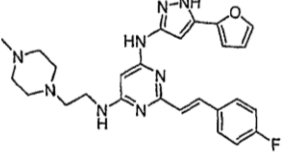
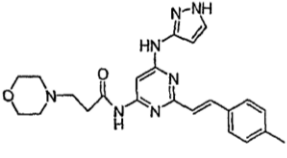
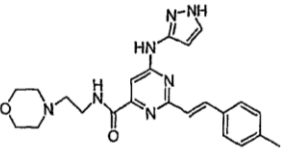
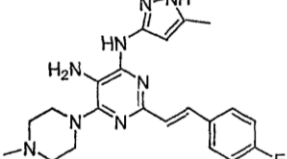
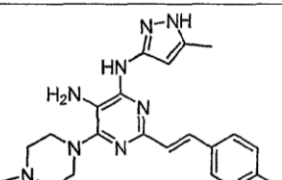
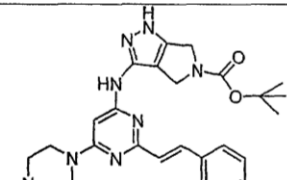
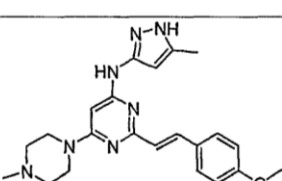
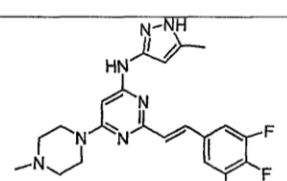
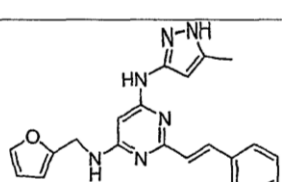
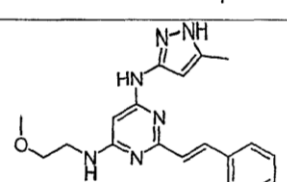
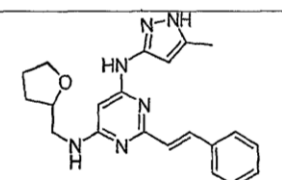
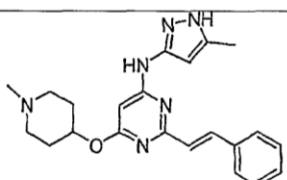
84		85	
86		87	
88		89	
90		91	
92		93	
94		95	

96		97	
98		99	
100		101	
102		103	
104		105	
106		107	
108		109	

110		111	
112		113	
114		115	
116		117	
118		119	
120		121	
122		123	

124		125	
126		127	
128		129	
130		131	
132		133	
134		135	
136		137	

138		139	
140		141	
142		143	
144		145	
146		147	
148		149	
150		151	

152		153	
154		155	
156		157	
158		159	
160		161	
162		163	
164		165	



166		167	
168		169	
170		171	
172		173	
174		175	
176		177	
178		179	

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується композиції, що містить сполуку формули I і фармацевтично прийнятний носій. У деяких таких варіантах здійснення композиція є композицією для лікування або профілактики опосередкованого кіназою розладу.

В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується способу лікування або профілактики опосередкованого кіназою захворювання, цей спосіб включає введення пацієнту, що потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтичної композиції.

У деяких аспектах вказаних способів і композицій хвороба є опосередкованою Aurora A,

Aurora B, CDK-2, ERK-2, AKT, Src, Lck, Abl, cKit, Flt3 або KDR. В інших аспектах хвороба опосередковується Aurora A, Src, Lck, Abl, cKit, Flt3 або KDR.

Інший аспект даного винаходу стосується способу інгібування активності Aurora A у пацієнта, цей спосіб включає введення пацієнту сполуки формули I або композиції, що містить вказану сполуку.

Інший аспект даного винаходу стосується способу лікування або профілактики GSK-3-опосередкованого захворювання інгібітором GSK-3, цей спосіб включає введення пацієнту, що потребує такого лікування, терапевтично

ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтичної композиції.

Один аспект даного винаходу стосується способу поліпшення синтезу глікогену і/або зниження рівнів вмісту в крові глюкози у пацієнта, що потребує цього, цей спосіб включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтичної композиції. Цей спосіб особливо застосовний для діабетичних хворих. Інший спосіб стосується інгібування утворення гіперфосфорильованого протеїну Тау, цей спосіб застосовний для припинення або сповільнення хвороби Альцгеймера. Інший спосіб стосується інгібування фосфорильовання бета катеніну, він застосовний для лікування шизофренії.

Інший аспект даного винаходу стосується способу інгібування активності GSK-3 в організмі пацієнта, цей спосіб включає введення пацієнту сполуки формули I або композиції, що містить вказану сполуку.

Інший аспект даного винаходу стосується способу лікування або профілактики Src-опосередкованого захворювання інгібітором

Src, цей спосіб включає введення пацієнту при необхідності такого лікування терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтичної композиції.

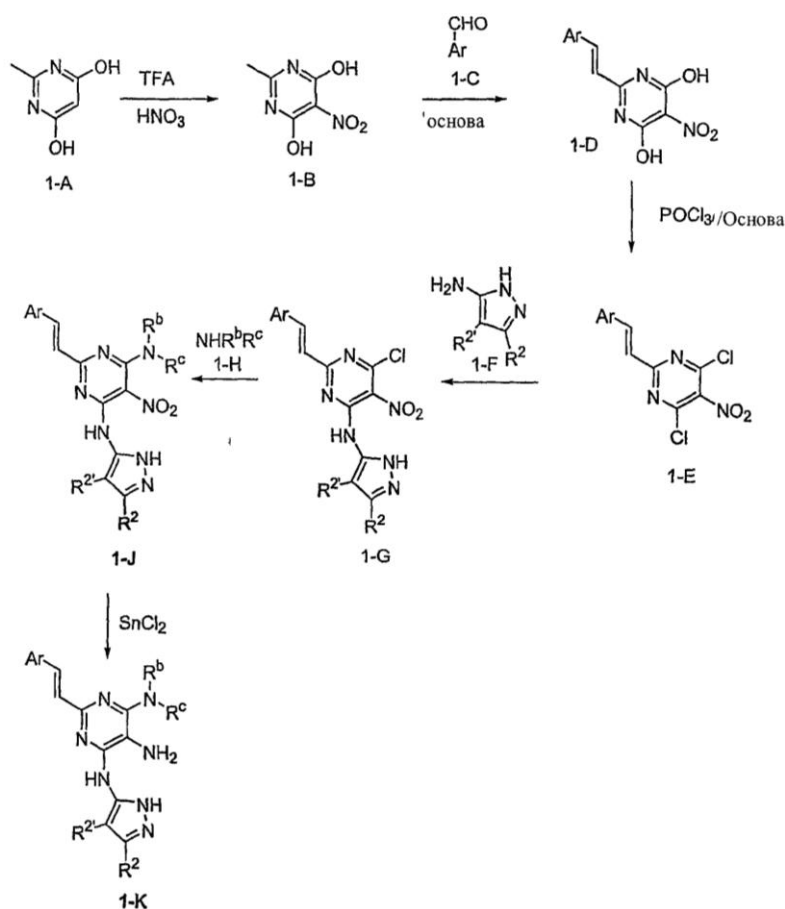
Інший аспект винаходу стосується інгібування активності Src в організмі пацієнта, цей спосіб включає введення пацієнту сполуки формули I або композиції, що містить вказану сполуку.

Інший спосіб стосується інгібування активності Aurora A, GSK-3 або Src в біологічному зразку, цей спосіб включає контактування біологічного зразка з інгібітором Aurora A, GSK-3 або Src формули I або його фармацевтичною композицією в кількості ефективній для інгібування Aurora-2, GSK-3 або Src.

Кожний з вищезазначених способів, направлених на інгібування Aurora A, GSK-3 або Src або на лікування захворювання, що полегшується таким чином, переважно проводять з переважною сполукою формули I, як описано вище.

Даний винахід також стосується способів отримання сполук по винаходу і синтетичних проміжних сполук, застосовних в такому способі, як описано нижче і в прикладах.

Схема 1



В іншому аспекті даного винаходу, переважні варіанти здійснення формули 1-K можуть бути синтезовані як показано на схемі 1, де змінні замісники є такими, як описано вище, і приклади

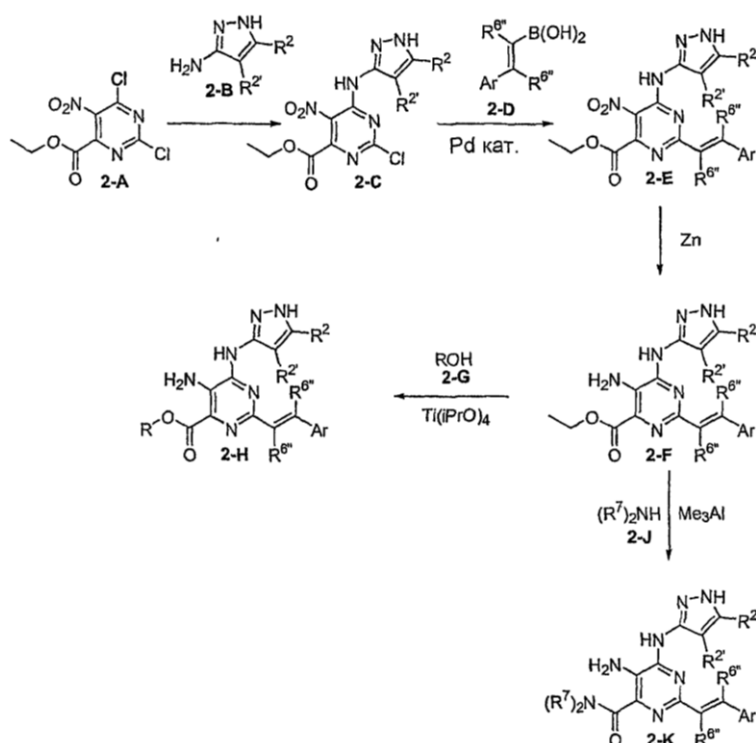
яких вказані в таблиці 1 і Ar представляє необов'язково заміщену групу арил або гетероарил, як визначено, і приклади яких вказані в таблиці 1. Дигідроксипіримідин 1-A розчиняють в трифторо-

цтовій кислоті, взятій в кількості від близько одного до 20 об'ємів, і обробляють азотною кислотою в кількості від близько одного до п'яти еквівалентів при від близько -20 до 30°C протягом від близько 30 хвилин до 24 годин. Отриманий в результаті нітропіримідин 1-B обробляють необов'язково заміщеним ароматичним або гетероароматичним альдегідом 1-C в кількості від близько одного до 20 еквівалентів і органічною основою в кількості від близько одного до 20 еквівалентів, переважно піперидином, при температурі від близько 20 до 120°C протягом від близько 30 хвилин до 24 годин, щоб отримати вінілпіримідин 1-D. Вінілпіримідин 1-D обробляють оксихлоридом фосфору в кількості від близько двох до 20 еквівалентів і третинною органічною основою в кількості від близько двох до п'яти еквівалентів, переважно діетиланіліном, при температурі від близько 0 до 200°C протягом від близько 30 хвилин до 24 годин, щоб отримати дихлорпіримідин 1-E. Дихлорпіримідин 1-E у відповідному розчиннику, такому як, але без обмеження вказаним, тетрагідрофуран, обробляють третинною органічною основою в кількості від близько одного до 10 еквівалентів, такою як, але без обмеження вказаним, триетиламін, і приблизно одним еквівалентом амінопіразолу 1-F при температурі від близько 0 до 65°C протягом від близько 30 хвилин до 24 годин, щоб отримати амінопіримідин 1-G. Після цього 1-G у відповідному розчиннику, такому як, але без обмеження вказаним, тетрагідрофуран, обробляють третинною органічною основою в кількості від близько одного до 10 еквівалентів, такою як, але без обмеження вказаним, триетиламін, і первинним або вторинним аміном 1-H в кількості від близько одного до п'яти еквівалентів при температурі від близько 0 до 65°C протягом від близько 30 хвилин до 24 годин, щоб отримати діамінопіримідин 1-J. Діамінопіримідини 1-J розчиняють у відповідному розчиннику, такому як, але без обмеження вказаним, метанол, і додають до приблизно двох - 10 еквівалентів відповідного хімічного відновника, такого як, але без обмеження вказаним, хло-

риду олова (II) або хлориду титану (II) в розбавленій хлороводневій кислоті, при температурі від близько 0 до 65°C протягом від близько 30 хвилин до 24 годин, щоб отримати триамінопіримідин 1-K.

В іншому аспекті даного винаходу переважні варіанти сполук формули 2-F отримують, як показано на схемі 2, де змінні замісники є такими, як описано вище, і приклади яких вказані в таблиці 1. Розчин від близько одного до п'яти еквівалентів амінопіразолу 2-B у відповідному розчиннику, такому як, але без обмеження вказаним, діоксан, додають до розчину дихлорпіримідину 2-A і приблизно одного - 10 еквівалентів відповідної органічної основи, переважно 2,6-лутидину, у відповідному розчиннику, такому як, але без обмеження вказаним, діоксан, при від близько 0 до 60°C протягом від близько 15 хвилин до 24 годин, щоб отримати хлорпіримідин 2-C. Суміш хлорпіримідину 2-C, від близько одного до п'яти еквівалентів неорганічної основи, такої як, але без обмеження вказаним, карбонат натрію, калію або цезію, від близько одного до п'яти еквівалентів необов'язково заміщеної цис- або транс-арил- або гетероарил-вінілборонової кислоти 2-D, від близько 0,01 до 1 еквівалента паладієвого каталізатора, такого як, але без обмеження вказаним, тетракіс(трифенілфосфін)-паладій у відповідному розчиннику, такому як, але без обмеження вказаним, толуол або тетрагідрофуран, при від близько 20 до 150°C протягом від близько 30 хвилин до 24 годин дає вінілпіримідин 2-E. Розчин вінілпіримідину 2-E у відповідному розчиннику, такому як, але без обмеження вказаним, диметилсульфоксид, оцтова кислота або ацетонітрил, обробляють приблизно двома - 20 еквівалентами хімічного відновника, такого як, але без обмеження вказаним, цинковий пил і форміат амонію, хлорид олова (II) або хлорид титану (III), щоб отримати амінопіримідин 2-F. Амінопіримідин 2-F буде або цис або транс в залежності від цис або транс ізомеру, відповідно, арил- або гетероарил-вінілборонової кислоти, що використовується в реакційній послідовності.

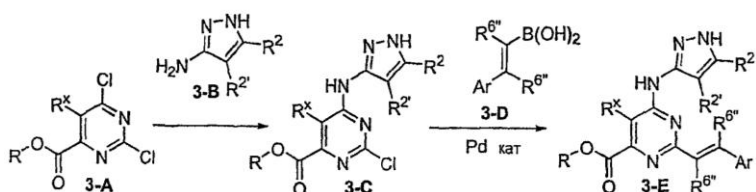
Схема 2



В іншому аспекті даного винаходу переважні варіанти 2-Н отримують, як показано на схемі 2, відповідно до чого амінопіримідин 2-Ф обробляють приблизно одним - 100 еквівалентами спирту 2-Г одного або у відповідному розчиннику і приблизно 0,1-5 еквівалентами ізопропоксиду титану (IV) або ціаниду калію при температурі від близько 0 до 150°C протягом від близько однієї до 48 годин.

В іншому аспекті даного винаходу переважні варіанти 2-К отримують, як показано на схемі 2, у відповідності з якою амінопіримідин 2-Ф обробляють аміном 2-Д в кількості від близько одного до 20 еквівалентів у відповідному розчиннику, такому як, але без обмеження вказаним, дихлорметан, і триметилалюмінієм в кількості від близько одного до 20 еквівалентів при температурі від 0 до 30°C протягом від близько однієї до 48 годин.

