

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

304 344

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
A61K 31/4704 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



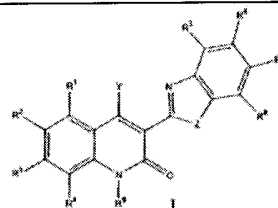
ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2003-683**
 (22) Přihlášeno: **11.09.2001**
 (30) Právo přednosti:
11.09.2000 US 00/232159
 (40) Zveřejněno: **13.08.2003**
(Věstník č. 8/2003)
 (47) Uděleno: **05.02.2014**
 (24) Oznámení o udělení ve věstníku:
19.03.2014
(Věstník č. 12/2014)
 (86) PCT číslo: **PCT/US2001/042131**
 (87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2002/022598**

(56) Relevantní dokumenty:
 Ukrainets I. V. et al: Effective Synthesis of 3-(Benzimidazol-2-yl)-4-hydroxy-2-Oxo-1,2-Dihydroquinolines; Tetrhedr. Lett., vol. 36, no. 42, str. 7747-7748 (1995).
 JP 63230687 A; 65239; 65240.

(73) Majitel patentu:
 Novartis Vaccines & Diagnostics, Inc., Emeryville,
 CA, US

(72) Původce:
 Paul Renhowe, Danville, CA, US
 Sabina Pecchi, Oakland, CA, US
 Tim Machajewski, Martinez, CA, US
 Cynthia Shafer, El Sobrante, CA, US
 Clarke Taylor, Albany, CA, US
 Bill McCrea, Berkeley, CA, US
 Chris McBride, Oakland, CA, US
 Elisa Jazan, Richmond, CA, US



(74) Zástupce:
 JUDr. Otakar Švorčík, Hálkova 2, 120 00 Praha 2

(54) Název vynálezu:
**Chinolinonový derivát a jeho použití a
 farmaceutický prostředek s obsahem tohoto
 derivátu**

(57) Anotace:
 Jsou popsány chinolinonové deriváty vzorce I, tautomery takových derivátů, farmaceuticky přijatelné soli takových derivátů nebo farmaceuticky přijatelné soli tautomerů, a dále farmaceutické prostředky obsahují tyto deriváty vzorce I nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli a farmaceuticky přijatelné nosiče. Chinolinonové deriváty nacházejí použití pro výrobu farmaceutického prostředku zvláště pro léčení rakoviny.

CZ 304344 B6

Chinolinonový derivát a jeho použití a farmaceutický prostředek s obsahem tohoto derivátu

5 Oblast techniky

Tento vynález se týká chinolinových derivátů, tautomerů takové sloučeniny, farmaceuticky přijatelných solí takové sloučeniny nebo farmaceuticky přijatelných solí uvedeného tautomeru. Vynález se také týká farmaceutického prostředku, který obsahuje zmíněnou sloučeninu dohromady s farmaceuticky přijatelným nosičem. Uvedená sloučenina nachází použití jako farmaceutický prostředek působící jako inhibitor receptorové tyrozinkinázy vaskulárního endoteliálního růstového faktoru.

Předmětné chinolinové deriváty, tautomery a soli jsou vhodné pro léčení chorob charakterizovaných angiogenezí včetně rakoviny. Zde popsané deriváty, tautomery a soli umožňují léčení chorob vyznačujících se aktivitou receptorových tyrozinkináz vaskulárního endoteliálního růstového faktoru.

20 Dosavadní stav techniky

Kapiláry zasahují téměř do všech tkání lidského těla a zásobují tkáň kyslíkem a živinami a zároveň odvádějí odpadní produkty. Za typických podmínek se endoteliální buňky kapilár nedělí a kapiláry tak u dospělých lidí nezvyšují svůj počet nebo velikost. Za určitých normálních podmínek, jako když je tkáň poškozena nebo během určitých částí menstruačního cyklu, se však kapiláry začínají rychle množit. Tento proces formování nových kapilár z předem existujících cév je znám jako angiogeneze nebo neovaskularizace. Viz Folkman, J. Scientific American 275, 150 – 154 (1996). Angiogeneze během hojení ran je příkladem patofyziologické neovaskularizace během života dospělých. Během hojení ran další kapiláry slouží k zásobování kyslíkem a živinami, podporující granulaci tkáně a pomáhají odstraňovat odpad. Po ukončení procesu hojení kapiláry normálně zanikají. Lymboussaki, A. „Vascular Endothelial Growth Factor and their Receptors in Embryos, Adults and in Tumors“, akademická disertační práce, University of Helsinki, Molecular/Cancer Biology Laboratory and Department of Pathology, Haartman Institute (1999).

Angiogeneze také hraje důležitou roli při růstu rakovinných buněk. Je známo, že jakmile hnízdo rakovinných buněk dosáhne určité velikosti, průměru přibližně 1 až 2 mm, rakovinné buňky musí vyvinout krevní zásobení, aby nádor rychleji rostl, protože difúze nebude stačit zásobovat rakovinné buňky dostatkem kyslíku a živin. Předpokládá se proto, že inhibice angiogeneze zastaví růst rakovinných buněk.

Receptorové tyrozinkinázy (RTK) jsou transmembránové polypeptidy, které regulují rozvoj buněčného růstu a diferenciaci, remodelování a regeneraci dospělých tkání. Mustonen, T. et al., J. Cell Biology 129, 995 – 898 (1995); van der Geer, P. et al. Ann Rev. Cell Biol. 10, 251 – 337 (1994). Polypeptidové ligandy známé jako růstové faktory nebo cytokiny jsou dobře známé jako aktivátory RTK. Signalizace RTK zahrnuje vazbu ligandů a posun v konformaci v externích doménách receptoru, které mají za následek jeho dimerizaci. Lymboussaki, A. „Vascular Endothelial Growth Factors and their Receptor in Embryos, Adults, and in Tumors“ akademická disertační práce, University of Helsinki, Molecular/Cancer Biology Laboratory and Department of Pathology, Haartman Institute (1999); Ullrich A. et al., Cell 61, 203 – 212 (1990). Vazba ligandu na RTK má za následek transfosforylaci receptoru na specifických tyrozinových zbytcích a následnou aktivaci katalytických domén pro fosforylaci cytoplazmatických substrátů (stejně jako výše).

Dvě podskupiny RTK jsou specifické pro vaskulární endothelium. Zahrnují podskupinu vaskulárního endotheliálního růstového faktoru (VEGF) a podskupinu Tie receptoru. Třída III RTK zahrnuje VEGFR-1, VEGFR-2 a VEGFR-3. Shibuya, M. et al., *Oncogene* 5, 519–525 (1990); Terman, B. et al., *Oncogene* 6, 1677 – 1683 (1991); Aprelikova, O. et al., *Cancer Res.* 52, 74 – 748 (1992).

Bylo popsáno, že příslušníci podskupiny VEGF jsou schopni indukovat vaskulární permeabilitu a proliferaci endotheliálních buněk a dále byli identifikováni jako hlavní iniciátoři angiogeneze a vaskulogeneze, Ferrara, N. et al., *Endocrinol. Rev.* 18, 4 – 25 (1997). Je známo, že se VEGF specificky váže na RTK včetně VEGFR-1 a VEGFR-2. DeVries, C. et al., *Science* 255, 989 – 991 (1992); Quinn, T. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.* 90, 7533 – 7537 (1993). VEGF stimuluje migraci a proliferaci endotheliálních buněk a indukuje angiogenezi in vitro a in vivo. Connolly, D. et al., *J. Biol. Chem.* 264, 20017 – 20024 (1989); Connolly, D. et al., *J. Clin. Invest.* 84, 1470 – 1478 (1989); Ferrara, N. et al., *Endocrinol. Rev.* 18, 4 – 25 (1997); Leung, D. et al., *Science* 246, 1306 – 1309 (1989); Plouet, J. et al., *EMBO J* 8, 3801 – 3806 (1989).

Protože je známo, že angiogeneze je zásadní pro rozvoj rakoviny a že je regulovatelná VEGF a VEGF-RTK, byly provedeny zásadní pokusy vyvinout terapeutická činidla, která jsou antagonisty VEGF-RTK a tím inhibují nebo zpomalují angiogenezi a snad ovlivňují nebo zastavují proliferaci nádoru.