Схема 3

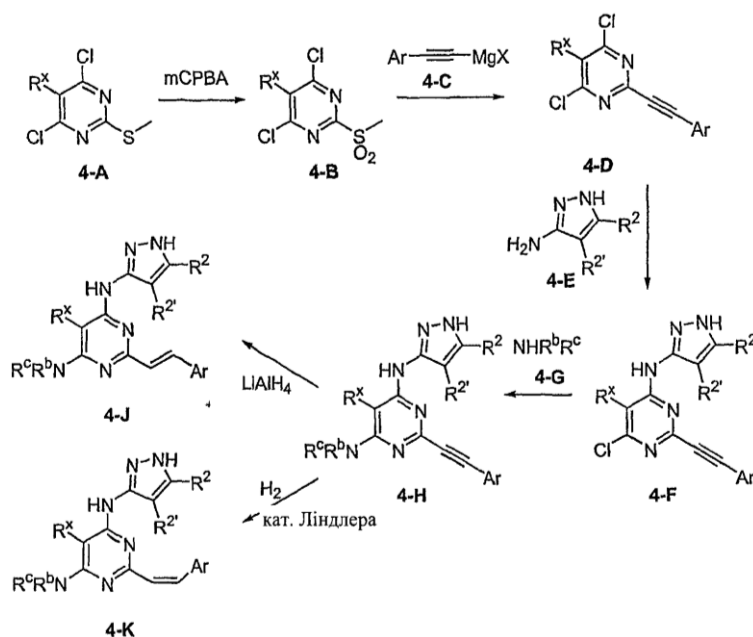


В іншому аспекті даного винаходу переважні варіанти сполук формули 3-Е отримують, як показано на схемі 3, де змінні замісники є такими, як описано вище. Розчин від близько одного до п'яти еквівалентів амінопіразолу 3-В у відповідному розчиннику, такому як, але без обмеження вказаним, діоксан, додають до розчину хлорпіримідину 3-А і від близько одного до 10 еквівалентів відповідної органічної основи, переважно 2,6-лутидину, у відповідному розчиннику, такому як, але без обмеження вказаним, діоксан, при температурі від близько 0 до 60°C протягом від близько 15 хвилин до 24 годин, щоб отримати хлорпіримідин 3-С. Суміш хлорпіримідину 3-С, від близько одного до п'яти еквівалентів неорганічної

основи, такої як, але без обмеження вказаним, карбонат натрію, калію або цезію, від близько одного до п'яти еквівалентів необов'язково заміщеної цис- або транс-арил- або гетероарил-вінілборонової кислоти 3-Д, від близько 0,01 до 1 еквівалента палладієвого каталізатора, такого як, але без обмеження вказаним, тетракіс(трифенілфосфін)палладій у відповідному розчиннику, такому як, але без обмеження вказаним, толуол або тетрагідрофуран, при температурі від близько 20 до 150°C протягом від близько 30 хвилин до 24 годин дає вінілпіримідин 3-Е. Вінілпіримідин 3-Е буде або цис, або транс в залежності від цис або транс ізомеру, відповідно, арил- або гетероарил-

вінілборонової кислоти, що використовується в реакції.

Схема 4



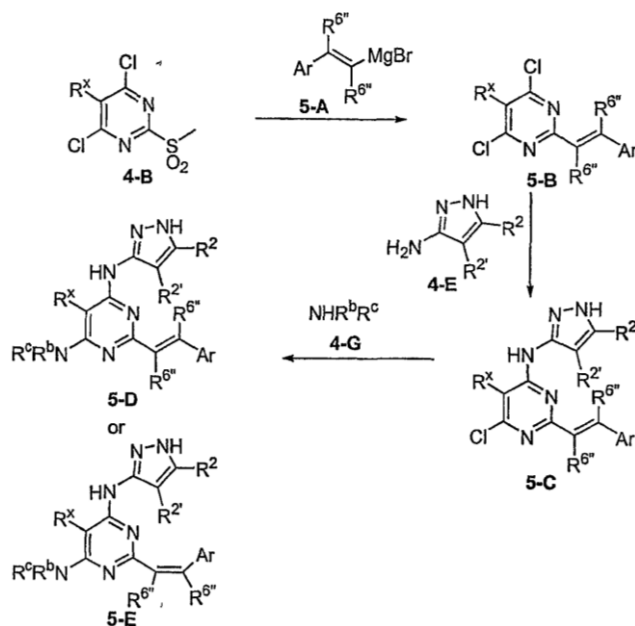
В іншому аспекті даного винаходу переважні варіанти 4-H отримують, як показано на схемі 4, де змінні замісники є такими, як описано вище і приклади показані в таблиці 1. Тіометилпіримідин 4-A у відповідному розчиннику, такому як, але без обмеження вказаним, дихлорметан, обробляють приблизно двома - 10 еквівалентами окислювача такого як, але без обмеження вказаним, 3-хлорбензоїлпероксид (mCPBA), при температурі від близько 0 до 30°C протягом від близько 30 хвилин до 24 годин, щоб отримати сульфонілпіримідин 4-B. Сульфонілпіримідин 4-B у відповідному розчиннику, такому як, але без обмеження вказаним, тетрагідрофуран, обробляють галогенідом не обов'язково заміщеного арил або гетероарил-ацетиленілмагнію 4-C в кількості від близько одного до п'яти еквівалентів при температурі від близько -50 до 30°C протягом від близько однієї до 24 годин, щоб отримати пропаргілпіримідин 4-D. Пропаргілпіримідин 4-D у прийнятному розчиннику, такому як, але без обмеження вказаним, диметилацетамід, обробляють амінопіразолом 4-E в кількості від близько одного до двох еквівалентів, йодидом натрію в кількості від одного до п'яти еквівалентів і третинною органічною основою в кількості від близько одного до п'яти еквівалентів, таким як, але без обмеження вказаним, ді-ізопропілетиламін, при температурі від близько 0 до 140°C протягом від близько однієї до 24 годин, щоб отримати монохлорпіримідин 4-F. Монохлорпіримідин 4-F у відповідному розчин-

нику, такому як, але без обмеження вказаним, діоксан, обробляють первинним або вторинним аміном 4-G в кількості від одного для п'яти еквівалентів, 4-диметиламінопіридином в кількості від близько 0,01 до одного еквівалента і третинною органічною основою в кількості від близько одного до п'яти еквівалентів, такою як, але без обмеження вказаним, ді-ізопропілетиламін, при температурі від близько 20 до 110°C протягом від близько однієї до 24 годин, щоб отримати амінопіримідин 4-H.

В іншому аспекті даного винаходу переважні варіанти 4-J отримують, як показано на схемі 4, де амінопіримідин 4-H у прийнятному розчиннику, такому як, але без обмеження вказаним, тетрагідрофуран, обробляють змішаним гідридом літію-алюмінію в кількості від близько 0,8 до 1,1 еквівалента при температурі від близько -10 до 30°C протягом від близько однієї до 24 годин, щоб отримати транс-стирилпіримідин 4-J.

В іншому аспекті даного винаходу переважні варіанти 4-K отримують, як показано на схемі 4, де амінопіримідин 4-H у відповідному розчиннику, такому як, але без обмеження вказаним, етилацетат або метанол, обробляють каталізатором Ліндлера в кількості від близько 0,1 до 1 еквівалента по масі, хіноліном в кількості від близько 0,1 до 2 еквівалентів по масі і газоподібним воднем приблизно при одній атмосфері, щоб отримати цис-стирилпіримідин 4-K.

Схема 5



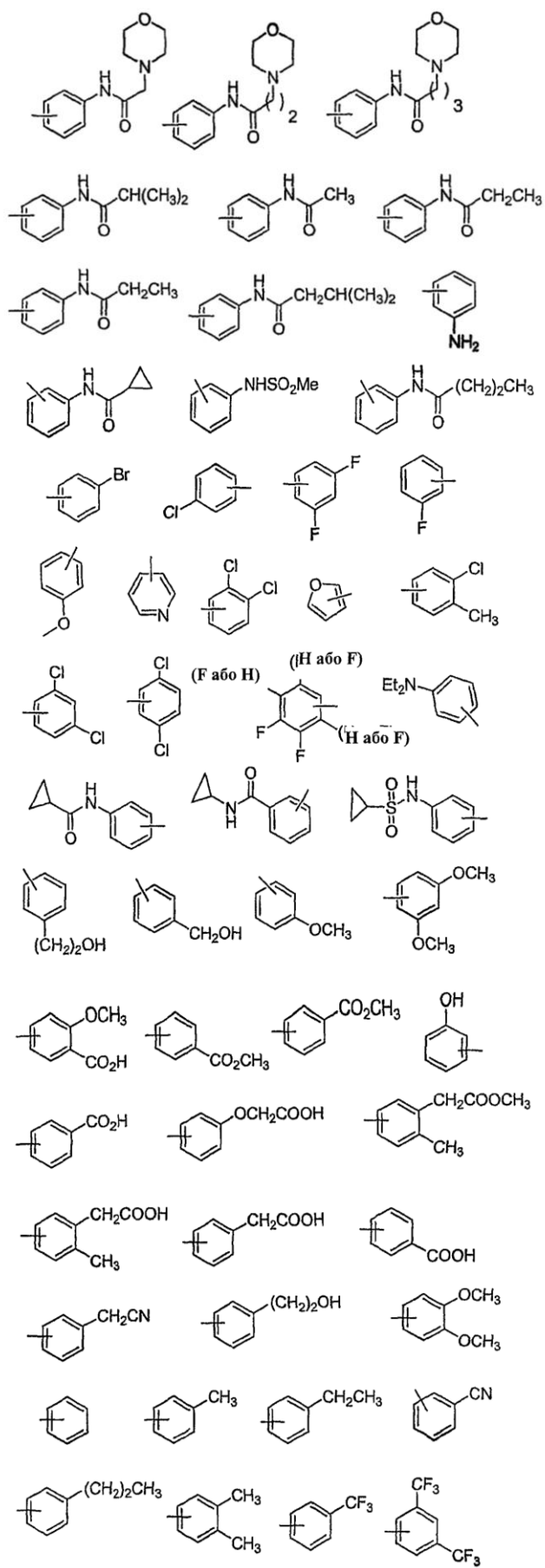
В іншому аспекті даного винаходу переважні варіанти 5-D і 5-E отримують, як показано на схемі 5, де змінні замісники є такими, як описано вище, і приклади яких показані в таблиці 1. Сульфонілпіримідин 4-B у відповідному розчиннику, такому як, але без обмеження вказаним, тетрагідрофуран, обробляють галогенідом 5-A необов'язково заміщеного цис- або транс-2-арил- або гетероарил-вініл магнію в кількості від близько одного до двох еквівалентів при температурі від близько -50 до 30°C протягом від близько 30 хвилин до 24 годин, щоб отримати дихлорпіримідин 5-B. Дихлорпіримідин 5-B у відповідному розчиннику, такому як, але без обмеження вказаним, диметилацетамід, обробляють амінопіразолом 4-E в кількості від близько одного до двох еквівалентів, йодидом натрію в кількості від близько одного до п'яти еквівалентів і третинною органічною основою в кількості від близько одного до п'яти еквівалентів, такою як, але без обмеження вказаним, ді-ізопропілетиламін, при близько 20 до 140°C протягом від близько однієї до 24 годин,

щоб отримати монохлорпіримідин 5-C. Монохлорпіримідин 5-C у відповідному розчиннику, такому як, але без обмеження вказаним, діоксан, обробляють первинним або вторинним аміном 4-G в кількості від близько одного до п'яти еквівалентів, 4-диметиламінопіридином в кількості від 0,05 до 1 еквівалента і третинною органічною основою в кількості від близько одного до п'яти еквівалентів, такою як, але без обмеження вказаним, ді-ізопропілетиламін, при температурі від близько 20 до 110°C протягом від близько однієї до 72 годин, щоб отримати або стирилпіримідин 5-D або 5-E в залежності від того, чи є галогенід вінілмагнію 5-A, що використовується в реакційній послідовності, транс- або цис-ізомером, відповідно.

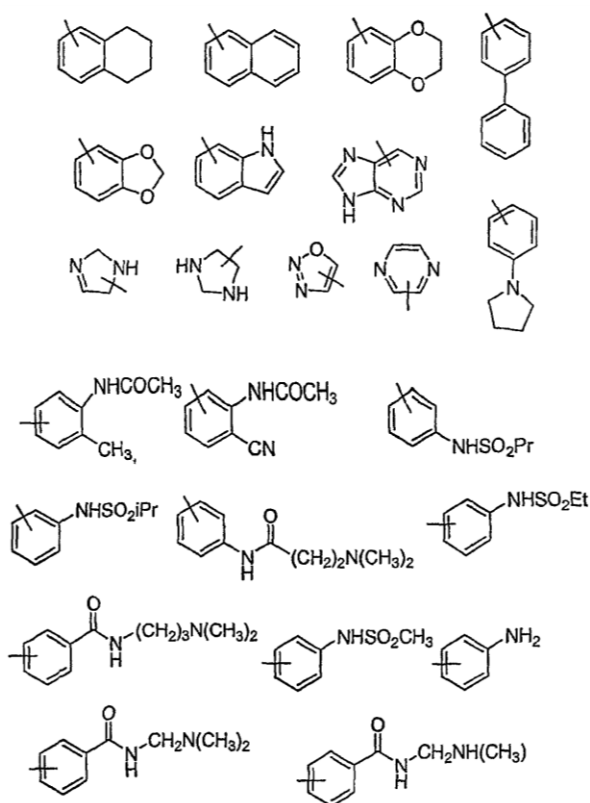
Схема 6

В іншому аспекті даного винаходу переважні варіанти 6-G отримують, як показано на схемі 6, де змінні замісники є такими, як описано вище, і приклади яких показані на супровідних фігурах. Вибрані приклади 6-G показані в таблиці 1.

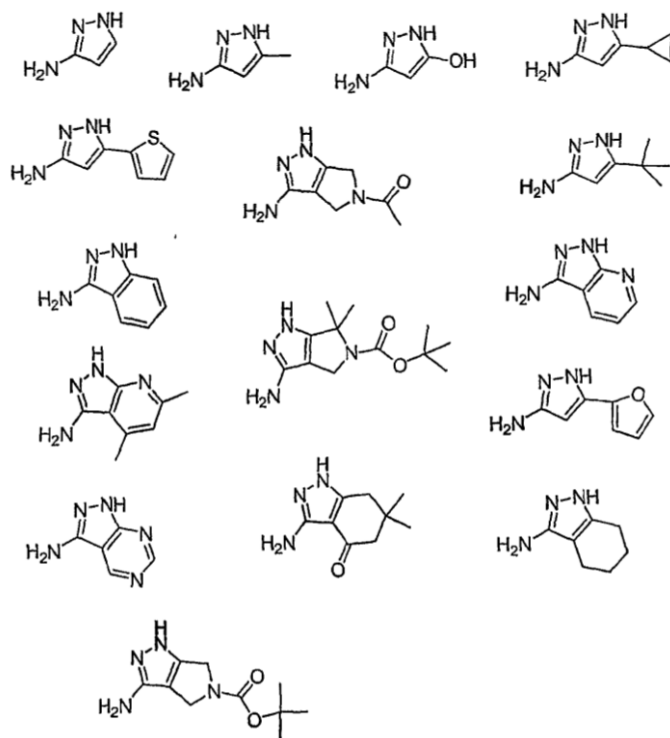








Необов'язково заміщений або такий, що має конденсоване кільце "амінопіразол Pz-NH<sub>2</sub>" на схемі 6 може бути, наприклад, вибраний з наступних структур:



Продукт 6-G зі схеми 6 може бути отриманий підбором нітрилу з Ar-замісником, описаним вище або вибраним з прикладів, показаних вище. Ці нітрили комерційно доступні або можуть бути

отримані реакціями, відомими фахівцям в цій галузі, включаючи, наприклад, перетворення відповідного альдегіду в акрилонітрил шляхом, наприклад, але без обмеження вказаним, реакції

Віттига або споріднених реакцій, таких як реакція алкенізації Петерсона. Як правило, бажаний продукт можна отримати відбором відповідного  $Pz-NH_2$ , що вибирається, наприклад, на основі описів вище або що вибирається з показаних вище прикладів  $Pz-NH_2$ , і відбором  $R-X-H$ , що вибирається, наприклад, на основі описів вище або вибирається з показаних вище прикладів  $R-X-H$ . Приклади деяких можливих продуктів вказані в таблиці 1. Даний винахід також включає молекули 6-G, для яких реагенти для обох реакцій поєднання, показаних на схемі 6, вибирають з  $Pz-NH_2$ .

Нітрил 6-A  $Ar-CR^6=CR^6-CN$  або  $Ar-CC-CN$  розчиняють звичайно в 1-100 об'ємах розчинника, наприклад, суміші безводного толуолу і абсолютного етанолу. Розчин охолоджують звичайно до температури між  $0^\circ C$  і  $-70^\circ C$  і сухий газоподібний  $HCl$  барботують протягом проміжку часу між 1 і 24 годинами, після чого реакційну суміш закривають і перемішують протягом 1-72 годин при температурі звичайно між  $-20^\circ C$  і кімнатною температурою. Обробка реакційної суміші дає О-етилімідат 6-B або алкініловий аналог, який може бути ізолюваний у вигляді солі з  $HCl$ . 6-B або алкініловий аналог розчиняють в розчиннику, наприклад, що включає, але без обмеження вказаним, етанол, і охолоджують звичайно до температури між кімнатною температурою і  $20^\circ C$  і додають розчин сухого аміаку в спирт, наприклад, метанолі або етанолі або в суміші. Розчин сухого аміаку може бути придбаний комерційно або свіжо приготований барботуванням газоподібного аміаку через відповідний розчинник. Суміш перемішують при температурі, як правило, між  $0^\circ C$  і  $50^\circ C$  звичайно протягом проміжку часу між 1 і 24 годинами. Суміш обробляють, щоб отримати 6-C або алкініловий аналог.

6-C або алкініловий аналог розчиняють в 1-10 еквівалентах по масі розчинника, що включає, але без обмеження вказаним, метанол. Похідне малонового складного ефіру, включаючи, але без обмеження вказаним, диметилмалонат, (як правило 0,75 до 5 молярних еквівалентів) додають до розчину звичайно при температурі між  $0^\circ C$  і  $50^\circ C$ . Суміш охолоджують звичайно до  $-20^\circ C$  до кімнатної температури, і основу, наприклад, включаючи, але без обмеження вказаним,  $NaOCH_3$  (звичайно від 2 до 10 еквівалентів) додають повільно протягом, як правило, 1-120 хвилин. Отриманий в результаті розчин нагрівають до температури, що відповідає вибраному розчиннику, і нагрівають або кип'ятять з поверненням флегми, як правило, від 1 до 24 годин. Завершальна обробка дає 6-D або алкініловий аналог.

6-D або алкініловий аналог повільно додають порціями до надлишку реагенту хлорування, що включає, але без обмеження вказаним,  $POCl_3$ . Фахівець в цій галузі може необов'язково використати агент хлорування, наприклад  $POCl_3$ , як розчинник, а також як реагент, або може використати агент хлорування як реагент, і необов'язково розчинник може бути вибраний, наприклад, що включає, але без обмеження вказаним, ацетонітрил. Фахівець в цій галузі може використати основу, включаючи, наприклад, але без обмеження,

основу Хюніга (діізопропілетиламін) або інші амонієві основи для підвищення ефективності реакції. Суміш перемішують, як правило, протягом 1-24 годин звичайно при температурі між  $75^\circ C$  і  $130^\circ C$ . Реакційну суміш остаточно обробляють і очищають, отримуючи 6-E або алкініловий аналог.

6-E або алкініловий аналог потім зв'язують з бажаними замісниками. Як показано на схемі, якщо вибраними замісниками є, наприклад,  $Pz-NH_2$  і  $R-X-H$ , вибрані з вказаних на супроводжувальних фігурах, тоді або  $Pz-NH_2$  може бути зв'язаний першим з подальшою процедурою  $R-X-H$  через 6-F або  $R-X-H$  може бути зв'язаний першим з подальшою процедурою  $Pz-NH_2$  через 6-H. Якщо бажаний продукт має два замісники, вибрані з  $Pz-NH_2$ , використовують відповідні умови реакції, які описані нижче.

Щоб зв'язати  $Pz-NH_2$ , до розчину 6-E або 6-H або алкінілового аналога в розчиннику, що включає, наприклад, але без обмеження вказаним, безводний DMA (звичайно від 1 до 100 еквівалентів) додають звичайно 0,5-5 еквівалентів амінопіразолу, який може бути вибраний з описаних в даному винаході, і необов'язково реагент, що включає, наприклад,  $NaI$  або каталізатор, і також необов'язково основу, включаючи, але без обмеження вказаним, DIPEA. Суміш перемішують при температурі як правило від  $50^\circ C$  до  $90^\circ C$  звичайно між 2 і 36 годинами. Остаточна обробка і очищення дають 6-F або 6-G, відповідно, або алкініловий аналог.

Щоб зв'язати  $R-X-H$ , 6-E або 6-F або алкініловий аналог розчиняють в бажаному  $R-X-H$  і нагрівають при температурі між, як правило,  $50^\circ C$  і  $110^\circ C$  протягом звичайно від 0,25 до 12 годин. Необов'язково розчинник, який може бути вибраним, включаючи, але без обмеження вказаним, безводний DMA, і також необов'язково основу, включаючи, але без обмеження вказаним, DIPEA або TEA, і також необов'язково реагент, включаючи, але без обмеження вказаним,  $NaI$ , або каталізатор можуть бути використані для полегшення реакції. Остаточна обробка і очищення дають цільову сполуку 6-H або 6-G, відповідно, або алкініловий аналог.

Способи зв'язування альтернативні тим, які показані на схемі 6, можуть бути використані для підвищення ефективності або селективності реакції для конкретних  $RXH$ , наприклад додавання основи, включаючи, але без обмеження вказаним, TEA або DIPEA, і також, наприклад, заміщення одного або обох атомів хлору йодом або бромом, і також, наприклад, застосування каталізаторів, включаючи, але без обмеження вказаним, каталізатори на основі важких металів, такі як комплекси паладію або  $Cu(I)$ . Ці підходи добре відомі фахівцям в цій галузі і описані, наприклад, в таких публікаціях, як Gomtsyan et al. (J. Med. Chem. 2002 45, 3639) і патент США 5453414, які залучені до цього посиланням у всій їх повноті. Додаткові модифікації можуть бути досягнуті застосуванням реакцій поєднання, включаючи, але без обмеження вказаним, реакції Suzuki, Stille, Grignard і Buchwald, які відомі фахівцям в цій га-

лузі. Необов'язково, відповідні захисні групи можуть бути додані і видалені, щоб полегшити реакцію, як це відомо фахівцям в цій галузі. Приклади реакцій поєднання можна знайти в літературі, включаючи "Strategic Applications of Named reaction in Organic Synthesis" (L. Kurti and B. Czako, Elsevier Academic Press, New York, NY, 2005). Приклади захисних груп можуть бути знайдені в літературі, включаючи "Protective

Groups in Organic Synthesis - Third Edition" (T.W. Greene, P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience, New York, NY, 1999).

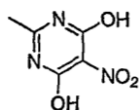
Даний винахід буде більш зрозумілим із зверненням до наступних прикладів, які наведені для пояснення і не призначаються для обмеження даного винаходу.

Приклади

Наступні скорочення використані в прикладах

ATP	аденозин трифосфат
Brij-35	простий додециловий ефір поліоксіетиленгліколю
°C	градуси Цельсія
DMEM	модифіковане за способом Дульбекко середовище Ігла
DMSO	диметилсульфоксид
DTT	дитіотреїтол
g	грам
HEPES	4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-етансульфонова кислота
hplc	рідинна хроматографія високого розрізнення
IC <sub>50</sub> value	концентрація інгібітора, яка викликає 50% зменшення вимірної активності
mg	міліграм
mL	мілілітр
mmol	мілімоль
MS	мас-спектр
m/z	відношення маси до заряду
Pz	необов'язково модифікована або заміщена або конденсована піразолова кільцева система
R <sub>f</sub>	відношення до фронту (відношення відстані, пройденої речовиною, до відстані, пройденої розчинником)
SRB	сульфородамін-В
TCA	трихлороцтова кислота
THF	тетрагідрофуран
tic	тонкошарова хроматографія
br	широкий
s	синглет
d	дублет
t	триплет
q	квартет
dd	дублет дублетів
J	константа взаємодії

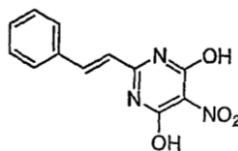
Приклад 1



2-метил-5-нітропіримідин-4,6-діол

Порошкоподібний 4,6-дигідрокси-2-метилпіримідин (9 г, 71 ммоль) розчиняють в трифтороцтовій кислоті (54 мл). Реакційну суміш охолоджують у воді з льодом, і додають по краплях азотну кислоту (4,3 мл) протягом 30 хвилин. Під час додавання внутрішню температуру підтримують нижче за 15°C. Після додавання охолодження припиняють і реакційну суміш перемішують протягом ночі. Додають воду (50 мл) до реакційної суміші і отриману в результаті тверду речовину фільтрують і сушать у вакуумі, отримуючи 2-метил-5-нітропіримідин-4,6-діол (5,8 г). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,97 (ушир., 2H), 2,32 (с, 3H). МС (m/z) 172 (M+1).

Приклад 2

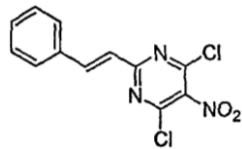


5-нітро-2-[(E)-2-фенілвініл]піримідин-4,6-діол

Суміш 2-метил-5-нітропіримідин-4,6-діолу (4,7 г, 27,5 ммоль) і бензальдегіду (42 мл, 414 ммоль) обробляють піперидином (21,3 мл, 215,3 ммоль). Реакційну суміш нагрівають до 90°C протягом 2 год. Температуру потім підвищують до 120°C протягом 30 хв. Після охолодження реакційної суміші до температури навколишнього середовища послідовно додають метанол (10 мл) і простий діетиловий ефір (200 мл). Отриману в результаті тверду речовину збирають фільтруванням і промивають 5% водною хлороводною кислотою, отримуючи 5-нітро-2-[(E)-2-

фенілвініл]піримідин-4,6-діол (4,5 г).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,15 (д, 1H,  $J=16,4$  Гц), 7,15 (м, 2H), 7,54 (м, 3H), 6,81 (д, 1H,  $J=16,4$  Гц). МС (м/з) 260 (M+1).

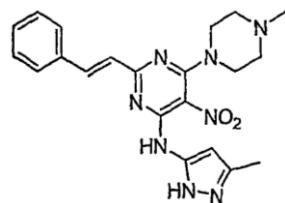
#### Приклад 3



4,6-дихлор-5-нітро-2-[(E)-2-фенілвініл]піримідин

5-Нітро-2-[(E)-2-фенілвініл]піримідин-4,6-діол (2,4 г, 9,63 ммоль) обробляють оксихлоридом фосфору (10 мл, 106,6 ммоль) з подальшим додаванням по краплях діетиламіну (4 мл, 25,1 ммоль; при цьому спостерігається невелике виділення тепла під час додавання). Реакційну суміш повільно нагрівають при  $200^\circ\text{C}$ . Через 1,5 години, реакційну суміш охолоджують, потім виливають в льодяну крихту з перемішуванням. Отриману в результаті тверду речовину збирають фільтруванням і сушать, отримуючи 4,6-дихлор-5-нітро-2-[(E)-2-фенілвініл]піримідин (1,6 г).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,15 (д, 1H,  $J=16,4$  Гц), 7,89 (м, 2H), 7,47 (м, 3H), 7,37 (д, 1H,  $J=16,4$  Гц). МС (м/з) 296 (M+1).

#### Приклад 4



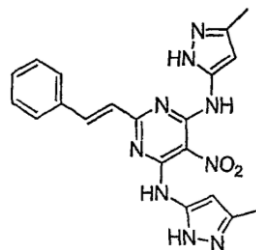
6-(4-метилпіперазин-1-іл)-N-(3-метил-1H-піразол-5-іл)-5-нітро-2-[(E)-2-фенілвініл]піримідин-4-амін

До розчину 4,6-дихлор-5-нітро-2-[(E)-2-фенілвініл]піримідину (200 мг, 0,676 ммоль) в THF (5 мл) додають триетиламін (204 мг, 2,03 ммоль) і реакційну суміш перемішують протягом 15 хвилин. 3-Аміно-5-метил-піразол (66 мг, 0,68 ммоль) в THF (3 мл) додають по краплях в реакційну суміш. Через 1 годину, N-метилпіперазин (74 мг, 0,74 ммоль) в THF (3 мл) додають до реакційної суміші по краплях. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі 1 годину з подальшим додаванням води (10 мл). Після перемішування протягом 15 хвилин додають етилацетат (50 мл). Органічний шар відділяють, сушать і розчинник випарюють при зниженому тиску. Залишок розтирають з хлороформом і гексаном, отримуючи 6-(4-метилпіперазин-1-іл)-N-(3-метил-1H-піразол-5-іл)-5-нітро-2-[(E)-2-фенілвініл]піримідин-4-амін (80 мг).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12,35 (ушир., 1H), 10,52 (ушир., 1H), 7,95 (д, 1H,  $J=16$  Гц), 7,83 (д, 2H,  $J=6,8$  Гц), 7,5 (м, 3H), 7,11 (д, 1H,  $J=16$  Гц), 6,8 (с, 1H), 3,65

(ушир., 4H), 2,5 (ушир., 4H), 2,36 (с, 3H), 2,29 (с, 3H). МС (м/з) 421 (M+1).

Приклади 5-9 готують таким же чином як приклад 4 шляхом заміщення N-метилпіперазину відповідним аміном.

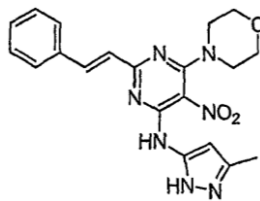
#### Приклад 5



N,N'-біс(3-метил-1H-піразол-5-іл)-5-нітро-2-[(E)-2-фенілвініл]піримідин-4,6-діамін

Шляхом заміни N-метилпіперазину 3-аміно-5-метилпіразолом отримують N,N'-біс(3-метил-1H-піразол-5-іл)-5-нітро-2-[(E)-2-фенілвініл]піримідин-4,6-діамін з виходом 44%.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12,41 (ушир., 2H), 11,35 (ушир., 2H), 7,92 (д, 1H,  $J=16$  Гц), 7,79 (д, 1H,  $J=6,8$  Гц), 7,76 (м, 3H), 7,16 (д, 1H,  $J=16$  Гц), 6,80 (с, 2H), 2,31 (с, 6H), МС (м/з) 418 (M+1).

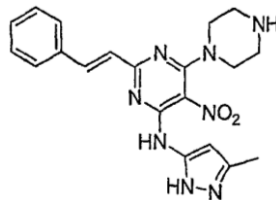
#### Приклад 6



N-(3-метил-1H-піразол-5-іл)-5-нітро-6-(морфолін-4-іл)-2-[(E)-2-фенілвініл] піримідин-4-амін

Шляхом заміни N-метилпіперазину морфоліном отримують N-(3-метил-1H-піразол-5-іл)-6-(морфолін-4-іл)-5-нітро-2-[(E)-2-фенілвініл]піримідин-4-амін з виходом 15% після препаративної hplc.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,56 (ушир., 1H), 7,88 (д, 1H,  $J=16$  Гц), 7,65 (д, 2H,  $J=6,8$  Гц), 7,40 (м, 3H), 7,06 (д, 1H,  $J=16$  Гц), 6,38 (с, 1H), 3,83 (м, 4H), 3,69 (м, 4H), 2,37 (с, 3H). МС (м/з) 408 (M+1).

#### Приклад 7

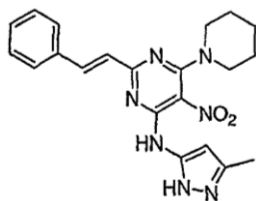


N-(3-метил-1H-піразол-5-іл)-5-нітро-6-(піперазин-1-іл)-2-[(E)-2-фенілвініл]піримідин-4-амін

Шляхом заміни N-метилпіперазину піперазином отримують N-(3-метил-1H-піразол-5-іл)-5-

нітро-6-(піперазин-1-іл)-2-[(E)-2-фенілвініл]піримідин-4-амін з виходом 17% після препаративної hplc.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,58 (ушир., 1H), 7,87 (д, 1H,  $J=16$  Гц), 7,62 (м, 2H), 7,38 (м, 3H), 6,96 (д, 1H,  $J=16$  Гц), 6,37 (с, 1H), 3,74 (м, 4H), 3,58 (м, 4H), 2,36 (с, 3H). МС ( $m/z$ ) 407 ( $M+1$ ).

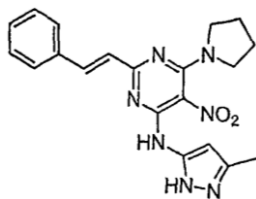
Приклад 8



N-(3-метил-1H-піразол-5-іл)-5-нітро-6-(піперидин-1-іл)-2-[(E)-2-фенілвініл]піримідин-4-амін

Шляхом заміни N-метилпіперазину піперидином отримують N-(3-метил-1H-піразол-5-іл)-5-нітро-6-(піперидин-1-іл)-2-[(E)-2-фенілвініл]піримідин-4-амін з виходом 16% після препаративної hplc.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,58 (ушир., 1H), 7,87 (д, 1H,  $J=16$  Гц), 7,62 (м, 2H), 7,38 (м, 3H), 6,95 (д, 1H,  $J=16$  Гц), 6,35 (с, 1H), 3,58 (м, 4H), 2,36 (с, 3H), 1,4-1,9 (м, 6H). МС ( $m/z$ ) 406 ( $M+1$ ).

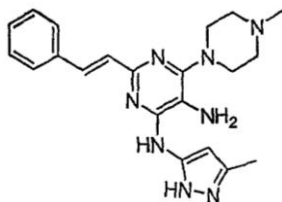
Приклад 9



N-(3-метил-1H-піразол-5-іл)-5-нітро-6-(піролідин-1-іл)-2-[(E)-2-фенілвініл]піримідин-4-амін

Шляхом заміни N-метилпіперазину піролідинном отримують N-(3-метил-1H-піразол-5-іл)-5-нітро-6-(піролідин-1-іл)-2-[(E)-2-фенілвініл]піримідин-4-амін з виходом 14% після препаративної хроматографії.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,5 (ушир., 1H), 7,9 (д, 1H,  $J=16$  Гц), 7,65 (м, 2H), 7,39 (м, 3H), 7,13 (д, 1H,  $J=16$  Гц), 6,29 (с, 1H), 2,5-3,5 (м, 4H), 2,37 (с, 3H), 2,02 (м, 4H). МС ( $m/z$ ) 392 ( $M+1$ ).