Bylo popsáno, že široká škála chemických sloučenin a kompozic vykazuje aktivitu proti jedné nebo více VEGF-RTK. Příklady zahrnují chinolinové deriváty, jak jsou popsány ve WO 98/13 350, deriváty aminonikotinamidu (viz např. WO 01/55 114), antisense sloučeniny (viz např. WO 01/52 904), peptidomimetika (viz např. WO 01/52 875), deriváty chinazolinu (viz např. patent US 6 258 951), monoklonální protilátky (viz např. EP 1 086 705 A1), různé 5,10,15,20-tetraaryl-porfyriny a 5,10,15-triaryl-koroly (viz např. WO 00/27 379), deriváty heterocyklické alkansulfonové a alkankarboxylové kyseliny (viz např. DE 19841985), deriváty oxindolylchinazolinu (viz např. WO 99/10 349), deriváty 1,4-diazaanthracinu (viz např. patent US 5 763 441) a cinnolinové deriváty (viz např. WO 97/34 876) a různé indazolové sloučeniny (viz např. WO 01/02 369 a WO 01/53 268).

Různé indolylové substituované sloučeniny byly nedávno popsány ve WO 01/29 025, WO 01/62 251 a WO 01/62 252 a různé benzimidazolylové sloučeniny byly nedávno popsány ve WO 01/28 993. Tyto sloučeniny jsou prokazatelně schopny inhibovat, modulovat a/nebo regulovat signální transdukcí obou tyrozinkinázy receptorového typu i nerekceptorového typu. Některé z popsanych sloučenin obsahují chinolinový fragment navázaný na indolyl nebo benzimidazolylovou skupinu.

Syntézy derivátů 4-hydroxychinolonu a 4-hydroxychinolinu jsou popsány v řadě odkazů. Například Ukrainets et al. popsal syntézu 3-(benzimidazol-2-yl)-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydrochinolinu. Ukrainets, I. et al. *Tet. Lett.* 42, 7747 – 7748 (1995); Ukrainets, I. et al. *Khimiya Geterotsiklicheskich Soedinii*, 2, 239 – 241 (1992). Ukrainets také popsal syntézu, antikonvulsivní a antithyroidní aktivitu jiných hydroxychinolonů a thioanalogů, jako je 1H-2-oxo-3-(2-benzimidazolyl)-4-hydroxychinolin. Ukrainets, I. et al., *Khimiya Geterotsiklicheskich Soedinii*, 1, 105 – 108 (1993); Ukrainets, I. et al., *Khimiya Geterotsiklicheskich Soedinii*, 8, 1105–1108 (1993); Ukrainets, I. et al., *Chem. Hetero-cyclic Comp.*, 33, 600 – 604, (1997).

Syntéza různých chinolinových derivátů je popsána ve WO 97/48 694. Tyto sloučeniny jsou popsány jako schopné vázání na jaderné hormonální receptory a jako vhodné pro stimulaci proliferace osteoblastů a růstu kostí. Sloučeniny byly také popsány jako vhodné při léčení nebo prevenci chorob spojených s rodinami jaderných hormonálních receptorů.

Existují různé chinolinové deriváty, ve kterých benzenový kruh chinolinu je substituován sirnou skupinou, jak je popsáno ve WO 92/18 483. Tyto sloučeniny jsou také popsány jako vhodné pro farmaceutické prostředky a jako léčiva.

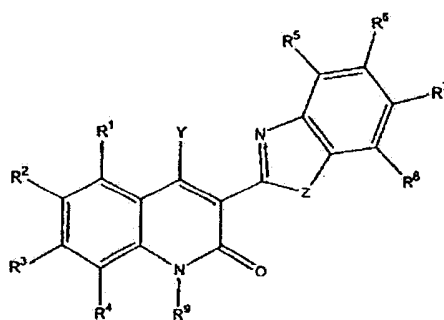
- 5 Deriváty chinolinu a kumarinu byly popsány jako mající použití při různých aplikacích, které se netýkají medicíny a farmaceutických prostředků. Odkazy, které popisují přípravu chinolinových derivátů pro použití v fotopolymerizovatelných kompozicích nebo pro luminiscenční vlastnosti zahrnují: patent US 5 801 212 Okamoto a kol.; JP 8-29973; JP 7-43896; JP 6-9952; JP 63-258903; EP 797376 a DE 23 63 459.

- 10 I přes probádání různých chemikálií k poskytnutí terapie na základě VEGF-RTK-antagonistů, existuje neustále potřeba sloučenin, které inhibují proliferaci kapilár, inhibují růst nádorů a/nebo inhibují tyrozinkinázy receptoru vaskulárního endoteliálního růstového faktoru a farmaceutických prostředků, které obsahují tyto sloučeniny. Také existuje potřeba způsobů podávání těchto
15 sloučenin a farmaceutických prostředků pacientům, kteří to potřebují.

- K uvedené existující potřebě přispívá předložený vynález tím, že obecně umožňuje léčení chorob charakterizovaných angiogenezi včetně rakoviny. Je navrženo léčení chorob vyznačujících se aktivitou receptorových tyrozinkináz vaskulárního endoteliálního růstového faktoru. Toho je
20 dosahováno pomocí malých molekul inhibitorů receptorové tyrozinkinázy vaskulárního endoteliálního růstového faktoru, farmaceutických prostředků obsahujících takové inhibitory, způsobů léčení pacientů pomocí těchto farmaceutických prostředků a způsobů výroby těchto farmaceutických prostředků a inhibitorů.

25 Podstata vynálezu

- Předmětem předmětného vynálezu jsou chinolinonové deriváty, také označované jako sloučeniny vzorce I, tautomery těchto sloučenin, farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin nebo farma-
30 ceuticky přijatelné soli uvedených tautomerů



(I)

ve kterém

- 35 Y je vybrána ze skupiny sestávající ze skupin $-NR^{12}R^{13}$ a dimethylaminopyrrolidinylové skupiny,

Z je skupina NR^{14} ;

- 40 R^1 , R^2 , R^3 a R^4 mohou být stejné nebo různé a jsou nezávisle vybrány ze skupiny sestávající z H, Cl, Br, F, I, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, skupin $-OR^{15}$, skupin $-NR^{16}R^{17}$, alkylových skupin s 1 nebo 2 atomy uhlíku, fenylové skupiny, která je substituovaná nebo nesubstituovaná nesubstituovanými alkylovými skupinami s 1 nebo 2 atomy uhlík, nesubstituovanými alkoxy skupinami s 1 nebo 2 atomy uhlíku, $-NO_2$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)NH_2$, $-NH_2$, $-NHC(O)CH_3$, trifluormethylem, Cl, F, Br,

I, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ nebo $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, heterocyklylových skupin zvolených z pyridylové, morfolinylové, piperidinylové, piperazinylové, imidazolylové, benzothienylové nebo pyrrolidinylové skupiny, které jsou nesubstituované a substituované nesubstituovanými alkylovými skupinami s 1 nebo 2 atomy uhlíku, nesubstituovanými alkoxy skupinami s 1 nebo 2 atomy uhlíku, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, trifluormethylem, Cl, F, Br, I nebo $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, aminoalkylových skupin, kde alkylem je nesubstituovaná alkylová skupina s 1 nebo 2 atomy uhlíku, alkylaminoalkylových skupin, kde každým alkylem je nezávisle alkylová skupina s 1 nebo 2 atomy uhlíku, která je nesubstituovaná nebo substituovaná Cl, F, Br, I, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{CH}_3)_2$ nebo nesubstituovanými alkoxy skupinami s 1 nebo 2 atomy uhlíku, heterocyklylalkylových skupin, kde alkylem je nesubstituovaná alkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku a heterocyklyl je vybrán z pyridylové, morfolinylové, piperidinylové, piperazinylové, imidazolylové nebo pyrrolidinylové skupiny, které jsou nesubstituované a substituované nesubstituovanými alkylovými skupinami s 1 nebo 2 atomy uhlíku, nesubstituovanými alkoxy skupinami s 1 nebo 2 atomy uhlíku, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, trifluormethylem, Cl, F, Br, I nebo $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, a skupin $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{18}$;

R^5 , R^6 , R^7 a R^8 mohou být stejné nebo různé a jsou nezávisle vybrány ze skupiny sestávající z H, Cl, Br, F, I, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, skupin $-\text{OR}^{19}$, skupin $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, skupin $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{24}$, $-\text{CN}$, amidinylových skupin, nesubstituovaných alkylových skupin s 1 nebo 2 atomy uhlíku, z heterocyklylových skupin vybraných z thienylové, oxidothiomorfolinylové, diazepanylové, morfolinylové, pyridylové, piperidinylové, bipiperidinylové, bipyrrrolidinylové, piperazinylové nebo pyrrolidinylové skupiny, které jsou nesubstituované nebo substituované nesubstituovanými alkylovými skupinami s 1 až 3 atomy uhlíku, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ nebo $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, kde alkylem je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku a heterocyklylem je tetrahydrofuranýlová, pyridylová, pyrrolidinylová nebo morfolinylová skupina, a skupina $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{25}$;