Приклад 10

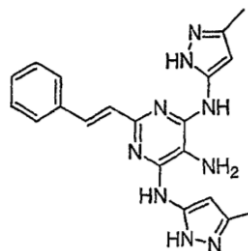


6-(4-метилпіперазин-1-іл)-N-(3-метил-1H-піразол-5-іл)-2-[(E)-2-фенілвініл]піримідин-4,5-діамін

Розчин дигідрату хлориду олова (II) (600 мг, 4,43 ммоль) в концентрованій хлороводневій кислоті (1 мл), 9,04 ммоль) охолоджують нижче за  $10^\circ\text{C}$ . Розчин 6-(4-метилпіперазин-1-іл)-N-(3-метил-1H-піразол-5-іл)-5-нітро-2-[(E)-2-фенілвініл]піримідин-4-аміну (приклад 4, 400 мг, 0,95 ммоль) в метанолі (20 мл) додають по краплях до реакційної суміші. Реакції дають можливість відбуватися при температурі навколишнього середовища і потім нагрівають до  $60^\circ\text{C}$  протягом 3 годин. Протікання реакції відстежують по TLC. Реакційну суміш зменшують до 1/3 вихідного об'єму у вакуумі. Залишок розбавляють етилацетатом (40 мл) і додають 1 н. NaOH (20 мл) до реакційної суміші. Органічний шар відділяють, сушать і розчинник випарюють при зниженому тиску. Залишок потім розтирають з етилацетатом і гексаном, отримуючи 6-(4-метилпіперазин-1-іл)-N-(3-метил-1H-піразол-5-іл)-2-[(E)-2-фенілвініл]піримідин-4,5-діамін як жовту тверду речовину (200 мг).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7,94 (ушир., 1H), 7,70 (д, 1H,  $J=16$  Гц), 7,59 (м, 2H), 7,38 (м, 2H), 7,29 (м, 1H), 7,05 (д, 1H,  $J=16$  Гц), 6,36 (ушир., 1H), 3,44 (ушир., 2H), 3,3 (ушир., 4H), 2,59 (ушир., 4H), 2,36 (с, 3H), 2,33 (с, 3H). МС ( $m/z$ ) 391 ( $M+1$ ).

Приклади 11-15 готують таким же чином як приклад 10 з відповідного вихідного матеріалу.

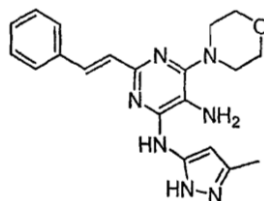
Приклад 11



N,N'-біс(3-метил-1H-піразол-5-іл)-2-[(E)-2-фенілвініл]піримідин-4,5,6-тріамін

Із сполуки прикладу 5, N,N'-біс(3-метил-1H-піразол-5-іл)-5-нітро-2-[(E)-2-фенілвініл]піримідин-4,6-діаміну, отримують N,N'-біс(3-метил-1H-піразол-5-іл)-2-[(E)-2-фенілвініл]піримідин-4,5,6-тріамін з виходом 43%.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,86 (ушир., 2H), 8,41 (ушир., 2H), 7,2-7,8 (м, 6H), 7,0-7,1 (ушир., 1H), 6,5 (ушир., 1H), 2,11 (с, 6H). МС ( $m/z$ ) 388 ( $M+1$ ).

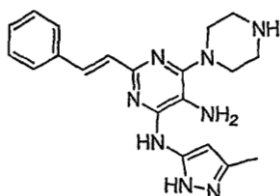
Приклад 12



N-(3-метил-1H-піразол-5-іл)-6-(морфолін-4-іл)-2-[(E)-2-фенілвініл]піримідин-4,5-діамін

Із сполуки прикладу 6, N(3-метил-1H-піразол-5-іл)-5-нітро-6-(морфолін-4-іл)-2-[(E)-2-фенілвініл]піримідин-4-аміну, отримують N-(3-метил-1H-піразол-5-іл)-6-(морфолін-4-іл)-2-[(E)-2-фенілвініл]піримідин-4,5-діамін з виходом 21% після препаративної hplc.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  11,35 (ушир., 1H), 7,58 (м, 2H), 7,42 (м, 4H), 6,74 (д, 1H,  $J=16$  Гц), 5,82 (с, 1H), 3,67 (м, 4H), 3,27 (м, 4H), 2,17 (с, 3H). МС (m/z) 378 (M+1).

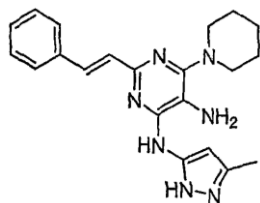
Приклад 13



N-(3-метил-1H-піразол-5-іл)-6-(піперазин-1-іл)-2-[(E)-2-фенілвініл]піримідин-4,5-діамін

Із сполуки прикладу 7, N-(3-метил-1H-піразол-5-іл)-5-нітро-6-(піперазин-1-іл)-2-[(E)-2-фенілвініл]піримідин-4-аміну, отримують N-(3-метил-1H-піразол-5-іл)-6-(піперазин-1-іл)-2-[(E)-2-фенілвініл]піримідин-4,5-діамін з виходом 17% після препаративної hplc.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  11,3 (ушир., 1H), 7,31-7,63 (м, 6H), 6,82 (д, 1H,  $J=16$  Гц), 5,85 (с, 1H), 3,28 (м, 4H), 2,22 (с, 3H), 1,65 (м, 4H). МС (m/z) 377 (M+1).

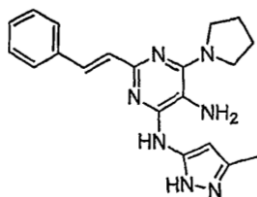
Приклад 14



N-(3-метил-1H-піразол-5-іл)-6-(піперидин-1-іл)-2-[(E)-2-фенілвініл]піримідин-4,5-діамін

Із сполуки прикладу 8, N-(3-метил-1H-піразол-5-іл)-5-нітро-6-(піперидин-1-іл)-2-[(E)-2-фенілвініл]піримідин-4-аміну, отримують N-(3-метил-1H-піразол-5-іл)-6-(піперидин-1-іл)-2-[(E)-2-фенілвініл]піримідин-4,5-діамін з виходом 18%.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,73 (д, 1H,  $J=16$  Гц), 7,62 (д, 2H,  $J=7,2$  Гц), 7,39 (т, 2H,  $J=7,2$  Гц), 7,32 (м, 1H), 7,09 (д, 1H,  $J=16$  Гц), 6,3 (с, 1H), 3,29 (ушир., 2H), 3,22 (ушир., 4H), 2,36 (с, 3H), 1,4-1,9 (м, 6H). МС (m/z) 376 (M+1).

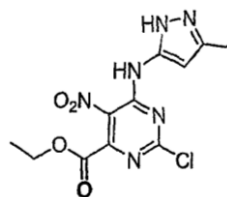
Приклад 15



N-(3-метил-1H-піразол-5-іл)-6-(піролідин-1-іл)-2-[(E)-2-фенілвініл]піримідин-4,5-діамін

Із сполуки прикладу 9, N-(3-метил-1H-піразол-5-іл)-5-нітро-6-(піролідин-1-іл)-2-[(E)-2-фенілвініл]піримідин-4-аміну, отримують N-(3-метил-1H-піразол-5-іл)-6-(піролідин-1-іл)-2-[(E)-2-фенілвініл]піримідин-4,5-діамін з виходом 20%.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,88 (ушир., 1H), 7,71 (д, 1H,  $J=16$  Гц), 7,59 (д, 2H,  $J=7,2$  Гц), 7,39 (т, 2H,  $J=7,2$  Гц), 7,29 (м, 1H), 7,00 (д, 1H,  $J=16$  Гц), 5,95 (с, 1H), 3,73 (м, 4H), 2,67 (ушир., 2H), 2,30 (с, 3H), 1,97 (м, 4H). МС (m/z) 362 (M+1).

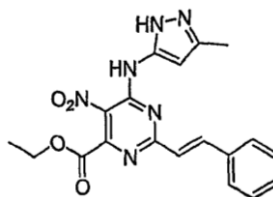
Приклад 16



етил 2-хлор-6-[(3-метил-1H-піразол-5-іл)аміно]-5-нітропіримідин-4-карбоксилат

До розчину комерційно доступного етил 2,6-дихлор-5-нітропіримідин-4-карбоксилату (Matrix Scientific, 1,00 г, 3,76 ммоль, 1,0 екв.) і 2,6-лутидину (0,65 мл, 5,60 ммоль, 1,5 екв.) в безводному 1,4-діоксані (5 мл) при кімнатній температурі додають по краплях розчин 5-метил-3-амінопіразолу (0,38 г, 3,95 ммоль, 1,05 екв.) в безводному 1,4-діоксані (5 мл). Розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хв., розбавляють етилацетатом (100 мл), промивають 1 н. хлороводневою кислотою (50 мл  $\times$  3) і насиченим розчином солі (50 мл  $\times$  1), сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрують до сухості, отримуючи світло-коричневу тверду речовину як приклад 16 (1,16 г, 95%);  $R_f$  0,55 (60% етилацетат/гексан); MS m/z 327, розраховано 327 ( $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClN}_6\text{O}_4 + \text{H}$ ).

Приклад 17

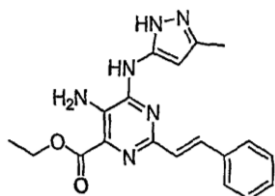


етил 6-[(3-метил-1H-піразол-5-іл)аміно]-5-нітро-2-[(E)-2-фенілвініл]піримідин-4-карбоксилат

У скляну посудину, що містить сполуку прикладу 16 (100 мг, 0,31 ммоль, 1,0 екв.), безводний карбонат калію (64 мг, 0,46 ммоль, 1,5 екв.), транс-2-фенілвінілборонову кислоту (69 мг, 0,46 ммоль, 1,5 екв.) і тетра-кис(трифенілфосфін)паладій(0) (18 мг, 0,015 ммоль, 0,05 екв.) додають безводний толуол (3 мл) в атмосфері азоту. Суспензію дегазують барботуванням її азотом протягом 2-3 хвилин. Суспензію потім нагрівають при енергійному перемішуванні при 70°C протягом 8 годин, охолоджують до кімнатної температури, розбавляють водою (50 мл) і екстрагують дихлорметаном (50 мл  $\times$  3). Об'єднані екстракти концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають на

флеш-колонці силікагелю сумішшю 0-50% етилацетат/гексан, отримуючи сполуку прикладу 17 у вигляді оранжевої твердої речовини (62 мг, 51%):  $R_f$  0,40 (60% етилацетат/гексан); MS  $m/z$  395, розраховано 395 ( $C_{19}H_{18}N_6O_4+H$ ).

Приклад 18

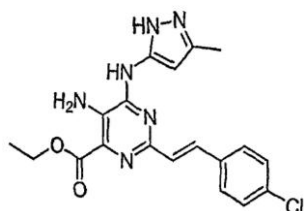


етил 5-аміно-6-[(3-метил-1H-піразол-5-іл)аміно]-2-[(E)-2-фенілвініл]піримідин-4-карбоксилат

До розчину сполуки прикладу 16 (0,40 г, 1,02 ммоль, 1 екв.) в диметилсульфоксиді (5 мл) і ацетонітрилі (20 мл) додають цинковий пил (0,66 г, 10,09 ммоль, 10 екв.) з подальшим додаванням формиату амонію (0,63 г, 10,00 ммоль, 10 екв.). Суспензію перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Тверду речовину відфільтровують шаром целюти і фільтрат концентрують при зниженому тиску, отримуючи сирий продукт, який очищають колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи 5% метанол в хлороформі, отримуючи сполуку прикладу 18 у вигляді жовтої твердої речовини (70 мг, 19%):  $R_f$  0,55 (10% метанол/дихлорметан);  $^1H$ -ЯМР (300 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  12,19 (ушир.с, 1H), 9,60 (ушир.с, 1H), 7,63 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H), 7,53 (д,  $J=15,9$  Гц, 1H), 7,35-7,45 (м, 2H), 7,26-7,34 (м, 1H), 7,07 (д,  $J=16,0$  Гц, 1H), 7,04 (ушир.с, 2H), 6,75 (с, 1H), 4,38 (кв,  $J=7,8$  Гц, 2H), 2,32 (с, 3H), 1,34 (т,  $J=7,8$  Гц, 3H); MS  $m/z$  365, розраховано 365 ( $C_{19}H_{20}N_6O_2+H$ ).

Приклади 19-23 отримують таким же чином як приклад 17, виходячи із сполуки прикладу 16, замінюючи відповідною вінілбороновою кислотою транс-2-фенілвінілборонову кислоту в синтетичній послідовності.

Приклад 19

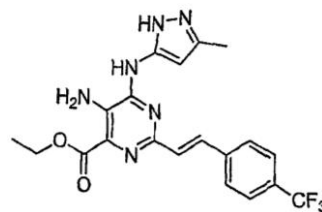


етил 5-аміно-2-[(E)-2-(4-хлорфеніл)вініл]-6-[(3-метил-1H-піразол-5-іл)аміно]піримідин-4-карбоксилат

Замінюючи транс-2-(4-хлорфеніл)вінілбороновою кислотою транс-2-фенілвінілборонову кислоту, отримують світло-жовту тверду речовину (14 мг).  $^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  12,12 (ушир.с, 1H), 9,52 (с, 1H), 7,69 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,49 (д,  $J=16,0$  Гц, 1H), 7,44 (д,  $J=8,3$  Гц, 2H), 7,09 (д,  $J=16,0$  Гц, 1H), 7,04 (с, 2H),

6,75 (с, 1H), 4,34 (кв,  $J=7,0$  Гц, 2H), 2,32 (с, 3H), 1,34 (т,  $J=7,0$  Гц, 3H); MS  $m/z$  399, розраховано 399 ( $C_{19}H_{19}ClN_6O_2+H$ ).

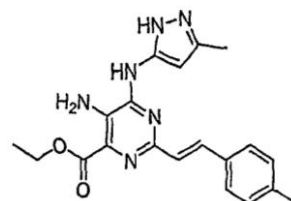
Приклад 20



етил 5-аміно-6-[(3-метил-1H-піразол-5-іл)аміно]-2-[(E)-2-[4-(трифторметил)феніл]вініл]піримідин-4-карбоксилат

Замінюючи транс-2-(4-(трифторметил)феніл)вінілбороновою кислотою транс-2-фенілвінілборонову кислоту, отримують світло-жовту тверду речовину (60 мг).  $^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  10,20 (ушир.с, 1H), 7,89 (д,  $J=8,0$  Гц, 2H), 7,77 (д,  $J=8,0$  Гц, 2H), 7,66 (д,  $J=16,0$  Гц, 1H), 7,41-7,37 (м, 3H), 6,76 (с, 1H), 4,40 (кв,  $J=6,9$  Гц, 2H), 2,34 (с, 3H), 1,37 (т,  $J=6,9$  Гц, 3H); MS  $m/z$  433, розраховано 433 ( $C_{20}H_{19}F_3N_6O_2+H$ ).

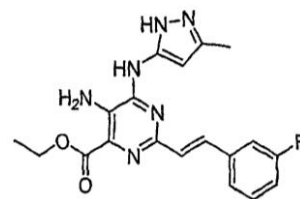
Приклад 21



етил 5-аміно-2-[(E)-2-(4-метилфеніл)вініл]-6-[(3-метил-1H-піразол-5-іл)аміно]піримідин-4-карбоксилат

Замінюючи транс-2-(4-метилфеніл)вінілбороновою кислотою транс-2-фенілвінілборонову кислоту, отримують світло-жовту тверду речовину (22 мг):  $^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  12,13 (ушир.с, 1H), 9,49 (с, 1H), 7,55-7,48 (м, 3H), 7,21 (д,  $J=7,9$  Гц, 2H), 7,02-7,00 (м, 3H), 6,78 (с, 1H), 4,34 (кв,  $J=7,1$  Гц, 2H), 2,33 (с, 6H), 1,34 (т,  $J=7,1$  Гц, 3H); MS  $m/z$  379, розраховано 379 ( $C_{20}H_{22}N_6O_2+H$ ).

Приклад 22

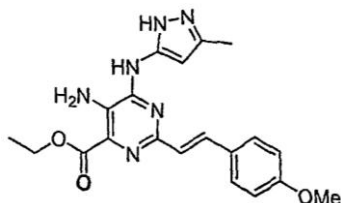


етил 5-аміно-2-[(E)-2-(3-фторфеніл)вініл]-6-[(3-метил-1H-піразол-5-іл)аміно]піримідин-4-карбоксилат

Замінюючи транс-2-(3-фторфеніл)вінілбороновою кислотою транс-2-

фенілвінілборонову кислоту, отримують світло-жовту тверду речовину (13 мг).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  12,11 (ушир.с, 1H), 9,51 (с, 1H), 7,56-7,38 (м, 4H), 7,14-7,04 (м, 4H), 6,76 (с, 1H), 4,33 (кв,  $J=7,1$  Гц, 2H), 2,31 (с, 3H), 1,32 (т,  $J=7,1$  Гц, 3H); МС  $m/z$  383, розраховано 383 ( $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{FN}_6\text{O}_2+\text{H}$ ).

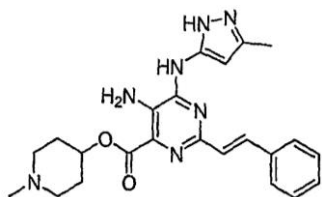
Приклад 23



етил 5-аміно-2-[(E)-2-(4-метоксифеніл)вініл]-6-[(3-метил-1H-піразол-5-іл)аміно]піримідин-4-карбоксилат

Замінюючи транс-2-(4-метоксифеніл)вінілборонову кислоту транс-2-фенілвінілборонову кислоту, отримують світло-жовту тверду речовину (76 мг).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  7,70 (д,  $J=15,7$  Гц, 1H), 7,59 (д,  $J=8,7$  Гц, 2H), 7,22 (д,  $J=15,7$  Гц, 1H), 7,02 (д,  $J=8,7$  Гц, 2H), 6,48 (ушир.с, 4H), 4,42 (кв,  $J=7,1$  Гц, 2H), 3,79 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 1,35 (т,  $J=7,1$  Гц, 3H); МС  $m/z$  395, розраховано 395 ( $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_3+\text{H}$ ).

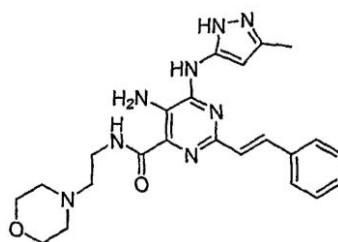
Приклад 24



1-метилпіперидин-4-іл 5-аміно-6-[(3-метил-1H-піразол-5-іл)аміно]-2-[(E)-2-фенілвініл]піримідин-4-карбоксилат

До суміші сполуки прикладу 18 (4,5 г, 12,3 ммоль, 1 екв.) і 4-гідрокси-N-метилпіперидину (40 мл) повільно додають ізопропоксид титану (1 мл). Реакційну суміш нагрівають до кипіння з поверненням флегми протягом ночі. Надлишок спирту відганяють і отриману в результаті тверду речовину очищують колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи 3% метанол в дихлорметані, отримуючи сполуку прикладу 24 у вигляді жовтої твердої речовини (1,55 г, 29%).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  12,11 (с, 1H), 9,49 (с, 1H), 7,64-7,62 (м, 2H), 7,53 (д,  $J=16,0$  Гц, 1H), 7,40-7,27 (м, 3H), 7,05-6,98 (м, 3H), 6,76 (с, 1H), 4,88 (м, 1H), 2,73-2,49 (м, 2H), 2,30 (с, 3H), 2,15 (м, 5H), 1,97-1,93 (м, 2H), 1,77-1,69 (м, 2H); МС  $m/z$  434, розраховано 434 ( $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_2+\text{H}$ ).

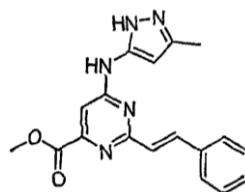
Приклад 25



N-(2-морфолін-4-ілетил)-5-аміно-6-[(3-метил-1H-піразол-5-іл)аміно]-2-[(E)-2-фенілвініл]піримідин-4-карбоксамід

До суміші сполуки прикладу 18 (2,5 г, 6,9 ммоль, 1 екв.) в сухому дихлорметані і 2-морфолін-4-ілетиламіну (1,8 г, 13,7 ммоль, 2 екв.) при  $0^\circ\text{C}$  додають триметилалюміній (28 мл, 54,8 ммоль, 8 екв.) по краплях протягом близько однієї години. Реакційну суміш доводять до кімнатної температури і перемішують протягом наступних 4 годин. Реакцію обережно гасять 1,5 н. хлороводневою кислотою (20 мл). Отриману в результаті тверду речовину збирають і очищують колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи 4% метанол в дихлорметані, отримуючи сполуку прикладу 25 у вигляді жовтої твердої речовини (1,1 г, 36%).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  12,08 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 7,64-7,60 (м, 3H), 7,42-7,39 (м, 2H), 7,30 (м, 1H), 7,14 (с, 2H), 7,02 (д,  $J=16,0$  Гц, 1H), 6,77 (с, 1H), 3,61-3,59 (м, 4H), 3,41-3,38 (м, 2H), 2,53-2,49 (м, 6H), 2,29 (с, 3H); МС  $m/z$  449, розраховано 449 ( $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_8\text{O}_2+\text{H}$ ).

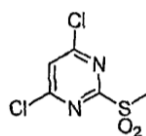
Приклад 26



метил 6-[(3-метил-1H-піразол-5-іл)аміно]-2-[(E)-2-фенілвініл]піримідин-4-карбоксилат

Замінюючи комерційно доступним метил 2,4-дихлорпіримідин-6-карбоксилатом етил 2,6-дихлор-5-нітропіримідин-4-карбоксилат в реакційній послідовності, що використовується для отримання сполуки прикладу 17, отримують сполуку прикладу 26 у вигляді світло-жовтої твердої речовини (30 мг):  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  10,30 (ушир.с, 1H), 7,85 (д,  $J=16,0$  Гц, 1H), 7,65-7,75 (м, 2H), 7,33-7,48 (м, 4H), 7,19 (д,  $J=16,0$  Гц, 1H), 6,40 (ушир.с, 1H), 3,89 (с, 3H), 2,27 (с, 3H); МС  $m/z$  336, розраховано 336 ( $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2+\text{H}$ ).

Приклад 27

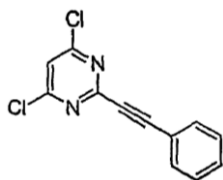


4,6-дихлор-2-(метилсульфоніл)піримідин



Комерційно доступний 4,6-дихлор-2-метилтіопіримідин (Aldrich, 21,0 г, 107,0 ммоль, 1 екв.) розчиняють в дихлорметані і охолоджують на бані з льодом. Пероксид 3-хлорбензоїлу (60,0 г, 77% мас, 268,0 ммоль, 2,5 екв.) додають малими порціями. Отриману в результаті білу суспензію перемішують при кімнатній температурі протягом 4 годин, промивають сумішшю 1 М тіосульфат натрію/насичений бікарбонат натрію (1:1, об./об., 200 мл × 3) і насиченим бікарбонатом натрію (100 мл × 3) і насиченим розчином солі (100 мл × 1). Органічний розчин сушать і концентрують при зниженому тиску. Після сушіння у високому вакуумі протягом ночі сполуку прикладу 27 отримують у вигляді білої твердої речовини (22,0 г, 91%).  $R_f$  0,20 (20% етилацетат/гексан); MS  $m/z$  227, розраховано 227 ( $C_5H_4Cl_2N_2O_2S+H$ ).

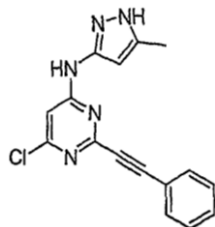
Приклад 28



4,6-дихлор-2-(фенілетиніл)піримідин

Сполуку прикладу 27 (4,54 г, 20,00 ммоль, 1 екв.) розчиняють в безводному тетрагідрофурані (50 мл) і охолоджують до 20°C. Бромід фенілацетиленілмагнію (22,00 мл, 1,0 М в тетрагідрофурані, 22,00 ммоль, 1,1 екв.) додають по краплях з енергійним перемішуванням. Розчин перемішують при температурі від 20°C до кімнатної температури протягом ночі, розбавляють етилацетатом (300 мл) і додають до 1 н. хлороводневої кислоти (200 мл). Суміш енергійно перемішують протягом 5 хвилин. Органічний шар збирають і водний шар екстрагують додатковим етилацетатом (100 мл × 2). Об'єднаний органічний розчин сушать над  $Na_2SO_4$ , концентрують при зниженому тиску і сушать у високому вакуумі протягом ночі, отримуючи сполуку прикладу 28 у вигляді не зовсім білої твердої речовини (5,00 г, кількісний):  $R_f$  0,75 (20% етилацетат/гексан); MS  $m/z$  249, розраховано 249 ( $C_{12}H_6N_2Cl_2+H$ ).

Приклад 29

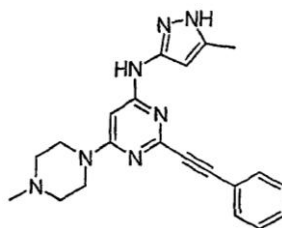


6-хлор-N-3-метил-1H-піразол-5-іл)-2-(фенілетиніл)піримідин-4-амін

Сполуку прикладу 28 (5,00 г, 20,00 ммоль, 1 екв.) розчиняють в безводному диметилацетаміді (20 мл). 5-Метил-2-амінопіразол (2,14 г, 22,00 ммоль, 1,1 екв.), йодид натрію (3,60 г, 24,00

ммоль, 1,2 екв.) і ді-ізопропілетиламін (4,18 мл, 24,00 ммоль, 1,2 екв.) додають. Розчин нагрівають при 90°C протягом ночі, охолоджують до кімнатної температури, розбавляють етилацетатом (200 мл), промивають насиченим розчином бікарбонату натрію (200 мл × 3), сушать і концентрують при зниженому тиску. Отриманий в результаті сирий продукт очищають флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш 0%-4% метанол/дихлорметан, отримуючи сполуку прикладу 29 у вигляді жовтої твердої речовини (5,51 г, 89%):  $R_f$  0,50 (5% метанол/дихлорметан);  $^1H$ -ЯМР (300 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  12,13 (ушир.с, 1H), 10,39 (с, 1H), 7,63 (д,  $J=7,5$  Гц, 2H), 7,740-7,60 (м, 4H), 5,95 (ушир.с, 1H), 2,22 (с, 3H); MS  $m/z$  310, розраховано 310 ( $C_{16}H_{12}ClN_5+H$ ).

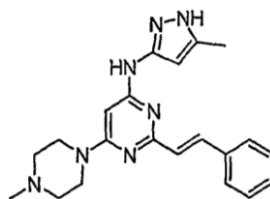
Приклад 30



6-(4-метилпіперазин-1-іл)-N-(3-метил-1H-піразол-5-іл)-2-(фенілетиніл)піримідин-4-амін

Сполуку прикладу 29 (2,80 г, 9,04 ммоль, 1 екв.) розчиняють в безводному 1,4-діоксані (10 мл). N-метилпіперазин (1,10 мл, 9,92 ммоль, 1,1 екв.), 4-диметиламінопіридин (0,055 г, 0,45 ммоль, 0,05 екв.) і ді-ізопропілетиламін (1,89 мл, 10,85 ммоль, 1,2 екв.) додають. Розчин перемішують при 100°C протягом 2 годин, охолоджують до кімнатної температури і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи 0%-10% метанол/дихлорметан, отримуючи сполуку прикладу 30 у вигляді світло-жовтої твердої речовини (3,00 г, 89%):  $R_f$  0,10 (5% метанол/дихлорметан);  $^1H$ -ЯМР (300 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  11,90 (ушир.с, 1H), 9,43 (с, 1H), 7,57 (д,  $J=7,5$  Гц, 2H), 7,40-7,50 (м, 3H), 6,80 (ушир.с, 1H), 5,82 (с, 1H), 3,51 (ушир.с, 4H), 2,43 (ушир.с, 4H), 2,27 (с, 3H), 2,18 (с, 3H); MS  $m/z$  374, розраховано 374 ( $C_{21}H_{23}N_7+H$ ).

Приклад 31



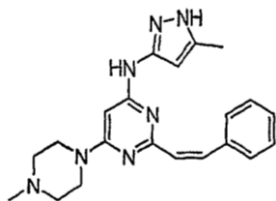
6-(4-метилпіперазин-1-іл)-N-(3-метил-1H-піразол-5-іл)-2-[(E)-2-фенілвініл]піримідин-4-амін

Сполуку прикладу 30 (2,54 г, 6,80 ммоль, 1 екв.) розчиняють в безводному тетрагідрофурані (50 мл), охолоджують на водяній бані з льодом. Змішаний гідрид літію-алюмінію (5,61 мл, 1,0 М в

тетрагідрофурані, 5,61 ммоль, 0,83 екв.) додають по краплях з енергійним перемішуванням. Розчин перемішують при температурі від 0°C до кімнатної температури протягом 12 годин. Реакційну суміш охолоджують до 0°C і повільно гасять метанолом (5 мл). Насичений розчин змішаного тартрату натрію-калію (500 мл) додають до реакційної суміші. Отриману в результаті суспензію енергійно перемішують при кімнатній температурі, поки не отримають прозорий розчин. Розчин потім екстрагують етилацетатом (100 мл × 5). Об'єднані екстракти сушать і концентрують при зниженому тиску. Флеш-хроматографія на силікагелі із сумішшю 0%-8% метанол/дихлорметан дає сполуку прикладу 31 у вигляді не зовсім білої твердої речовини (1,55 г, 61%);  $R_f$  0,30 (10% метанол/дихлорметан);  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11,80 (ушир.с, 1H), 9,08 (с, 1H), 7,72 (д,  $J=15,9$  Гц, 1H), 7,63 (д,  $J=7,2$  Гц, 2H), 7,28-7,45 (м, 3H), 6,92 (д,  $J=15,9$  Гц, 1H), 6,62 (ушир.с, 1H), 5,95 (с, 1H), 3,56 (ушир.с, 4H), 2,45 (ушир.с, 4H), 2,26 (с, 3H), 2,20 (с, 3H); МС  $m/z$  376, розраховано 376 ( $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_7+\text{H}$ ).

Приклад 31 здійснюють також по схемі 6, як описано нижче.

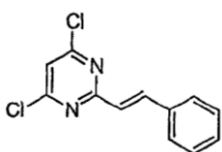
Приклад 32



6-(4-метилпіперазин-1-іл)-N-(3-метил-1H-піразол-5-іл)-2-[(Z)-2-фенілвініл]піримідин-4-амін

Сполуку прикладу 30 (38 мг, 0,10 ммоль) розчиняють в суміші етилацетат/метанол (2:1, об./об., 1,5 мл). Хінолін (0,04 мл) і каталізатор Ліндлера (20 мг) додають. Суспензію дегазують воднем і енергійно перемішують в атмосфері водню (1 атм.) протягом ночі. Каталізатор відфільтровують з невеликою целітовою прокладкою. Фільтрат концентрують і залишок очищають препаративною тонкошаровою хроматографією на силікагелі, використовуючи 10% метанол/дихлорметан, отримуючи сполуку прикладу 32 у вигляді не зовсім білої твердої речовини (32 мг, 85%);  $R_f$  0,45 (10% метанол/дихлорметан);  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11,78 (ушир.с, 1H), 9,19 (с, 1H), 7,38 (д,  $J=7,2$  Гц, 2H), 7,15-7,30 (м, 3H), 6,77 (д,  $J=12,5$  Гц, 1H), 6,50 (ушир.с, 1H), 6,36 (д,  $J=12,5$  Гц, 1H), 5,74 (с, 1H), 3,35-3,50 (м, 4H), 2,65-2,80 (м, 4H), 2,56 (с, 3H), 2,13 (с, 3H); LRMS  $m/z$  376, розраховано 376 ( $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_7+\text{H}$ ).

Приклад 33

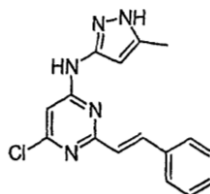


4,6-дихлор-2-[(E)-2-фенілвініл]піримідин

До суспензії, що енергійно перемішується, Rieke Mg (4,81 г, 200 ммоль, 1,5 екв.) в тетрагідрофурані в атмосфері азоту додають розчин в тетрагідрофурані  $\beta$ -бромстиролу (суміш цис і транс, 29,00 г, 160 ммоль, 1,2 екв.) по краплях з такою швидкістю, що температуру реакції підтримують між 40-60°C протягом всього процесу додавання. Після додавання отриманий в результаті інтенсивно червоний розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин і повільно додають за допомогою двоголовчатої голки в охолоджений (-20°C) розчин в тетрагідрофурані сполуки прикладу 27 (30,00 г, 132 ммоль, 1 екв.) протягом 45 хвилин. Реакційну суміш перемішують при температурі від 20°C до кімнатної температури протягом 4 годин, охолоджують до -20°C і гасять додаванням по краплях 1 н. хлороводневої кислоти (200 мл). Суміш концентрують при кімнатній температурі при зниженому тиску і екстрагують етилацетатом (500 мл). Шар етилацетату відділяють, промивають 1 н. хлороводною кислотою (200 мл × 3), сушать і концентрують при зниженому тиску. Сирий продукт очищають флеш-хроматографією на силікагелі із сумішшю 0-2% етилацетат/гексан, отримуючи сполуку прикладу 33 у вигляді світложовтої твердої речовини (14,20 г, -9:1 транс/цис, 43%);  $R_f$  0,60 (5% етил ацетат/гексан); MS  $m/z$  251, розраховано 251 ( $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{C}_{12}\text{N}_2+\text{H}$ ).

Приклад 33 також синтезують по схемі 6, як зазначено нижче.