R^9 a R^{14} jsou oba atom vodíku,

R^{12} je atom vodíku,

R^{13} je vybrán ze skupiny sestávající z atomu vodíku, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, která je nesubstituovaná a substituovaná $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, benzoylovou nebo aminomethylfenylovou skupinou, fenylových skupin, které jsou nesubstituované nebo substituované F, Cl, Br nebo I, heterocyklylových skupin zvolených z benzimidazolylové, chinuklidinylové, pyrazolylové, pyrrolidinylové nebo piperidinylové skupiny, které jsou nesubstituované nebo substituované nesubstituovanou alkylovou skupinou s 1 nebo 2 atomy uhlíku, benzoylovou skupinou, nesubstituovaných alkoxy skupin s 1 nebo 2 atomy uhlíku, heterocyklylalkylových skupin, kde alkylem je nesubstituovaná alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku a heterocyklyl je vybrán z morfolinylové, pyrrolidinylové, benzimidazolylové, imidazolylové, pyridylové, tetrahydrofuranýlové nebo piperidinylové skupiny, které jsou nesubstituované a substituované nesubstituovanou alkylovou skupinou s 1 nebo 2 atomy uhlíku, piperidinylové nebo benzylové skupiny, alkylaminoalkylových skupin, kde každou alkylovou skupinou je nezávisle nesubstituovaná alkylová skupina s 1 nebo 2 atomy uhlíku a dialkylaminoalkylových skupin, kde každou alkylovou skupinou je nezávisle nesubstituovaná alkylová skupina s 1 nebo 2 atomy uhlíku,

R^{15} a R^{19} mohou být stejné nebo různé a jsou nezávisle vybrány ze skupiny sestávající z nesubstituovaných alkylových skupin s 1 nebo 2 atomy uhlíku, heterocyklylových skupin zvolených z piperidinylové, pyridylové nebo pyrrolidinylové skupiny, které jsou nesubstituované nebo substituované nesubstituovanými alkylovými skupinami s 1 nebo 2 atomy uhlíku, nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, kde alkylem je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku a heterocyklylem je tetrahydrofuranýlová, pyridylová, pyrrolidinylová nebo morfolinylová skupina a alkoxyalkylových skupin, kde každým alkylem je nezávisle nesubstituovaná alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku,

R^{16} a R^{20} mohou být stejné nebo různé a jsou nezávisle vybrány ze skupiny sestávající z atomu vodíku a alkylových skupin s 1 až 6 atomy uhlíku nesubstituovaných nebo substituovaných skupinou $-OH$,

5 R^{17} a R^{21} mohou být stejné nebo různé a jsou nezávisle vybrány z atomu vodíku, alkylových skupin s 1 až 6 atomy uhlíku, které jsou nesubstituované nebo substituované skupinou $-OH$, heterocyklylových skupin, které jsou zvoleny z piperidinylové nebo pyrrolidinylové skupiny, které jsou nesubstituované nebo substituované nesubstituovanými alkylovými skupinami s 1 nebo 2 atomy uhlíku, $-CH_2OCH_3$ nebo $-C(O)OCH_2CH_3$, nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, kde alkylem je alkylová skupina s 1 nebo 2 atomy uhlíku a heterocyklylem je pyridylová skupina, a dialkylaminoalkylových skupin, kde každým alkylem je nezávisle alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku,

15 R^{18} , R^{24} a R^{25} mohou být stejné nebo různé a jsou nezávisle vybrány ze skupiny sestávající z atomu vodíku, $-NH_2$, skupin $-N(alkyl)_2$, kde každým alkylem je nezávisle alkylová skupina s 1 nebo 2 atomy uhlíku, která je nesubstituovaná nebo substituovaná s $N(CH_3)_2$, skupin $-N(heterocyklyl)-(alkyl)$, kde alkylem je nesubstituovaná alkylová skupina s 1 nebo 2 atomy uhlíku a heterocyklylem je pyrrolidinylová skupina, která je nesubstituovaná nebo substituovaná nesubstituovanými alkylovými skupinami s 1 nebo 2 atomy uhlíku, a heterocyklylových skupin zvolených z diazabicykloheptylové, morfolinylové nebo piperazinylové skupiny, které jsou nesubstituované nebo substituované nesubstituovanou alkylovou skupinou s 1 nebo 2 atomy uhlíku, nebo cyklohexylové skupiny.

25 Výhodným provedením předmětného vynálezu je svrchu uvedená sloučenina, kde Y je skupina $-NR^{12}R^{13}$.

Jiným výhodným provedením předmětného vynálezu je svrchu uvedená sloučenina, kde R^1 je vybrána ze skupiny sestávající z atomu vodíku, heterocyklylových skupin zvolených z pyridylové, morfolinylové, piperidinylové, piperazinylové, imidazolylové, benzothienylové, pyrrolidinylové skupiny, které jsou nesubstituované nebo substituované nesubstituovanými alkylovými skupinami s 1 nebo 2 atomy uhlíku, nesubstituovanými alkoxy skupinami s 1 nebo 2 atomy uhlíku, $-NO_2$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)CH_2CH_3$, $-C(O)OCH_2CH_3$, $-C(O)NH_2$, $-NH_2$, $-NHC(O)OCH_3$, trifluormethylem, Cl, F, Br, I nebo $-C(O)OH$.

35 Ještě jiným výhodným provedením tohoto vynálezu je svrchu uvedená sloučenina, kde R^2 je vybrána ze skupiny sestávající z atomu vodíku, F, Cl, NO_2 a heterocyklylových skupin, zvolených z pyridylové, morfolinylové, piperidinylové, piperazinylové, imidazolylové, benzothienylové, pyrrolidinylové skupiny, které jsou nesubstituované a substituované nesubstituovanými alkylovými skupinami s 1 nebo 2 atomy uhlíku, nesubstituovanými alkoxy skupinami s 1 nebo 2 atomy uhlíku, $-NO_2$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)CH_2CH_3$, $-C(O)OCH_2CH_3$, $-C(O)NH_2$, $-NH_2$, $-NHC(O)OCH_3$, trifluormethylem, Cl, F, Br, I nebo $-C(O)OH$.

45 Dalším provedením předmětného vynálezu je svrchu uvedená sloučenina, kde R^6 nebo R^7 je nesubstituovaná alkylová skupina s 1 nebo 2 atomy uhlíku.

50 Ještě dalším výhodným provedením předmětného vynálezu je svrchu uvedená sloučenina, kde R^6 nebo R^7 je skupina $-OR^{19}$ a R^{19} je nesubstituovaná alkylová skupina s 1 nebo 2 atomy uhlíku, heterocyklylová skupina vybraná z piperidinylové, pyridylové nebo pyrrolidinylové skupiny, která je nesubstituovaná nebo substituovaná nesubstituovanými alkylovými skupinami s 1 nebo 2 atomy uhlíku, nesubstituovaná heterocyklylalkylová skupina, kde alkylem je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku a heterocyklylem je tetrahydrofuranlylová, pyridylová, pyrrolidinylová nebo morfolinylová skupina.

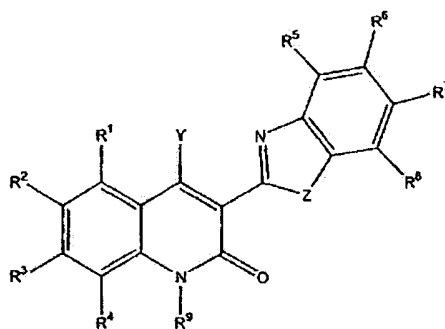
Předmětem předmětného vynálezu je také farmaceutický prostředek, jehož podstata spočívá v tom, že obsahuje svrchu kdekolí vymezenou sloučeninu podle tohoto vynálezu v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem.

- 5 Předmětem předmětného vynálezu je konečně sloučenina svrchu uvedeného vzorce I, pro použití jako farmaceutický prostředek působící jako inhibitor receptorové tyrozinkinázy vaskulárního endoteliálního růstového faktoru.

- 10 K poskytnutí plné informovanosti odborníkovi v oboru o šíři vynálezu je dále zařazena stat', ve které jsou popsány všechny aspekty navrženého řešení. Je zřejmé, že z obecného hlediska vynález zahrnuje několik skupin sloučenin, z nichž majitel patentu patentově chrání pouze vybraný soubor předmětných sloučenin.

- 15 Z obecného hlediska vynález poskytuje sloučeniny, farmaceutické prostředky obsahující tyto sloučeniny, způsoby přípravy farmaceutických prostředků a způsoby léčení pacientů pomocí farmaceutických prostředků a sloučenin.