Приклад 34



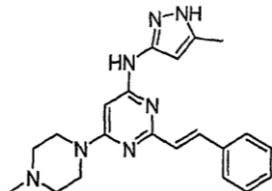
6-хлор-N-(3-метил-1H-піразол-5-іл)-2-[(E)-2-фенілвініл]піримідин-4-амін

Сполуку прикладу 33 (14,20 г, 56,55 ммоль, 1 екв.) розчиняють в безводному диметилацетаміді (100 мл). 5-Метил-3-амінопіразол (6,60 г, 68,00 ммоль, 1,2 екв.), йодид натрію (12,70 г, 84,73 ммоль, 1,5 екв.) і ді-ізопропілетиламін (14,76 мл, 84,73 ммоль, 1,5 екв.) додають. Розчин перемішують при 90°C протягом 12 годин, охолоджують до кімнатної температури, розбавляють етилацетатом (500 мл), промивають водою (500 мл × 1), насиченим розчином бікарбонату натрію (200 мл × 3) і насиченим розчином солі (100 мл × 1), сушать і концентрують при зниженому тиску. Отриману в результаті напівтверду речовину суспендують в мінімальній кількості дихлорметану (15 мл) при енергійному перемішуванні і тонкі осад збирають фільтруванням, промивають сумішшю дихлорметан/гексан (1:1, об./об., 10 мл × 4) і сушать у високому вакуумі протягом ночі, отримуючи сполуку прикладу 34 у вигляді не зовсім білої твердої речовини (8,75 г, 50%, тільки транс);  $R_f$  0,75 (10% метанол/дихлорметан);  $^1\text{H}$ -ЯМР (300

МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,20 (с, 1H), 10,16 (с, 1H), 7,83 (д,  $J=12,0$  Гц, 1H), 7,73 (д,  $J=5,1$  Гц, 2H), 7,36-7,48 (м, 4H), 7,07 (д,  $J=12,0$  Гц, 1H), 5,78 (с, 1H), 2,24 (с, 3H); МС  $m/z$  312, розраховано 312 ( $C_{16}H_{14}ClN_5+H$ ).

Сполуку прикладу 34 також синтезують по схемі 6 як зазначено нижче.

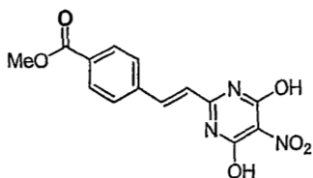
Приклад 35



6-(4-метилпіперазин-1-іл)-N-(3-метил-1H-піразол-5-іл)-2-[(E)-2-фенілвініл]піримідин-4-амін

Сполуку прикладу 34 (7,79 г, 25,00 ммоль, 1 екв.) розчиняють в 1,4-діоксані (15 мл). N-Метилпіперазин (4,16 мл, 37,50 ммоль, 1,5 екв.), 4-диметиламінопіридин (0,15 г, 1,25 ммоль, 0,05 екв.) і ді-ізопропілетиламін (6,97 мл, 40,00 ммоль, 1,6 екв.) додають. Розчин перемішують при 100°C протягом 48 годин, охолоджують до кімнатної температури і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи 0-8% метанол/дихлорметан, отримуючи сполуку прикладу 31 у вигляді світло-жовтої твердої речовини (3,56 г, 38%). Сполуку прикладу 35 також синтезують по схемі 6, як зазначено нижче. Всі аналітичні дані ідентичні даним сполуки прикладу 31, отриманої описаними альтернативними шляхами.

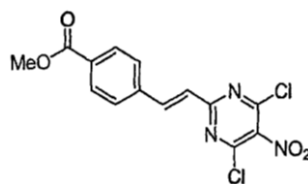
Приклад 36



метил 4-[(E)-2-(3,5-дигідрокси-4-нітрофеніл)вініл]бензоат

До сполуки прикладу 1 (2 г, 11,69 ммоль) додають метиловий складний ефір 4-форміл-бензойної кислоти (7,69 г, 46,76 ммоль), а потім піперидин (10 мл, 93,52 ммоль). Реакційну суміш нагрівають при 90°C протягом 4 годин. Реакційну суміш потім охолоджують до кімнатної температури і додають метанол (10 мл) з подальшим додаванням простого діетилового ефіру (100 мл). Отриману тверду речовину фільтрують і промивають 5% хлороводневою кислотою, отримуючи сполуку прикладу 36 (2,0 г).  $^1H$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,3 (ушир., 1H), 8,0-8,2 (м, 3H), 7,4 (д, 2H,  $J=8$  Гц), 6,9 (д, 1H,  $J=16,4$  Гц), 3,88 (с, 3H).

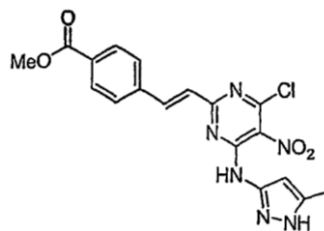
Приклад 36A



метил 4-[(E)-2-(3,5-дигідрокси-4-нітрофеніл)вініл]бензоат

Сполуку прикладу 36 (6 г, 19,8 ммоль) обробляють оксихлоридом фосфору (21 мл, 229 ммоль) з подальшим додаванням по краплях діетиламіну (9,5 мл, 59,6 ммоль). Реакційну суміш нагрівають до 80°C протягом ночі. Реакційну суміш потім виливають в подрібнений лід і отриману в результаті тверду речовину збирають і сушать. Сполуку потім очищають колонковою хроматографією. 10% етилацетат:гексан використовують як елюент, отримуючи сполуку прикладу 36A (1,7 г).  $^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,0-8,2 (м, 3H), 7,70 (м, 2H), 7,47 (д, 2H,  $J=8$  Гц), 7,22 (д, 1H,  $J=16,4$  Гц), 3,95 (с, 3H).

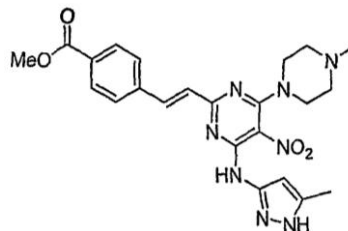
Приклад 37



метил 4-[(E)-2-(4-хлор-6-[(3-метил-1H-піразол-5-іл)аміно]-5-нітропіримідин-2-іл)вініл]бензоат

До розчину сполуки прикладу 36A (1,55 г, 4,39 ммоль) в тетрагідрофурані (30 мл) додають триетиламін (1,1 мл, 7,9 ммоль) в атмосфері азоту при кімнатній температурі (30°C). Через 15 хвилин, в реакційну суміш додають по краплях 5-аміно-2-метил-піразол (426 мг, 4,39 ммоль) в тетрагідрофурані (10 мл). Через 5 годин реакційну суміш випарюють до сухості. Отриману тверду речовину розтирають з етилацетатом і гексаном, отримуючи сполуку прикладу 37 (1,8 г).  $^1H$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  12,1 (ушир., 1H), 9,75 (ушир., 1H), 8,08 (м, 3H), 7,69 (д, 1H,  $J=8,4$  Гц), 7,13 (д, 1H,  $J=16$  Гц), 6,66 (с, 1H), 3,94 (с, 3H), 2,17 (с, 3H). МС ( $m/z$ ) 415 ( $M+1$ ).

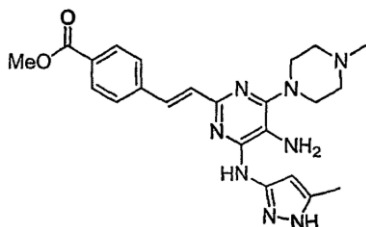
Приклад 38



метил 4-[(E)-2-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)-6-[(3-метил-1H-піразол-5-іл)аміно]-5-нітропіримідин-2-іл)вініл]бензоат

До розчину сполуки прикладу 37 (2,0 г, 4,83 ммоль) в тетрагідрофурані (30 мл) додають триетиламін (1,0 мл, 7,3 ммоль) в атмосфері азоту при кімнатній температурі (30°C). Через 15 хв., в реакційну суміш додають по краплях N-метилпіперазин (483 мг, 4,83 ммоль) в тетрагідрофурані (10 мл). Через 0,5 години реакційну суміш випарюють до сухості. Отриману тверду речовину розтирають з етилацетатом і гексаном, отримуючи сполуку прикладу 38 (2,2 г). 500 мг сирої сполуки очищають препаративною HPLC, отримуючи чисту сполуку прикладу 38 (150 мг). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 10,53 (ушир., 1H), 10,00 (ушир., 1H), 7,9-8,1 (м, 5H), 7,4 (м, 1H, J=16 Гц), 6,75 (с, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,0-3,2 (м, 4H), 2,9 (м, 4H), 2,3 (с, 3H), 2,09 (с, 3H), МС (m/z) 479 (M+1).

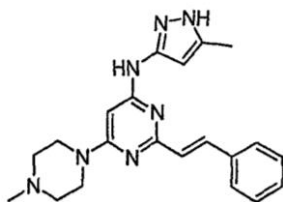
Приклад 39



метил 4-((E)-2-{5-аміно-4-(4-метилпіперазин-1-іл)-6-[(3-метил-1H-піразол-5-іл)аміно]-піримідин-2-іл}вініл)бензоат

Дигідрат хлориду олова (II) (1,0 г, 4,5 ммоль) розчиняють в конц. хлороводневій кислоті (1 мл, 9,04 ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 10 хвилин і потім охолоджують до <10°C. Сполуку прикладу 38 (250 мг, 0,52 ммоль) в метанолі (20 мл) додають по краплях в реакційну суміш. Охолодження припиняють і реакційну суміш перемішують протягом ночі. Реакційну суміш випарюють до 1/3 об'єму, потім розбавляють 40 мл етилацетату. До реакційної суміші додають 1 н. розчин NaOH (20 мл). Органічний шар потім відділяють, сушать і випарюють при зниженому тиску. Отриману сирю тверду речовину потім очищають препаративною HPLC, отримуючи 30 мг сполуки прикладу 39. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,89 (ушир., 1H), 8,93 (ушир., 1H), 7,96 (д, 2H, J=8 Гц), 7,77 (д, 2H, J=8 Гц), 7,57 (д, 1H, J=16 Гц), 7,24 (ушир., 1H), 7,17 (д, 1H, J=16 Гц), 7,11 (ушир., 1H), 6,99 (ушир., 1H), 6,58 (с, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,1-3,8 (м, 8H), 2,88 (с, 3H), 2,31 (с, 3H). МС (m/z) 449 (M+1).

Приклад 31 по схемі 6



Синтез 6-(4-метилпіперазин-1-іл)-N-(3-метил-1H-піразол-5-іл)-2-[(E)-2-фенілвініл]піримідин-4-аміну по схемі 6

Слідуючи загальному опису схеми 6 вище, комерційно доступний цинамонітрил (70 г) розчиняють в безводному толуолі (1,19 л) і абсолютному етанолі (287 мл, 0,91 моль, 9 екв.). Отриманий прозорий розчин охолоджують до -5°C і сухий газоподібний HCl помірно барботують протягом 2 годин, після чого реакційну суміш герметично закривають і перемішують протягом 15 годин при 0°C, остаточна обробка реакційної суміші дає HCl сіль О-етилімідату (100 г). <sup>1</sup>H-ЯМР (200 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,63 (2H, ушир.с), 7,98 (1H, д, J=16,2 Гц), 7,73-7,32 (5H, м), 7,01 (1H, д, J=16,2 Гц), 4,46 (2H, кв), 1,41 (3H, т, J=5,2 Гц). HCl Сіль О-етилімідату (100 г) в етанолі (500 мл) охолоджують до 0°C і додають розчин в метанолі сухо-го аміаку (204 мл, 7 н., 0,30 моль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 12 годин. Суміш кінцево обробляють, отримуючи проміжну сполуку-1 (80 г, 89%); <sup>1</sup>H-ЯМР (200 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 9,32 (2H' ушир.с), 8,84 (2H, ушир.с), 7,97 (1H, д, J=16,2 Гц), 7,62-7,44 (5H, м), 6,81 (1H, д, J=16,2 Гц); M+ 147 (100%, m/z).

Проміжна сполука-1 (80 г) в метанолі (80 мл) має диметил-малонат (80 мл, 1,1 екв.), доданий до неї при кімнатній температурі. Суміш охолоджують до 0°C і NaOCH<sub>3</sub> (44 г, 4,5 екв.) додають повільно протягом 10 хвилин. Світло-жовто-білий розчин нагрівають до 90°C і кип'ятять з поверненням флегми протягом 4 годин. Остаточна обробка дає проміжну сполуку-2 (70 г, 60%); <sup>1</sup>H-ЯМР (200 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,62 (2H, ушир.с), 7,87 (1H, д, J=16,2 Гц), 7,60-7,41 (5H, м), 6,85 (1H, д, J=16,2 Гц), 5,22 (1H, с); M+215 (100%, m/z).

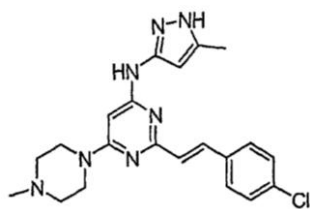
Проміжну сполуку-2 (70 г) повільно додають порціями до 600 мл POCl<sub>3</sub>. Суміш перемішують протягом 4-6 год. при 100°C. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску при 60°C до сухості. Остаточна обробка дає проміжну сполуку-3 (70 г, 85%); <sup>1</sup>H-ЯМР (200 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 7,96 (1H, д, J=16,2 Гц), 7,80 (2H, м), 7,45-7,21 (5H, м); M+ 250,9, 252,9 (100%, m/z).

До розчину проміжної сполуки-3 (70 г, 0,2278 моль) в безводному DMA (400 мл) додають 5-метил-3-амінопіразол (32,50 г, 0,334 моль), NaI (62,33 г, 0,518 моль) і DIPEA (54 г, 1,58 моль) і суміш перемішують при 90°C протягом 12 год. Остаточна обробка і хроматографічне очищення дають сполуку-4 (50 г, 57%); <sup>1</sup>H-ЯМР (200 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 12,12 (1H, с), 10,18 (1H, с), 7,83 (1H, д, J=16,2 Гц), 7,71 (3H, м), 7,45-7,33 (3H, м), 7,12 (1H, д, J=16,2 Гц), 6,22 (1H, ушир.с), 2,21 (3H, с); M+ 312 (100%, m/z).

Проміжну сполуку-4 (50 г) розчиняють в N-метил-піперазині (150 мл) і нагрівають при 110°C протягом 1 години. Остаточна обробка і кристалізація дають цільову сполуку прикладу (25 г, 41,4%); <sup>1</sup>H-ЯМР (200 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,92 (1H, с), 9,18 (1H, с), 7,76 (1H, д, J=16,2 Гц), 7,62 (2H, м), 7,41-7,35 (3H, м), 6,91 (1H, д, J=16,2 Гц), 6,61 (1H, ушир.с), 6,01 (1H, ушир.с), 3,57 (4H, м), 2,41 (4H, м), 2,22 (3H, с), 2,20 (3H, с); HPLC (чистота 98,1%, RT 24,36 хв., градієнт, 0,1% TFA в і 0,1%

TFA у воді, Hypersil BDS C-18, 4,6×150 мм, 5,0 мкм).

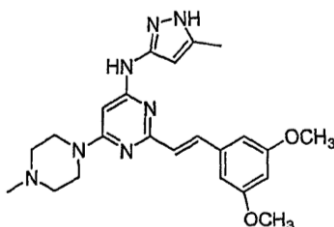
Приклад 49



2-(4-хлорстирил)-N-(5-метил-1H-піразол-3-іл)-6-(4-метилпіперазин-1-іл)піримідин-4-амін

Сполуку прикладу 49 синтезують по схемі 6 згідно із загальною схемою, наведеною вище, з відповідними вихідними матеріалами: 3-(4-хлорфеніл)акрилонітрил, 5-метил-1H-піразол-3-амін і 1-метилпіперазин. Структура цільової сполуки підтверджена ЯМР. Дані ЯМР додаються.

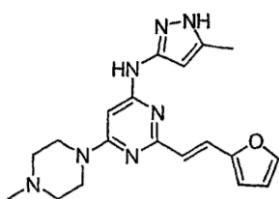
Приклад 50



2-(3,5-диметоксистирил)-N-(5-метил-1H-піразол-3-іл)-6-(4-метилпіперазин-1-іл)піримідин-4-амін

Сполуку прикладу 50 синтезують по схемі 6 згідно із загальною схемою, наведеною вище, з відповідними вихідними матеріалами: 3-(3,5-диметоксифеніл)акрилонітрил, 5-метил-1H-піразол-3-амін і 1-метилпіперазин. Структура цільової сполуки підтверджена ЯМР. Дані ЯМР додаються.

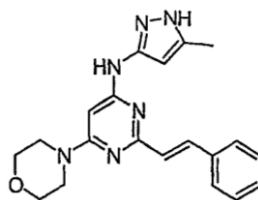
Приклад 60



2-((E)-2-(фуран-2-іл)вініл)-N-(5-метил-1H-піразол-3-іл)-6-(4-метилпіперазин-1-іл)піримідин-4-амін

Сполуку прикладу 60 синтезують по схемі 6 згідно із загальною схемою, наведеною вище, з відповідними вихідними матеріалами: 3-(фуран-2-іл)акрилонітрил, 5-метил-1H-піразол-3-амін і 1-метилпіперазин. Структура цільової сполуки підтверджена ЯМР. Дані ЯМР додаються.

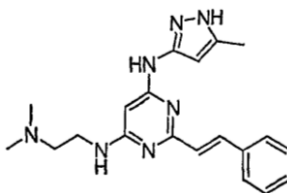
Приклад 64



N-(5-метил-1H-піразол-3-іл)-6-морфоліно-2-стирилпіримідин-4-амін

Сполуку прикладу 64 синтезують по схемі 6 згідно із загальною схемою, наведеною вище, з відповідними вихідними матеріалами: цинамонітрил, 5-метил-1H-піразол-3-амін і морфолін. Структура цільової сполуки підтверджена ЯМР. Дані ЯМР додаються.

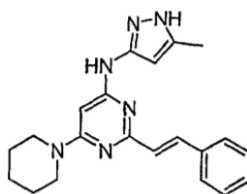
Приклад 66



N<sup>4</sup>-(2-(диметиламіно)етил)-N<sup>6</sup>-(5-метил-1H-піразол-3-іл)-2-стирилпіримідин-4,6-діамін

Сполуку прикладу 66 синтезують по схемі 6 згідно із загальною схемою, наведеною вище, з відповідними вихідними матеріалами: цинамонітрил, 5-метил-1H-піразол-3-амін і N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>-диметилетан-1,2-діамін. Структура цільової сполуки підтверджена ЯМР. Дані ЯМР додаються.

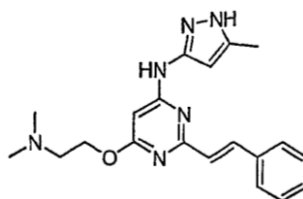
Приклад 67



N-(5-метил-1H-піразол-3-іл)-6-(піперидин-1-іл)-2-стирилпіримідин-4-амін

Сполуку прикладу 67 синтезують по схемі 6 згідно із загальною схемою, наведеною вище, з відповідними вихідними матеріалами: цинамонітрил, 5-метил-1H-піразол-3-амін і піперидин. Структура цільової сполуки підтверджена ЯМР. Дані ЯМР додаються.

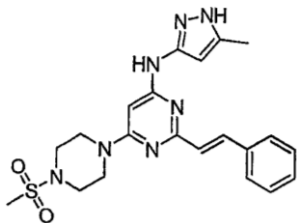
Приклад 69



6-(2-(диметиламіно)етокси)-N-(5-метил-1H-піразол-3-іл)-2-стирилпіримідин-4-амін

Сполуку прикладу 69 синтезують по схемі 6 згідно із загальною схемою, наведеною вище, з відповідними вихідними матеріалами: цинамонітрил, 5-метил-1H-піразол-3-амін і (2-диметил)аміноетанол. Структура цільової сполуки підтверджена ЯМР. Дані ЯМР додаються.

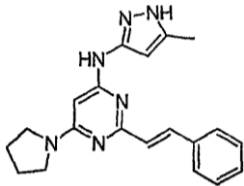
Приклад 71



N-(5-метил-1H-піразол-3-іл)-6-(4-метилсульфонілпіперазин-1-іл)-2-стирилпіримідин-4-амін

Сполуку прикладу 71 синтезують по схемі 6 згідно із загальною схемою, наведеною вище, з відповідними вихідними матеріалами: цинамонітрил, 5-метил-1H-піразол-3-амін і 4-метилсульфонілпіперазин. Структура цільової сполуки підтверджена ЯМР. Дані ЯМР додаються.

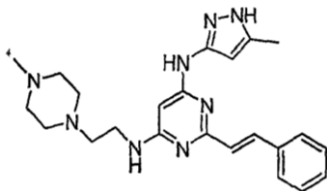
Приклад 76



N-(5-метил-1H-піразол-3-іл)-6-(піролідин-1-іл)-2-стирилпіримідин-4-амін

Сполуку прикладу 76 синтезують по схемі 6 згідно із загальною схемою, наведеною вище, з відповідними вихідними матеріалами: цинамонітрил, 5-метил-1H-піразол-3-амін і піролідин. Структура цільової сполуки підтверджена ЯМР. Дані ЯМР додаються.

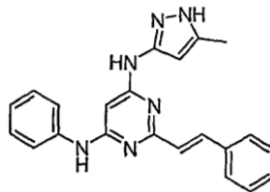
Приклад 77



N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)-N<sup>6</sup>-(2-(4-метилпіперазин-1-іл)етил)-2-стирилпіримідин-4,6-діамін

Сполуку прикладу 77 синтезують по схемі 6 згідно із загальною схемою, наведеною вище, з відповідними вихідними матеріалами: цинамонітрил, 5-метил-1H-піразол-3-амін і 2-(4'-метилпіперазин-1'-іл)аміноетан. Структура цільової сполуки підтверджена ЯМР. Дані ЯМР додаються.

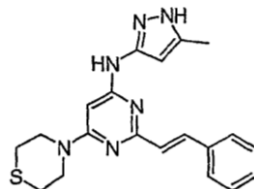
Приклад 82



N-(5-метил-1H-піразол-3-іл)-N<sup>6</sup>-феніл-2-стирилпіримідин-4,6-діамін

Сполуку прикладу 82 синтезують по схемі 6 згідно із загальною схемою, наведеною вище, з відповідними вихідними матеріалами: цинамонітрил, 5-метил-1H-піразол-3-амін і анілін. Структура цільової сполуки підтверджена ЯМР. Дані ЯМР додаються.

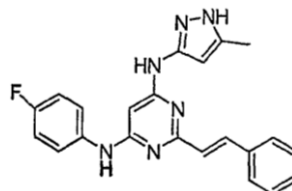
Приклад 83



N<sup>4</sup>-(5-метил-1H-піразол-3-іл)-2-стирил-6-тіоморфолінопіримідин-4-амін

Сполуку прикладу 83 синтезують по схемі 6 згідно із загальною схемою, наведеною вище, з відповідними вихідними матеріалами: цинамонітрил, 5-метил-1H-піразол-3-амін і тіоморфолін. Структура цільової сполуки підтверджена ЯМР. Дані ЯМР додаються.

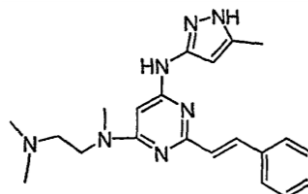
Приклад 86



N4-(4-фторфеніл)-N<sup>6</sup>-(5-метил-1H-піразол-3-іл)-2-стирилпіримідин-4,6-діамін

Сполуку прикладу 86 синтезують по схемі 6 згідно із загальною схемою, наведеною вище, з відповідними вихідними матеріалами: цинамонітрил, 5-метил-1H-піразол-3-амін і 4-фторанілін. Структура цільової сполуки підтверджена ЯМР. Дані ЯМР додаються.

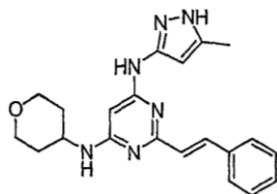
Приклад 87



$N^4$ -(2-(диметиламіно)етил)- $N^6$ -метил- $N^6$ -(5-метил-1H-піразол-3-іл)-2-стирилпіримідин-4,6-діамін

Сполуку прикладу 87 синтезують по схемі 6 згідно із загальною схемою, наведеною вище, з відповідними вихідними матеріалами: цинамонітрил, 5-метил-1H-піразол-3-амін і  $N^1, N^1, N^2$ -триметилетан-1,2-діамін. Структура цільової сполуки підтверджена ЯМР. Дані ЯМР додаються.

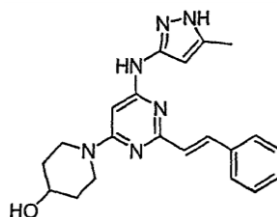
Приклад 99



$N^4$ -(тетрагідро-2H-піран-4-іл)- $N^6$ -(5-метил-1H-піразол-3-іл)-2-стирилпіримідин-4,6-діамін

Сполуку прикладу 99 синтезують по схемі 6 згідно із загальною схемою, наведеною вище, з відповідними вихідними матеріалами: цинамонітрил, 5-метил-1H-піразол-3-амін і тетрагідро-2H-піран-4-амін. Структура цільової сполуки підтверджена ЯМР. Дані ЯМР додаються.

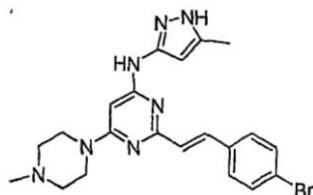
Приклад 101



1-(6-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)-2-стирилпіримідин-4-іл)піперидин-4-ол

Сполуку прикладу 101 синтезують по схемі 6 згідно із загальною схемою, наведеною вище, з відповідними вихідними матеріалами: цинамонітрил, 5-метил-1H-піразол-3-амін і O-захищений піперидин-4-ол. Структура цільової сполуки підтверджена ЯМР. Дані ЯМР додаються.

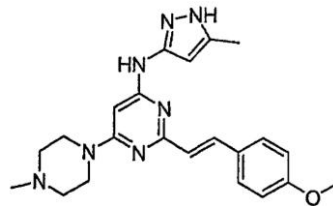
Приклад 103



2-(4-бромстирил)-N-(5-метил-1H-піразол-3-іл)-6-(4-метилпіперазин-1-іл)піримідин-4-амін

Сполуку прикладу 103 синтезують по схемі 6 згідно із загальною схемою, наведеною вище, з відповідними вихідними матеріалами: 3-(4-бромфеніл)-акрилонітрил, 5-метил-1H-піразол-3-амін і 4-метил-піперазин. Структура цільової сполуки підтверджена ЯМР. Дані ЯМР додаються.

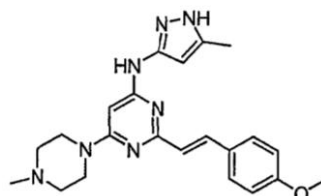
Приклад 160



2-(4-метоксистиріл)-N-(5-метил-1H-піразол-3-іл)-6-(4-метилпіперазин-1-іл)піримідин-4-амін

Сполуку прикладу 160 синтезують по схемі 6 згідно із загальною схемою, наведеною вище, з відповідними вихідними матеріалами: 3-(4-метоксифеніл)акрилонітрил, 5-метил-1H-піразол-3-амін і 4-метил-піперазин. Структура цільової сполуки підтверджена ЯМР. Дані ЯМР додаються.

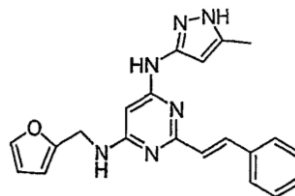
Приклад 161



2-(4-метоксистиріл)-N-(5-метил-1H-піразол-3-іл)-6-(4-метилпіперазин-1-іл)піримідин-4-амін

Сполуку прикладу 161 синтезують по схемі 6 згідно із загальною схемою, наведеною вище, з відповідними вихідними матеріалами: 3-(4-метоксифеніл)акрилонітрил, 5-метил-1H-піразол-3-амін і 4-метил-піперазин. Структура цільової сполуки підтверджена ЯМР. Дані ЯМР додаються.

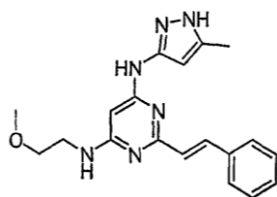
Приклад 162



$N^4$ -((фуран-2-іл)метил)- $N^6$ -(5-метил-1H-піразол-3-іл)-2-стирилпіримідин-4,6-діамін

Сполуку прикладу 162 синтезують по схемі 6 згідно із загальною схемою, наведеною вище, з відповідними вихідними матеріалами: 3-(4-метоксифеніл)акрилонітрил, 5-метил-1H-піразол-3-амін і (фуран-2-іл)метанамін. Структура цільової сполуки підтверджена ЯМР. Дані ЯМР додаються.

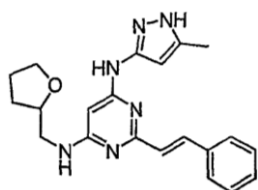
Приклад 163



N<sup>4</sup>-(2-метоксіетил)-N<sup>6</sup>-(5-метил-1H-піразол-3-іл)-2-стирилпіримідин-4,6-діамін

Сполуку прикладу 163 синтезують по схемі 6 згідно із загальною схемою, наведеною вище, з відповідними вихідними матеріалами: цинамонітрил, 5-метил-1H-піразол-3-амін і 2-метоксіетанамін. Структура цільової сполуки підтверджена ЯМР. Дані ЯМР додаються.

Приклад 164



N<sup>4</sup>-((тетрагідрофуран-2-іл)метил)-N<sup>6</sup>-(5-метил-1H-піразол-3-іл)-2-стирилпіримідин-4,6-діамін

Сполуку прикладу 164 синтезують по схемі 6 згідно із загальною схемою, наведеною вище, з відповідними вихідними матеріалами: цинамонітрил, 5-метил-1H-піразол-3-амін і (тетрагідрофуран-2-іл)метанамін. Структура цільової сполуки підтверджена ЯМР. Дані ЯМР додаються.

Біологічне випробування

Приклад біологічного випробування 1

Аналіз інгібування Aurora A (Aurora 2)

Сполуки випробовували на їх потенційні можливості проти рекомбінантної Aurora A (Upstate, Lake Placid, NY), використовуючи набір для аналізу кінрази PanVera Z' Lyte - Ser/Thr 1 пептид (Invitrogen, Carlsbad, CA). Аналізи проводили в буфері для аналізу кінрази (50 мМ HEPES, pH 7,5, 10 мМ MgCl<sub>2</sub>, 5 мМ EGTA, 0,05% Brij-35, 2 мМ DTT). Випробувані сполуки спочатку розчиняли в DMSO при 100X найвищій випробуваній концентрації, потім серіями розбавляли до 4X концентрацій, що випробовуються, в буфері для аналізу кінрази. Потім Aurora A (кінцева концентрація 200-500 нг/мл), пептид Z'-Lyte Ser/Thr 1 peptide (кінцева концентрація 2 мкМ) і ATP (кінцева концентрація 10 мкМ) додавали згідно з інструкціями виробника. Аналізи проводили на 96-ямкових планшетах половинної площі з білого полістиролу (Corning, Corning, NY) в кінцевому об'ємі 20 мкл. Реакції давали можливість відбуватися протягом 1 год. при кімнатній температурі в темряві, в цей момент додавали проявний реагент і стоп-реагент згідно з інструкціями виробника. Величини інтенсивності флуоресценції кумарину (Ex. 400 нм, Em. 465 нм) і флуоресцеїну (Ex. 400 нм, Em. 565 нм) вимірювали на планшет-рідері SpectraFluor Phis (Tecan, Durham, NC). Емісійне відношення (кумарин/флуоресцеїн) визначали і

використовували для розрахунку процентного фосфорилування для кожної ямки. Ямки, що містять субстрат, але без кінрази, і ямки, що містять фосфопептидний контроль, використовували для встановлення величин фосфорилування 0% і 100%, відповідно. Звичайно 20-40% субстрату було фосфорильовано в ямках без інгібітора. Криві відгуку на дозу відносної активності Aurora A проти концентрації інгібітора будували із застосуванням програми Grafit (Erithacus Software, Horley, Surrey, UK).

Таблиця 2 показує типові дані інгібування Aurora A сполуками за даним винаходом при концентрації 100 мкМ.

Таблиця 2

Приклад №	% інгібування Aurora A при 100 мкМ
4	91
10	100
11	98
12	100
13	93
14	98
15	100
17	62
18	100
19	99
20	77
21	100
22	97
23	99
24	100
25	100
26	99
30	100
31	100
32	100
34	99
37	80
38	99
39	100
49	100
50	100
60	100
64	100
66	100
67	100
69	100
71	100
77	100
82	100
83	100
86	100
99	100
100	100
103	100
160	100
161	100
162	100
163	100
164	100



169	95
170	100
171	89
172	99
173	100

Приклад біологічного випробування 2  
Випробування інгібування Aurora B (Aurora 1)  
Аналізи інгібування кінази Aurora B проводили подібно аналізам кінази Aurora A (див. вище) з наступними модифікаціями. Кіназу Aurora B (EPS Biosciences, San Diego, CA) використовували як фермент при концентрації 2,5 мкг/мл. Концентрація АТР була 50 мкМ, і реакції кінази давали можливість відбуватися протягом 16 год. Ортованадат натрію (20 мкМ) додавали до буфера для інгібування забруднювальних фосфатаз. Таблиця 3 показує дані по інгібуванню Aurora B сполуками за даним винаходом при концентрації 100 мкМ.