- 20 Vynález poskytuje první skupinu sloučenin majících vzorec I. Vynález také poskytuje tautomery těchto sloučenin, farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin a farmaceuticky přijatelné soli těchto tautomerů. Vzorec I má následující podobu:



(I)

kde u první skupiny sloučenin:

- 25 Y je vybrána ze skupin $-OR^{10}$, skupin $-C(=O)-R^{11}$, skupin $-NR^{12}R^{13}$, substituovaných nebo nesubstituovaných alkinylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných nasycených heterocyklylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklyloxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných hydroxyalkylových skupin, nebo substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxyalkylových skupin;

- 35 Z je vybrána z O, S, nebo skupin NR^{14} ;

- 40 R^1 , R^2 , R^3 a R^4 mohou být stejné nebo různé a jsou nezávisle vybrány z H, Cl, Br, F, I, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, skupin $-OR^{15}$, skupin $-NR^{16}R^{17}$, substituovaných nebo nesubstituovaných amidinyllových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných guanidinyllových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných primárních, sekundárních nebo terciárních alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryllových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkenyllových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkinyllových skupin, substituova-

ných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)-aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diheterocyklylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (heterocyklyl)(alkyl)aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (heterocyklyl)(aryl)aminoalkylových skupin nebo skupin $-C(=O)R^{18}$;

R^5 , R^6 , R^7 a R^8 mohou být stejné nebo různé a jsou nezávisle vybrány z H, Cl, Br, F, I, $-NO_2$, $-OH$, skupin $-OR^{19}$, skupin $-NR^{20}R^{21}$, $-SH$, skupin $-SR^{22}$, skupin $-S(=O)R^{23}$, skupin $-S(=O)_2R^{24}$, $-CN$, substituovaných nebo nesubstituovaných amidinylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných guanidinylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných primárních, sekundárních nebo terciárních alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkenylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkinylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, skupin $-C(=O)R^{25}$, substituovaných nebo nesubstituovaných aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (heterocyklyl)(alkyl)aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (heterocyklyl)(aryl)aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných hydroxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxyalkylových skupin, nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklyloxyalkylových skupin;

R^9 a R^{14} mohou být stejné nebo různé a jsou nezávisle vybrány z H, $-OH$, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxy skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxy skupin, $-NH_2$, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylamino skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, $-C(=O)H$, $-C(=O)-$ alkylových skupin nebo $-C(=O)-$ arylových skupin;

R^{10} je vybrána z substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, $-C(=O)H$, $-C(=O)-$ alkylových skupin, $-C(=O)-$ arylových skupin, $-C(=O)O-$ alkylových skupin, $-C(=O)O-$ arylových skupin, $-C(=O)NH_2$, skupin $-C(=O)NH(alkyl)$, skupin $-C(=O)NH(aryl)$, skupin $-C(=O)N(alkyl)_2$, skupin $-C(=O)N(aryl)_2$, skupin $-C(=O)N(alkyl)(aryl)$, $-NH_2$, skupin $-NH(alkyl)$, skupin $-NH(aryl)$, skupin $-N(alkyl)_2$, skupin $-N(alkyl)(aryl)$, skupin $-N(aryl)_2$, skupin $-NH(heterocyklyl)$, skupin $-N(heterocyklyl)_2$, skupin $-N(alkyl)(heterocyklyl)$, $-N(aryl)(heterocyklyl)$, skupin $-C(=O)NH(heterocyklyl)$, skupin $-C(=O)N(heterocyklyl)_2$, skupin $-C(=O)N(alkyl)(heterocyklyl)$, skupin $-C(=O)N(aryl)(heterocyklyl)$, nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin;

R^{11} je vybrána z H, $-NH_2$, skupin $-NH(alkyl)$, skupin $-NH(aryl)$, skupin $-N(alkyl)_2$, skupin $-N(aryl)_2$, skupin $-N(alkyl)(aryl)$, skupin $-NH(heterocyklyl)$, skupin $-N(heterocyklyl)_2$, skupin $-N(alkyl)(heterocyklyl)$, skupin $-N(aryl)(heterocyklyl)$, $-O-$ alkylových skupin, $-O-$ arylových

skupin, heterocyklyloxyalkylových skupin, nebo substituovaných nebo nesubstituovaných aryl-
vých skupin;

5 R^{12} je vybrána z H, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituova-
ných nebo nesubstituovaných arylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných hetero-
cyklylových skupin;

10 R^{13} je vybrána z substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných
nebo nesubstituovaných arylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocykly-
lových skupin, -OH, alkoxy skupin, aryloxy skupin, -NH₂, substituovaných nebo nesubstituo-
vaných heterocyklylalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aminoalkylo-
vých skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoalkylových skupin, substitu-
15 vaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubsti-
tuovaných arylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylamino-
alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoalkylových sku-
pin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoskupin, substituovaných nebo nesubsti-
tuovaných arylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoskupin, sub-
20stituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituo-
vaných (alkyl)(aryl)aminoskupin, -C(=O)H, -C(=O)-alkylových skupin, -C(=O)-arylových sku-
pin, -C(=O)O-alkylových skupin, -C(=O)O-arylových skupin, -C(=O)NH₂, skupin
-C(=O)NH(alkyl), skupin -C(=O)NH(aryl), skupin -C(=O)N(alkyl)₂, skupin -C(=O)N(aryl)₂,
skupin -C(=O)N(alkyl)(aryl), -C(=O)-heterocyklylových skupin, -C(=O)NH(heterocyklyl),
skupin -C(=O)NH(heterocyklyl), skupin -C(=O)-N(heterocyklyl)₂, skupin -C(=O)N(aryl)-
25(heterocyklyl), substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylaminoalkylových skupin,
substituovaných nebo nesubstituovaných hydroxyalkylových skupin, substituovaných nebo ne-
substituovaných alkoxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxy-
alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklyloxyalkylových skupin,
nebo skupin -C(=O)-N(alkyl)(heterocyklyl);

30 R^{15} a R^{19} mohou být stejné nebo různé a jsou nezávisle vybrány z substituovaných nebo nesubsti-
tuovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, substi-
tuovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, substituovaných nebo nesubstituo-
vaných heterocyklylalkylových skupin, -C(=O)H, -C(=O)-alkylových skupin, -C(=O)-arylo-
vých skupin, -C(=O)NH₂, skupin -C(=O)NH(alkyl), skupin -C(=O)NH(aryl), skupin
35 -C(=O)N(alkyl)₂, skupin -C(=O)N(aryl)₂, skupin -C(=O)N(alkyl)(aryl), skupin -NH(hetero-
cyklyl), skupin -N(heterocyklyl)₂, skupin -N(alkyl)(heterocyklyl), skupin -N(aryl)(hetero-
cyklyl), substituovaných nebo nesubstituovaných aminoalkylových skupin, substituovaných nebo
nesubstituovaných alkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných
dialkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoalkylových
40 skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoalkylových skupin, substituovaných
nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituo-
vaných heterocyklylaminoalkylů, substituovaných nebo nesubstituovaných diheterocyklylamino-
alkylů, substituovaných nebo nesubstituovaných (heterocyklyl)(alkyl)aminoalkylů, substituova-
ných nebo nesubstituovaných(heterocyklyl)(aryl)aminoalkylů, substituovaných nebo nesubstituo-
45 vaných alkoxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných hydroxyalkylových
skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxyalkylových skupin, nebo substituova-
ných nebo nesubstituovaných heterocyklyloxyalkylových skupin;

50 R^{16} a R^{20} mohou být stejné nebo různé a jsou nezávisle vybrány z H, substituovaných nebo
nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových sku-
pin, nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin;

55 R^{17} a R^{21} mohou být stejné nebo různé a jsou nezávisle vybrány z H, substituovaných nebo ne-
substituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin,
substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, -C(=O)H, -C(=O)-alkylo-

vých skupin, $-C(=O)$ -arylových skupin, $-C(=O)NH_2$, skupin $-C(=O)NH(\text{alkyl})$, skupin $-C(=O)NH(\text{aryl})$, skupin $-C(=O)N(\text{alkyl})_2$, skupin $-C(=O)N(\text{aryl})_2$, skupin $-C(=O)N(\text{alkyl})(\text{aryl})$, $-C(=O)O$ -alkylových skupin, $-C(=O)O$ -arylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoalkylových skupin, $-C(=O)$ -heterocyklylových skupin, $-C(=O)O$ -heterocyklylových skupin, skupin $-C(=O)NH(\text{heterocyklyl})$, skupin $-C(=O)N(\text{heterocyklyl})_2$ skupin, skupin $-C(=O)N(\text{aryl})(\text{heterocyklyl})$, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diheterocyklylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (heterocyklyl)(alkyl)aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (heterocyklyl)(aryl)aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných hydroxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklyloxyalkylových skupin nebo skupin $-C(=O)N(\text{alkyl})(\text{heterocyklyl})$;

R^{18} , R^{23} , R^{24} a R^{25} mohou být stejné nebo různé a jsou nezávisle vybrány z H , $-NH_2$, skupin $-NH(\text{alkyl})$, skupin $-NH(\text{aryl})$, skupin $-N(\text{alkyl})_2$, skupin $-N(\text{aryl})_2$, skupin $-N(\text{alkyl})(\text{aryl})$, skupin $-NH(\text{heterocyklyl})$, skupin $-N(\text{heterocyklyl})(\text{alkyl})$, skupin $-N(\text{heterocyklyl})(\text{aryl})$, skupin $-N(\text{heterocyklyl})_2$, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, $-OH$, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxy skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxy skupin, heterocyklyloxy skupin, $-NHOH$, skupin $-N(\text{alkyl})OH$, skupin $-N(\text{aryl})OH$, $-N(\text{alkyl})O$ -alkylových skupin, $-N(\text{aryl})O$ -alkylových skupin, $-N(\text{alkyl})O$ -arylových skupin nebo $-N(\text{aryl})O$ -arylových skupin;

30 a

R^{22} je vybrána ze substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin.

35

Tento vynález poskytuje druhou skupinu sloučenin, která zahrnuje sloučeniny mající vzorce I, tautomery těchto sloučenin, farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin a farmaceuticky přijatelných solí těchto tautomerů.

40 Ve druhé skupině sloučenin:

Y je vybrána ze skupin $-OR^{10}$, skupin $-C(=O)R^{11}$, skupin $-NR^{12}R^{13}$, substituovaných nebo nesubstituovaných alkinylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných nasycených heterocyklylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklyloxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných hydroxyalkylových skupin, nebo substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxyalkylových skupin;

Z je vybrána z O , S nebo skupin NR^{14} ;

55

R^1 , R^2 , R^3 a R^4 mohou být stejné nebo různé a jsou nezávisle vybrány z H, Cl, Br, F, I, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, skupin $-\text{OR}^{15}$, skupin $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, substituovaných nebo nesubstituovaných amidinylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných guanidinylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných primárních, sekundárních a terciárních alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryllových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkenylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkinylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)-aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin nebo skupin $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{18}$;

R^5 , R^6 , R^7 a R^8 mohou být stejné nebo různé a jsou nezávisle vybrány z H, Cl, Br, F, I, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, skupin $-\text{OR}^{19}$, skupin $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, $-\text{SH}$, skupin $-\text{SR}^{22}$, skupin $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{23}$, skupin $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{24}$, $-\text{CN}$, substituovaných nebo nesubstituovaných amidinylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných guanidinylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných primárních, sekundárních a terciárních alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryllových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkenylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkinylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{25}$ skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných hydroxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxyalkylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklyloxyalkylových skupin;

R^9 je vybrána ze skupiny sestávající z $-\text{OH}$, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxy-skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxy-skupin, $-\text{NH}_2$, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryllových skupin, $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})$ -alkylových skupin nebo $-\text{C}(=\text{O})$ -aryllových skupin;

R^{10} je vybrána z substituovaných nebo nesubstituovaných aryllových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $\text{C}(=\text{O})$ -alkylových skupin, $-\text{C}(=\text{O})$ -aryllových skupin, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -alkylových skupin, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -aryllových skupin, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, skupin $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{alkyl})$, skupin $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{aryl})$, skupin $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{alkyl})_2$, skupin $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{aryl})_2$, skupin $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{alkyl})(\text{aryl})$, $-\text{NH}_2$, skupin $-\text{NH}(\text{alkyl})$, skupin $-\text{NH}(\text{aryl})$, skupin $-\text{N}(\text{alkyl})_2$, skupin $-\text{N}(\text{alkyl})(\text{aryl})$, skupin $-\text{N}(\text{aryl})_2$, skupin $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-(\text{heterocyklyl})$, skupin $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{heterocyklyl})_2$, skupin $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{alkyl})(\text{heterocyklyl})$, skupin $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{aryl})(\text{heterocyklyl})$ nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin;

R^{11} je vybrána z H, $-\text{NH}_2$, skupin $-\text{NR}(\text{alkyl})$, skupin $-\text{NH}(\text{aryl})$, skupin $-\text{N}(\text{alkyl})_2$, skupin $-\text{N}(\text{aryl})_2$, skupin $-\text{N}(\text{alkyl})(\text{aryl})$, skupin $-\text{NH}(\text{heterocyklyl})$, skupin $-\text{N}(\text{heterocyklyl})_2$, skupin $-\text{N}(\text{alkyl})(\text{heterocyklyl})$, $-\text{O}$ -alkylových skupin, O -aryllových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných aryllových skupin;

R^{12} je vybrána z H, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin;

5 R^{13} je vybrána z H, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, -OR, alkoxyskupin, aryloxyskupin, -NH₂, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoskupin, -C(=O)R, -C(=O)-alkylových skupin, -C(=O)-arylových skupin, -C(=O)O-alkylových skupin, -C(=O)O-arylových skupin, -C(=O)NH₂, skupin -C(=O)NH(alkyl), skupin -C(=O)NH(aryl), skupin -C(=O)N(alkyl)₂, skupin -C(=O)N(aryl)₂, skupin -C(=O)N(alkyl)(aryl), substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoalkylových skupin, -C(=O)-heterocyklylových skupin, -C(=O)-O-heterocyklylových skupin, skupin -C(=O)NH(heterocyklyl), skupin -C(=O)N(heterocyklyl)₂, skupin -C(=O)N(aryl)(heterocyklyl), skupin -C(=O)-N(alkyl)(heterocyklyl), substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných hydroxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxyalkylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklyloxyalkylových skupin;

R^{14} je vybrána z H, -OH, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxyskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxyskupin, -NH₂, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, -C(=O)H, -C(=O)-alkylových skupin nebo -C(=O)-arylových skupin;

35 R^{15} a R^{19} mohou být stejné nebo různé a jsou nezávisle vybrány ze substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, -C(=O)H, -C(=O)-alkylových skupin, -C(=O)-arylových skupin, -C(=O)NH₂, skupin -C(=O)NH(alkyl), skupin -C(=O)NH(aryl), skupin -C(=O)N(alkyl)₂, skupin -C(=O)N(aryl)₂, skupin -C(=O)N(alkyl)(aryl), substituovaných nebo nesubstituovaných aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diheterocyklylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (heterocyklyl)(alkyl)aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (heterocyklyl)(aryl)aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných hydroxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxyalkylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklyloxyalkylových skupin;

55 R^{16} a R^{20} mohou být stejné nebo různé a jsou nezávisle vybrány z H, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin;

R¹⁷ a R²¹ mohou být stejné nebo různé a jsou nezávisle vybrány z H, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, -C(=O)H, -C(=O)-alkylových skupin, -C(=O)-arylových skupin, -C(=O)NH₂, skupin -C(=O)NH(alkyl), skupin -C(=O)NH(aryl), skupin -C(=O)N(alkyl)₂, skupin -C(=O)N(aryl)₂, skupin -C(=O)N(alkyl)(aryl), -C(=O)O-alkylových skupin, -C(=O)O-arylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoalkylových skupin, -C(=O)-heterocyklylových skupin, -C(=O)-O-heterocyklylových skupin, skupin -C(=O)NH(heterocyklyl), skupin -C(=O)-N(heterocyklyl)₂, skupin -C(=O)N(aryl)(heterocyklyl), skupin -C(=O)-N(alkyl)(heterocyklyl), substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných hydroxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxyalkylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklyloxyalkylových skupin;

R¹⁸, R²³, R²⁴ a R²⁵ mohou být stejné nebo různé a jsou nezávisle vybrány z H, -NH₂, skupin -NH(alkyl), skupin -NH(aryl), skupin -N(alkyl)₂, skupin -N(aryl)₂, skupin -N(alkyl)(aryl), skupin -NH(heterocyklyl), skupin -N(heterocyklyl)(alkyl), skupin -N(heterocyklyl)(aryl), skupin -N(heterocyklyl)₂, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, -OH, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxy skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxy skupin, -NHOR, skupin -N(alkyl)OH, skupin -N(aryl)OH, -N(alkyl)O-alkylových skupin, -N(aryl)O-alkylových skupin, -N(alkyl)O-arylových skupin nebo -N(aryl)O-arylových skupin;

a

R²² je vybrána ze substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin.