Таблиця 3

Приклад №	% інгібування Aurora A при 100 мкМ
10	97
18	100
26	95
30	97
31	100
32	99
60	99
100	100
163	100
164	100

Приклад біологічного випробування 3  
Аналіз інгібування кінази Abl  
Сполуки аналізували на інгібування активності кінази Abl, використовуючи N-термінальну His<sup>5</sup> рекомбінантну Abl людини, залишки 27-кінця (Upstate USA Inc, 706 Forest Street, Charlottesville, Virginia). Серійні розбавлення сполуки аналізували в кінцевому реакційному об'ємі 25 мкл шляхом інкубування розчину вказаної кінази Abl (5-10 мU), 8 мМ MOPS (3-(N-морфоліно)пропансульфонова кислота) pH 7,0, 0,2 мМ EDTA (етилендіамін-тетраоцтова кислота), 50 мкМ амінокислотних послідовностей EAIYAAPFAKKK (Upstate USA Inc., Charlottesville, Virginia) і 10 мМ ацетату магнію і [ $\gamma$ -<sup>33</sup>P-АТР] (питома активність близько 500 срт/пмол, концентрація, як потрібно). Реакцію ініціювали додаванням суміші ацетату магнію і [ $\gamma$ -<sup>33</sup>P-АТР]. Після інкубації протягом 40 хвилин при кімнатній температурі реакцію припиняли додаванням 5 мкл 3% розчину фосфорної кислоти. Аліквотну пробу 10 мкл реакційного розчину потім наносили плямами на фільтр-мат P30 (PerkinElmer, Wellesley, MA) і промивали три рази протягом 5 хвилин в 75 мМ фосфорній кислоті і один раз в метанолі перед сушінням і підрахунком сцинтиляційним лічильником. Інгібування активності Abl визначали шляхом порівняння з аналізами, в яких не було інгібітора. В цих умовах сполука прикладу 31 да-

вала інгібування Abl близько 77% при концентрації 1 мкМ.

Приклад біологічного випробування 4

Аналіз інгібування кінази cKit

Сполуку аналізували на активність інгібування кінази cKit, використовуючи рекомбінантну cKit людини, що закінчується N-термінальним GST, залишки 544-кінця (Upstate USA Inc, 706 Forest Street, Charlottesville, Virginia). Серійні розбавлення сполуки аналізували в кінцевому реакційному об'ємі 25 мкл шляхом інкубування розчину вказаної кінази cKit (5-10 мU), 8 мМ MOPS (3-(N-морфоліно)пропансульфонова кислота) pH 7,0, 0,2 мМ EDTA (етилендіамін-тетраоцтова кислота), 10 мМ MnCl<sub>2</sub>, 0,1 мг/мл суміші поліглутамінова кислота-тирозин 4:1 і 10 мМ ацетату магнію [ $\gamma$ -<sup>33</sup>P-АТР] (питома активність близько 500 срт/пмол, концентрація, як потрібно). Реакцію ініціювали додаванням суміші ацетату магнію і [ $\gamma$ -<sup>33</sup>P-АТР]. Після інкубації протягом 40 хвилин при кімнатній температурі реакцію припиняли додаванням 5 мкл 3% розчину фосфорної кислоти. Аліквотну пробу 10 мкл реакційного розчину потім наносили плямами на фільтр-мат A і промивали три рази протягом 5 хвилин в 75 мМ фосфорній кислоті і один раз в метанолі перед сушінням і підрахунком сцинтиляційним лічильником. Інгібування активності cKit визначали шляхом порівняння з аналізами, в яких не було інгібітора. У цих умовах сполука прикладу 31 давала інгібування cKit близько 86% при концентрації 1 мкМ.

Приклад біологічного випробування 5

Аналіз інгібування кінази Src

Сполуку аналізували на інгібування активності кінази Src, використовуючи Src людини, що закінчується N-термінальним His (Upstate USA Inc, 706 Forest Street, Charlottesville, Virginia). Серійні розбавлення сполуки аналізували в кінцевому реакційному об'ємі 25 мкл шляхом інкубування розчину вказаної кінази Src (5-10 мU), 8 мМ MOPS (3-(N-морфоліно)пропансульфонова кислота) pH 7,0, 0,2 мМ EDTA (етилендіамін-тетраоцтова кислота), 250 мкМ амінокислотної послідовності KVEKIGEGTYGWYK (Upstate USA Inc, 706 Forest Street, Charlottesville, Virginia) і 10 мМ ацетату магнію і [ $\gamma$ -<sup>33</sup>P-АТР] (питома активність близько 500 срт/пмол, концентрація, як потрібно). Реакцію ініціювали додаванням суміші ацетату магнію і [ $\gamma$ -<sup>33</sup>P-АТР]. Після інкубації протягом 40 хвилин при кімнатній температурі реакцію припиняли додаванням 5 мкл 3% розчину фосфорної кислоти. Аліквотну пробу 10 мкл реакційного розчину потім наносили плямами на фільтр-мат P30 (PerkinElmer, Wellesley, MA) і промивали три рази протягом 5 хвилин в 75 мМ фосфорній кислоті і один раз в метанолі перед сушінням і підрахунком сцинтиляційним лічильником. Інгібування активності Src визначали шляхом порівняння з аналізами, в яких не було інгібітора. В цих умовах сполука прикладу 31 давала інгібування Src близько 95% при концентрації 1 мкМ.

Приклад біологічного випробування 6

Аналіз інгібування кінази Flt3

Сполуки аналізували на інгібування активності кінази Flt3, використовуючи рекомбінантну Flt3 людини, що закінчується N-термінальним GST (Upstate USA Inc, 706 Forest Street, Charlottesville, Virginia). Серійні розбавлення сполуки аналізували в кінцевому реакційному об'ємі 25 мкл шляхом інкубування розчину вказаної кінази Flt3 (5-10 mU), 8 мМ MOPS (3-(N-морфоліно)пропансульфонова кислота) pH 7,0, 0,2 мМ EDTA (етилендіамін-тетраоцтова кислота), 50 мкМ амінокислотної послідовності EAIYAAPFAKKK (Upstate USA Inc, 706 Forest Street, Charlottesville, Virginia) і 10 мМ ацетату магнію і  $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}\text{-ATP}]$  (питома активність близько 500 cpm/pmol, концентрація, як потрібно). Реакцію ініціювали додаванням суміші ацетату магнію і  $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}\text{-ATP}]$ . Після інкубації протягом 40 хвилин при кімнатній температурі реакцію припиняли додаванням 5 мкл 3% розчину фосфорної кислоти. Аліквотну пробу 10 мкл реакційного розчину потім наносили плямами на фільтр-мат P30 (PerkinElmer, Wellesley, MA) і промивали три рази протягом 5 хвилин в 75 мМ фосфорній кислоті і один раз в метанолі перед сушінням і підрахунком сцинтиляційним лічильником. Інгібування активності Flt3 визначали шляхом порівняння з аналізами, в яких не було інгібітора. В цих умовах сполука прикладу 31 давала інгібування Flt3 близько 96% при концентрації 1 мкМ.

#### Приклад біологічного випробування 7

##### Аналіз інгібування кінази KDR

Сполуки аналізували на інгібування активності кінази KDR, використовуючи рекомбінантну KDR людини, що закінчується N-термінальним His<sup>6</sup>, залишки 790-кінця (Upstate USA Inc, 706 Forest Street, Charlottesville, Virginia). Серійні розбавлення сполуки аналізували в кінцевому реакційному об'ємі 25 мкл шляхом інкубування розчину вказаної кінази KDR (5-10 mU), 8 мМ MOPS (3-(N-морфоліно)пропансульфонова кислота) pH 7,0, 0,2 мМ EDTA (етилендіамін-тетраоцтова кислота), 0,33 мг/мл мієлінового основного протеїну (Upstate USA Inc, 706 Forest Street, Charlottesville, Virginia) і 10 мМ ацетату магнію і  $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}\text{-ATP}]$  (питома активність близько 500 cpm/pmol, концентрація, як потрібно). Реакцію ініціювали додаванням суміші ацетату магнію і  $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}\text{-ATP}]$ . Після інкубації протягом 40 хвилин при кімнатній температурі реакцію припиняли додаванням 5 мкл 3% розчину фосфорної кислоти. Аліквотну пробу 10 мкл реакційного розчину потім наносили плямами на фільтр-мат P30 (PerkinElmer, Wellesley, MA) і промивали три рази протягом 5 хвилин в 75 мМ фосфорній кислоті і один раз в метанолі перед сушінням і підрахунком сцинтиляційним лічильником. Інгібування активності KDR визначали шляхом порівняння з аналізами, в яких не було інгібітора. В цих умовах сполука прикладу 31 да-

вала інгібування KDR близько 94% при концентрації 1 мкМ.

#### Приклад біологічного випробування 8

##### Аналіз інгібування кінази Lck

Сполуки аналізували на інгібування активності кінази Lck, використовуючи рекомбінантну Lck людини, що закінчується N-термінальним His, що має повну довжину, залишки 790-кінця (Upstate USA Inc, 706 Forest Street, Charlottesville, Virginia). Серійні розбавлення сполуки аналізували в кінцевому реакційному об'ємі 25 мкл шляхом інкубування розчину вказаної кінази Lck (5-10 mU), 50 мМ Tris- pH 7,0, 0,1 мМ EGTA (етиленгліколь біс[2-аміноетиловий простий ефір]тетраоцтова кислота), 0,1 мМ Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>, 0,1% β-меркаптоетанолу, 0,1 мг/мл поліглутамат-тирозин 4:1 і 10 мМ ацетату магнію і  $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}\text{-ATP}]$  (питома активність близько 500 cpm/pmol, концентрація, як потрібно). Реакцію ініціювали додаванням суміші ацетату магнію і  $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}\text{-ATP}]$ . Після інкубації протягом 40 хвилин при кімнатній температурі реакцію припиняли додаванням 5 мкл 3% розчину фосфорної кислоти. Аліквотну пробу 10 мкл реакційного розчину потім наносили плямами на фільтр-мат A і промивали три рази протягом 5 хвилин в 75 мМ фосфорній кислоті і один раз в метанолі перед сушінням і підрахунком сцинтиляційним лічильником. Інгібування активності Lck визначали шляхом порівняння з аналізами, в яких не було інгібітора. В цих умовах сполука прикладу 31 давала інгібування Lck близько 98% при концентрації 1 мкМ.

#### Приклад біологічного випробування 9

##### Аналіз селективності кінази

Сполуки аналізували на інгібуючу активність проти панелі різних ферментів кіназ при концентрації 1 мкМ. Де доцільно, використовували ферменти повної довжини або каталітично активні фрагменти з N-термінальними або C-термінальними His- або GST-закінченнями (Invitrogen, Carlsbad, CA). Випробувані сполуки спочатку розбавляли до 100x випробуваної концентрації в 100% DMSO. Цю 100X концентрацію потім розбавляли до 4X робочої концентрації в буфері кінази (50 мМ HEPES pH 7,5, 0,01% Brij-35, 10 мМ MgCl<sub>2</sub>) 1 мМ EGTA) і 2,5 мкл потім додавали до малого об'єму NBS на 384-ячмковому планшеті (Corning, Corning, NY). П'ять мкл суміші 2x пептид/кіназа (Invitrogen, Carlsbad, CA), коли доцільно (перераховано в таблиці 3), потім додавали і реакцію потім ініціювали додаванням 2,5 мкл 4X робочої концентрації ATP в буфері кінази. Інгібування визначали при концентрації ATP еквівалентній уявному K<sub>m</sub> для кожної окремої кінази або при концентрації ATP 100 мкМ, якщо уявний K<sub>m</sub> не може бути досягнутий. Таблиця 4 показує процентні величини інгібування, отримані для сполук прикладу 10 і прикладу 31 у вказаних умовах.

Таблица 4

	відсоткове інгібування при 1 мкМ (приклад 10)	відсоткове інгібування при 11 мкМ (приклад 10)	пептидний субстрат
ABL1	54	81	Tyr 2
ABL1 E255K	53	74	Tyr 2
ABL1 G250E	60	85	Tyr 2
ABL1 T315I	79	91	Tyr 2
ABL1 Y253F	57	80	Tyr 2
ABL2 (Arg)	32	74	Tyr 2
AKT1 (PKB alpha)	9	5	Ser/Thr 6
AURKB (Aurora B)	37	75	Ser/Thr 1
BLK	67	90	Tyr 1
BMX	19	61	Tyr 1
BTK	28	63	Tyr1
CDK2/cyclin A	8	8	Ser/Thr 12
CSF1R (FMS)	80	97	Tyr 1
DAPK3 (ZIPK)	93	68	Ser/Thr 13
EPHA1	52	77	Tyr 2
EPHB1	32	61	Tyr 1
FGFR1	46	77	Tyr 4
FGFR2	53	86	Tyr 4
FLT1 (VEGFR1)	25	53	Tyr 4
FLT3	93	98	Tyr 2
FLT3 D835Y	80	98	Tyr 2
FLT4 (VEGFR3)	87	97	Tyr 4
FYN	50	89	Tyr 2
GSK3A (GSK3 alpha)	38	36	Ser/Thr 9
GSK3B (GSK3 beta)	26	28	Ser/Thr 9
IRAK4	14	63	Ser/Thr 7
JAK2	61	91	Tyr 4
KDR (VEGFR2)	88	96	Tyr 1
KIT	39	75	Tyr 6
KIT T670I	44	79	Tyr 6
LCK	81	94	Tyr 2
LYN A	63	84	Tyr 2
MAP2K1 (MEK1)	23	3	Ser/Thr 3
NTRK1 (TRKA)	92	96	Tyr 1
PDGFRA (PDGFR alpha)	58	83	Tyr 4
PDGFRA D842V	9	24	Tyr 4
PDGFRA T674I	65	88	Tyr 4
PTK2 (FAK)	81	94	Tyr 1
RET	95	98	Tyr 2
ROS1	54	65	Tyr 1
SRC	85	96	Tyr 2
STK6 (Aurora A)	83	96	Ser/Thr 1
SYK	88	86	Tyr 2
TBK1	73	80	Ser/Thr 5
YES1	80	88	Tyr 2

## Приклад біологічного випробування 10

Аналіз цитотоксичності для здорових клітин:  
Сульфородамін В Посилання: Developmental  
Therapeutics Program NCI/NTH  
<http://dtp.nci.nih.gov/branches/btb/ivclsp.html>

Лінії клітин, отриманих з пухлини людини, HCT116 або MCF7 (ATCC) вміщували в 96-ямковий планшет в DMEM, що містить 10% фетальної телячої сироватки і 2мМ 1-глутаміну при щільності 500 клітин HCT116 або 1000 клітин MCF7 на ямку і інкубували при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> про-

тягом 24 годин перед додаванням експериментальних сполук. Сполуки додавали, використовуючи вказані серії розбавлень, на парні планшети і клітини інкубували в середовищі плюс сполука протягом 96 годин. Додатковий планшет фіксували в 10% ТСА під час додавання сполуки, щоб забезпечити вимірювання популяції клітин на час нуля, час додавання ліків. Після 96-годинної інкубації клітини фіксували на місці обережною аспірацією культурального середовища і потім додаванням 50 мкл охолодженою льодом 10% ТСА на

Таблиця 5

ямку і інкубацією при 4°C протягом 60 хвилин. Планшети промивали водопровідною водою п'ять разів і давали можливість висохти на повітрі протягом 5 хвилин. 50 мкл 0,4% (мас./об.) розчину сульфородаміну в 1% (об./об.) оцтовій кислоті додавали на ямку і клітини інкубували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Після фарбування планшети промивали чотири рази 1% оцтовою кислотою, щоб видалити незв'язаний барвник і потім давали можливість сохнути на повітрі протягом 5 хвилин. Пляму солюбілізували 100 мкл 10 mM Tris pH 10,5 на ямку і вміщували на орбітальний обертальний пристрій на 5 хвилин. Оптичну густину зчитували при 570 нм. Процентне росту розраховували, використовуючи зареєстровані величини оптичної густини з планшета часу нуль (Tz) і планшета серії розведення (C), які включали як контроль (C) колонку росту клітин в середовищі без сполуки, використовуючи формули:

$[(Ti-Tz)/(C-Tz)] \times 100$  для концентрацій, для яких  $Ti \geq Tz$

$[(Ti-Tz)/Tz] \times 100$  для концентрацій, для яких  $Ti < Tz$ .

Три параметри відгуку на дозу розраховували для кожного експериментального агента. 50%-не інгібування росту (GI50) розраховували з  $[(Ti-Tz)/(C-Tz)] \times 100 = 50$ , яке представлено концентрацією ліків, що має результатом 50%-не зниження збільшення протеїну (як виміряно фарбуванням SRB) в контрольних клітинах під час інкубації з ліками. Концентрацію ліків, що має результатом загальне інгібування росту (TGI), розраховували з  $Ti = Tz$ . Величину LC50 (концентрація ліків, що має результатом 50%-не зменшення виміряного протеїну в кінці обробки ліками в порівнянні з концентрацією на початку), що показує чисті втрати клітин після обробки, розраховували з  $[(Ti-Tz)/Tz] \times 100 = 50$ . Величини розраховані для кожного з вказаних трьох параметрів, якщо рівень активності був досягнутий, однак, якщо ефект не був досягнутий або був перевищений, величина параметра виражена як більша або менша, ніж максимальна або мінімальна перевірена концентрація.

Таблиця 5 показує типові величини для інгібування росту клітин НСТ-116 сполуками за даним винаходом при концентрації 100 мкМ.

Приклад №	% інгібування росту клітин НСТ-116 при 100 мкМ
4	87
10	99
11	99
12	99
15	91
17	93
18	80
19	96
20	97
21	93
22	85
23	91
24	99
25	95
26	98
30	99
31	99
32	87
34	98
39	97
49	75
50	98
60	98
64	98
66	98
67	98
69	99
71	98
77	99
82	98
83	98
86	98
99	98
100	96
103	84
160	97
161	93
162	98
163	98
164	96
170	99
172	99
173	98