Vynález poskytuje třetí skupinu sloučenin zahrnující sloučeniny mající vzorec I, tautomery sloučenin, farmaceuticky přijatelné soli sloučenin a farmaceuticky přijatelné soli těchto tautomerů.

Třetí skupina sloučeniny:

Y je vybrána z -OH, SH, alkylthioskupin, arylthioskupin, -OR¹⁰ skupin, skupin -C(=O)-R¹¹, skupin -NR¹²R¹³, -CN, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkenylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkinyllových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aralkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklyloxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných hydroxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxyalkylových skupin, nebo substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxyalkylových skupin;

Z je vybrána z O, S, nebo skupin NR^{14} ;

R^1 , R^2 , R^3 a R^4 mohou být stejné nebo různé a jsou nezávisle vybrány z H, Cl, Br, F, I, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, skupin $-\text{OR}^{15}$ skupin, skupin $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, substituovaných nebo nesubstituovaných amidinylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných guanidinylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných primárních, sekundárních nebo terciárních alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryllových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkenylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkinylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)-aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, nebo skupin $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{18}$;

R^5 , R^6 , R^7 a R^8 mohou být stejné nebo různé a jsou nezávisle vybrány z H, Cl, Br, F, I, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, skupin $-\text{OR}^{19}$, skupin $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, $-\text{SH}$, skupin $-\text{SR}^{22}$, skupin $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{23}$, skupin $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{24}$, $-\text{CN}$, substituovaných nebo nesubstituovaných amidinylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných guanidinylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných primárních, sekundárních nebo terciárních alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryllových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkenylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkinylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)-aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, skupin $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{25}$, substituovaných nebo nesubstituovaných aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných hydroxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxyalkylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklyloxyalkylových skupin;

R^9 a R^{14} mohou být stejné nebo různé a jsou nezávisle vybrány z H, $-\text{OH}$, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxy skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxy skupin, $-\text{NH}_2$, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylamino skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryllových skupin, $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})$ -alkylových skupin nebo $-\text{C}(=\text{O})$ -arylových skupin;

R^{10} je vybrána ze substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryllových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})$ -alkylových skupin, $-\text{C}(=\text{O})$ -arylových skupin, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -alkylových skupin, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -arylových skupin, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, skupin $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{alkyl})$, skupin $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{aryl})$, skupin $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{alkyl})_2$, skupin $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{aryl})_2$, skupin $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{alkyl})(\text{aryl})$, $-\text{NH}_2$, skupin $-\text{NH}(\text{alkyl})$, skupin $-\text{NH}(\text{aryl})$, skupin $-\text{N}(\text{alkyl})_2$, skupin $-\text{N}(\text{alkyl})(\text{aryl})$, skupin $-\text{N}(\text{aryl})_2$, skupin $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{heterocyklyl})$, skupin $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{heterocyklyl})_2$, skupin $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{alkyl})(\text{heterocyklyl})$ nebo skupin $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{aryl})(\text{heterocyklyl})$;

R^{11} je vybrána z H, –OH, alkoxy skupin, aryloxy skupin, –NH₂, skupin –NH(alkyl), skupin –NH(aryl), skupin –N(alkyl)₂, skupin –N(aryl)₂, skupin –N(alkyl)(aryl), substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, skupin –NH(heterocyklyl), skupin –N(heterocyklyl)₂, skupin –N(alkyl)(heterocyklyl) nebo substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin;

5

R^{12} je vybrána z H, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin;

10

R^{13} je vybrána z H, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, –OH, alkoxy skupin, aryloxy skupin, –NH₂, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoskupin, –C(=O)H, –C(=O)–alkylových skupin, –C(=O)–arylových skupin, –C(=O)O–alkylových skupin, –C(=O)O–arylových skupin, –C(=O)NH₂, skupin –C(=O)NH(alkyl), skupin –C(=O)NH(aryl), skupin –C(=O)N(alkyl)₂, skupin –C(=O)N(aryl)₂, skupin –C(=O)N(alkyl)(aryl), –C(=O)–heterocyklylových skupin, –C(=O)–O–heterocyklylových skupin, skupin –C(=O)NH(heterocyklyl), skupin –C(=O)N(heterocyklyl)₂, skupin –C(=O)N(alkyl)(heterocyklyl), skupin –C(=O)N(aryl)(heterocyklyl), substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných hydroxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxyalkylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklyloxyalkylových skupin;

30

R^{15} a R^{19} mohou být stejné nebo různé a jsou nezávisle vybrány ze substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, –C(=O)H, –C(=O)–alkylových skupin, –C(=O)–arylových skupin, –C(=O)NH₂, skupin –C(=NH(alkyl)), skupin –C(=O)NH(aryl), skupin –C(=O)N(alkyl)₂, skupin –C(=O)N(aryl)₂, skupin –C(=O)N(alkyl)(aryl), substituovaných nebo nesubstituovaných aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylaminoalkyl, substituovaných nebo nesubstituovaných diheterocyklylaminoalkylových, substituovaných nebo nesubstituovaných (heterocyklyl)(alkyl)aminoalkylových, substituovaných nebo nesubstituovaných (heterocyklyl)(aryl)aminoalkylových, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných hydroxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxyalkylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklyloxyalkylových skupin;

45

50

R^{16} a R^{20} mohou být stejné nebo různé a jsou nezávisle vybrány z H, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin;

55

R^{17} a R^{21} mohou být stejné nebo různé a jsou nezávisle vybrány z H, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových sku-

pin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, $-C(=O)H$, $-C(=O)$ -alkylových skupin, $-C(=O)$ -arylových skupin, $-C(=O)NH_2$, skupin $-C(=O)NH(alkyl)$, skupin $-C(=O)NH(aryl)$, skupin $-C(=O)N(alkyl)_2$, skupin $-C(=O)N(aryl)_2$, skupin $-C(=O)N(alkyl)(aryl)$, $-C(=O)O$ -alkylových skupin, $-C(=O)O$ -arylových skupin, substituovaných nebo
 5 nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoalky-
 10 lových skupin, $-C(=O)$ -heterocyklylových skupin, $-C(=O)-O$ -heterocyklylových skupin, skupin $-C(=O)NH(heterocyklyl)$, skupin $-C(=O)-N(heterocyklyl)_2$, skupin $-C(=O)N(alkyl)(heterocyklyl)$, skupin $-C(=O)-N(aryl)(heterocyklyl)$, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných hydroxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxyalkylových skupin, substituovaných nebo
 15 nesubstituovaných aryloxyalkylových skupin, nebo substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxyalkylových skupin, nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklyloxyalkylových skupin;

R^{18} , R^{23} , R^{24} a R^{25} mohou být stejné nebo různé a jsou nezávisle vybrány z $-H$, $-NH_2$, skupin $-NH(alkyl)$, skupin $-NH(aryl)$, skupin $-N(alkyl)_2$ skupin, skupin $-N(aryl)_2$, skupin $-N(alkyl)(aryl)$, skupin $-NH(heterocyklyl)$, skupin $-N(heterocyklyl)(alkyl)$, skupin $-N(heterocyklyl)(aryl)$, skupin $-N(heterocyklyl)_2$ skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, $-OH$, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxy skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxy skupin, substituova-
 20 ných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, $-NHOH$, skupin $-N(alkyl)OH$, skupin $-N(aryl)OH$, $-N(alkyl)O$ -alkylových skupin, $-N(aryl)O$ -alkylových skupin, $-N(alkyl)O$ -arylových skupin nebo $-N(aryl)O$ -arylových skupin;

a
 30 R^{22} je vybrána ze substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin.

35 Ve třetí skupině sloučenin je alespoň jedna z R^5 , R^6 , R^7 nebo R^8 vybrána ze substituovaných nebo nesubstituovaných amidinylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných guanidinylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných nasycených heterocyklylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoalkylových skupin, substituova-
 40 ných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných hydroxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxyalkylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklyloxyalkylových skupin; skupin $-OR^{19}$ skupin, kde R^{19} je vybrána ze substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, $-C(=O)H$, skupin $-C(=O)$ -arylových skupin, $-C(=O)NH_2$, skupin $-C(=O)NH(alkyl)$, skupin $-C(=O)NH(aryl)$, skupin $-C(=O)N(alkyl)_2$, skupin $-C(=O)N(aryl)_2$, skupin $-C(=O)N(alkyl)(aryl)$, substituovaných nebo nesubstituovaných aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoalkylových skupin, substituova-
 55

vaných nebo nesubstituovaných heterocyklylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diheterocyklylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (heterocyklyl)(alkyl)aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (heterocyklyl)(aryl)aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných hydroxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxyalkylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklyloxyalkylových skupin; skupin $-NR^{20}R^{21}$, kde R^{20} je vybrána ze substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin; skupin $-NR^{20}R^{21}$, kde R^{21} je vybrána ze substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, $-C(=O)H$, $-C(=O)-$ arylových skupin, $-C(=O)NH_2$, skupin $-C(=O)NH(alkyl)$, skupin $-C(=O)NH(aryl)$, skupin $-C(=O)N(alkyl)_2$, skupin $-C(=O)N(aryl)_2$, skupin $-C(=O)N(alkyl)(aryl)$, $-C(=O)O-$ alkylových skupin, $-C(=O)O-$ arylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných hydroxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklyloxyalkylových skupin; nebo skupin $-C(=O)R^{25}$, kde R^{25} je vybrána z H , $-NH_2$, skupin $-NH(alkyl)$, skupin $-NH(aryl)$, skupin $-N(alkyl)_2$, skupin $-N(aryl)_2$, skupin $-N(alkyl)(aryl)$, skupin $-NH(heterocyklyl)$, skupin $-N(heterocyklyl)(alkyl)$, skupin $-N(heterocyklyl)(aryl)$, skupin $-N(heterocyklyl)_2$, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxyskupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin.

Tento vynález poskytuje čtvrtou skupinu sloučenin majících vzorec I, tautomerů těchto sloučenin, farmaceuticky přijatelných solí těchto sloučenin a farmaceuticky přijatelných solí těchto tautomerů.

Ve čtvrté skupině sloučenin:

Y je vybrána z $-OH$, SH , alkylthioskupin, arylthioskupin, skupin $-OR^{10}$, skupin $-C(=O)-R^{11}$, skupin $-NR^{12}R^{13}$, $-CN$, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkenylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aralkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklyloxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných hydroxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxyalkylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxyalkylových skupin;

Z je vybrána z O , S nebo skupin NR^{14} ;

R^1 , R^2 , R^3 a R^4 mohou být stejné nebo různé, a jsou nezávisle vybrány z H , Cl , Br , F , I , $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, skupin $-OR^{15}$, skupin $-NR^{16}R^{17}$, substituovaných nebo nesubstituovaných amidinových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných guanidinových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných primárních, sekundárních nebo terciárních alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných

- alkenylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkinylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)-aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin nebo skupin $-C(=O)R^{18}$;
- 10 R^5 , R^6 , R^7 a R^8 mohou být stejné nebo různé a jsou nezávisle vybrány z H, Cl, Br, F, I, $-NO_2$, $-OH$, skupin $-OR^{19}$, skupin $-NR^{20}R^{21}$, $-SH$, skupin $-SR^{22}$, skupin $-S(=O)R^{23}$, skupin $-S(=O)_2R^{24}$, $-CN$, substituovaných nebo nesubstituovaných amidinylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných guanidinylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných primárních, sekundárních nebo terciárních alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryllových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkenylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkinylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)-aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, skupin $-C(=O)R^{25}$, substituovaných nebo nesubstituovaných aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných hydroxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxyalkylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklyloxyalkylových skupin;
- 20 R^9 a R^{14} mohou být stejné nebo různé a jsou nezávisle vybrány z H, $-OH$, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxy skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxy skupin, $-NH_2$, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylamino skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryllových skupin, $-C(=O)H$, $-C(=O)$ -alkylových skupin nebo $-C(=O)$ -arylových skupin;
- 30 R^{10} je vybrána ze substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryllových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, $-C(=O)H$, $-C(=O)$ -alkylových skupin, $-C(=O)$ -arylových skupin, $-C(=O)O$ -alkylových skupin, $-C(=O)O$ -arylových skupin, $-C(=O)NH_2$, skupin $-C(=O)NH(alkyl)$, skupin $-C(=O)NH(aryl)$, skupin $-C(=O)N(alkyl)_2$, skupin $-C(=O)N(aryl)_2$, skupin $-C(=O)NH_2$, skupin $-C(=O)NH(alkyl)$, skupin $-C(=O)NH(aryl)$, skupin $-C(=O)N(alkyl)_2$, skupin $-C(=O)N(aryl)_2$, skupin $-N(alkyl)-(aryl)$, $-NH_2$, skupin $-NH(alkyl)$, skupin $-NH(aryl)$, skupin $-N(alkyl)_2$, skupin $-N(alkyl)(aryl)$, skupin $-N(aryl)_2$, skupin $-C(=O)NH(heterocyklyl)$, skupin $-C(=O)N(heterocyklyl)_2$, skupin $-C(=O)N(alkyl)(heterocyklyl)$ nebo skupinu $-C(=O)N(aryl)(heterocyklyl)$;
- 40 R^{11} je vybrána z H, $-OH$, alkoxy skupin, aryloxy skupin, $-NH_2$, skupin $-NH(alkyl)$, skupin $-NH(aryl)$, skupin $-N(alkyl)_2$, skupin $-N(aryl)_2$, skupin $-N(alkyl)(aryl)$, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, skupin $-NH(heterocyklyl)$, skupin $-N(heterocyklyl)_2$, skupin $-N(alkyl)(heterocyklyl)$ nebo substituovaných nebo nesubstituovaných skupin;
- 50 R^{12} je vybrána z H, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryllových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin;
- 55

R^{13} je vybrána z H, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, $-OH$, alkoxy skupin, aryloxy skupin, $-NH_2$, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoskupin, $-C(=O)H$, $-C(=O)$ -alkylových skupin, $-C(=O)$ -arylových skupin, $-C(=O)O$ -alkylových skupin, $-C(=O)O$ -arylových skupin, $-C(=O)NH_2$, skupin $-C(=O)NH(alkyl)$, skupin $-C(=O)NH(aryl)$, skupin $-C(=O)N(alkyl)_2$, skupin $-C(=O)N(aryl)_2$, skupin $-C(=O)N(alkyl)(aryl)$, $-C(=O)$ -heterocyklylových skupin, $-C(=O)O$ -heterocyklylových skupin, skupin $-C(=O)NH(heterocyklyl)$ skupin, skupin $-C(=O)N(heterocyklyl)_2$, skupin $-C(=O)N(alkyl)(heterocyklyl)$, skupin $-C(=O)N(aryl)(heterocyklyl)$, substituovaných nebo nesubstituovaných, heterocyklylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných hydroxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxyalkylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxyalkylových nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklyloxyalkylových skupin;

R^{15} a R^{19} mohou být stejné nebo různé a jsou nezávisle vybrány ze substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, $-C(=O)H$, $-C(=O)$ -alkylových skupin, $-C(=O)$ -arylových skupin, $-C(=O)NH_2$, skupin $-C(=O)NH(alkyl)$, skupin $-C(=O)NH(aryl)$, skupin $-C(=O)N(alkyl)_2$, skupin $-C(=O)N(aryl)_2$, skupin $-C(=O)N(alkyl)(aryl)$, substituovaných nebo nesubstituovaných aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylaminoalkylových, substituovaných nebo nesubstituovaných diheterocyklylaminoalkylových, substituovaných nebo nesubstituovaných (heterocyklyl)(alkyl)aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (heterocyklyl)(aryl)aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných hydroxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxyalkylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklyloxyalkylových skupin;

R^{16} a R^{20} mohou být stejné nebo různé a jsou nezávisle vybrány z H, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin;

R^{17} a R^{21} mohou být stejné nebo různé a jsou nezávisle vybrány z H, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, $-C(=O)H$, $-C(=O)$ -alkylových skupin, $-C(=O)$ -arylových skupin, $-C(=O)NH_2$, skupin $-C(=O)NH(alkyl)$, skupin $-C(=O)NH(aryl)_2$, skupin $-C(=O)N(alkyl)_2$, skupin $-C(=O)N(aryl)_2$, skupin $-C(=O)N(alkyl)(aryl)$, $-C(=O)O$ -alkylových skupin, $-C(=O)O$ -arylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo

nesubstituovaných arylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoalkylových skupin, $-C(=O)$ -heterocyklylových skupin, $-C(=O)-O$ -heterocyklylových skupin, skupin $-C(=O)NH$ (heterocyklyl), skupin $-C(=O)-N$ (heterocyklyl)₂, skupin $-C(=O)-N$ (alkyl)(heterocyklyl), skupin $-C(=O)-N$ (aryl)(heterocyklyl), substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných hydroxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxyalkylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklyloxyalkylových skupin;

R^{18} , R^{23} , R^{24} a R^{25} mohou být stejné nebo různé a jsou nezávisle vybrány z H, $-NH_2$, skupin $-NH$ (alkyl), skupin $-NH$ (aryl), skupin $-N$ (alkyl)₂, skupin $-N$ (aryl)₂, skupin $-N$ (alkyl)(aryl), skupin $-NH$ (heterocyklyl), skupin $-N$ (heterocyklyl)(alkyl), skupin $-N$ (heterocyklyl)(aryl), skupin $-N$ (heterocyklyl)₂, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, $-OH$, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxy skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxy skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, $-NHOH$, $-N$ (alkyl)OH skupin, skupin $-N$ (aryl)OH, $-N$ (alkyl)O-alkylových skupin, $-N$ (aryl)O-alkylových skupin, $-N$ (alkyl)O-arylových skupin nebo $-N$ (aryl)O-arylových skupin;

a

R^{22} je vybrána ze substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin.

Ve čtvrté skupině sloučenin je alespoň jedna z R^1 , R^2 , R^3 nebo R^4 skupina $-OR^{15}$ a R^{15} je vybrána ze substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diheterocyklylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (heterocyklyl)(alkyl)aminoalkylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných (heterocyklyl)(aryl)aminoalkylových skupin.

Jsou také poskytovány výhodné sloučeniny z kterékoli z výše uvedené první, druhé nebo třetí skupiny, kde Z je $-NR^{14}$. Je poskytována výhodná sloučenina ze čtvrté skupiny, kde Z je skupina $-NR^{10}$.

Jsou také poskytovány výhodné sloučeniny z kterékoli z výše uvedené první, druhé, třetí a čtvrté skupiny, kde Y je skupina $-OR^{10}$, skupina $-NR^{12}R^{13}$ nebo substituovaná nebo nesubstituovaná alkylová skupina.

Jsou také poskytovány jiné výhodné sloučeniny z kterékoli z výše uvedené první, druhé, třetí nebo čtvrté skupiny, kde R^1 je vybrána z H, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxy skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkoxy skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklyloxy skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin.

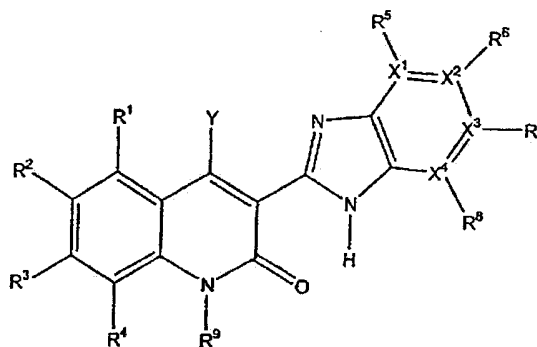
Jsou také poskytovány ještě jiné výhodné sloučeniny z kterékoli z výše uvedené první, druhé, třetí nebo čtvrté skupiny, kde R^2 je vybrána ze skupiny sestávající z H, F, Cl, $-NO_2$, substituova-

ných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkoxyskupin a substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin.

Jsou také poskytovány ještě jiné výhodné sloučeniny z kterékoli z výše uvedené první, druhé, třetí nebo čtvrté skupiny, kde R^6 nebo R^7 je alkylová skupina. Ještě více výhodné sloučeniny ze čtvrté skupiny jsou ty, kde R^6 nebo R^7 je skupina $-OR^{19}$ a R^{19} je alkylová skupina, aryllová skupina, heterocyklylová skupina nebo heterocyklylalkylová skupina.

Jsou také poskytovány výhodné sloučeniny ze čtvrté skupiny sloučenin, kde R^1 je skupina $-OR^{15}$, kde R^{15} je vybrána ze substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diheterocyklylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (heterocyklyl)(alkyl)aminoalkylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných (heterocyklyl)(aryl)aminoalkylových skupin.

Vynález dále poskytuje sloučeniny mající strukturní vzorec II. Vynález poskytuje tautomery těchto sloučenin, farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin a farmaceuticky přijatelné soli těchto tautomerů. Strukturní vzorec II má následující podobu



(II)

kde:

Y je vybrána z H , $-OH$, $-OR^{10}$ skupin, $-SH$, $-SR^{11}$ skupin, $-NR^{12}R^{13}$ skupin, $-CN$, $-C(=O)-R^{14}$ skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkenylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkinylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aralkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryllových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných hydroxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxyalkylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklyloxyalkylových skupin;

X^1, X^2, X^3 a X^4 jsou vybrány z C nebo N, a alespoň jedna z X^1, X^2, X^3 a X^4 je N;

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$ a R^8 mohou být stejné nebo různé a jsou nezávisle vybrány z H, Cl, Br, F, I, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, skupin $-\text{OR}^{15}$, skupin $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, skupin $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{SH}$, skupin $-\text{SR}^{19}$, skupin $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{20}$, skupin $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{21}$, substituovaných nebo nesubstituovaných amidinylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných guanidinylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných primárních, sekundárních nebo terciárních alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkenylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkinylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných hydroxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxyalkylových skupin, nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklyloxyalkylových skupin; R^5 není přítomna nebo je H pokud X^1 je N; R^6 není přítomna nebo je H pokud X^2 je N; R^7 není přítomna nebo je H pokud X^3 je N; a R^8 není přítomna nebo je H pokud X^4 je N;

R^9 je vybrána z H, $-\text{OH}$, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxy skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxy skupin, $-\text{NH}_2$, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})$ -alkylových skupin nebo $-\text{C}(=\text{O})$ -arylových skupin;

R^{10} je vybrána ze substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})$ -alkylových skupin, $-\text{C}(=\text{O})$ -arylových skupin, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -alkylových skupin, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -arylových skupin, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, skupin $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{alkyl})$, skupin $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{aryl})$, skupin $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{alkyl})_2$, skupin $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{aryl})_2$, skupin $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{alkyl})(\text{aryl})$, $-\text{NH}_2$, skupin $-\text{NH}(\text{alkyl})$, skupin $-\text{NH}(\text{aryl})$, skupin $-\text{N}(\text{alkyl})_2$, skupin $-\text{N}(\text{alkyl})(\text{aryl})$, skupin $-\text{N}(\text{aryl})_2$, skupin $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{heterocyklyl})$, skupin $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{heterocyklyl})_2$, skupin $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{alkyl})(\text{heterocyklyl})$ nebo skupin $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{aryl})(\text{heterocyklyl})$;

R^{11} a R^{19} mohou být stejné nebo různé a jsou nezávisle vybrány ze substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin;

R^{12} je vybrána z H, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin;

R^{13} je vybrána z H, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, $-\text{OH}$, alkoxy skupin, aryloxy skupin, $-\text{NH}_2$, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoalkylových

skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoskupin, $-C(=O)H$, $-C(=O)$ -alkylových skupin, $-C(=O)$ -arylových skupin, $-C(=O)O$ -alkylových skupin, $-C(=O)O$ -arylových skupin, $-C(=O)NH_2$, skupin $-C(=O)NH(alkyl)$, skupin $-C(=O)NH(aryl)$, skupin $-C(=O)N(alkyl)_2$, skupin $-C(=O)N(aryl)_2$, skupin $-C(=O)N(alkyl)(aryl)$, $-C(=O)$ -heterocyklylových skupin, $-C(=O)O$ -heterocyklylových skupin, skupin $-C(=O)NH(heterocyklyl)$, skupin $-C(=O)N(heterocyklyl)_2$, skupin $-C(=O)N(alkyl)(heterocyklyl)$, skupin $-C(=O)N(aryl)(heterocyklyl)$, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných hydroxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxyalkylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklyloxyalkylových skupin;

R^{14} je vybrána z H , $-OH$, alkoxy skupin, aryloxy skupin, $-NH_2$, skupin $-NH(alkyl)$, skupin $-NH(aryl)$, skupin $-N(alkyl)_2$, skupin $-N(aryl)_2$, skupin $-N(alkyl)(aryl)$, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, skupin $-NH(heterocyklyl)$, skupin $-N(heterocyklyl)_2$, skupin $-N(alkyl)(heterocyklyl)$ nebo skupin $-N(aryl)(heterocyklyl)$;

R^{12} a R^{13} mohou být spojeny dohromady za tvorby 5- až 7-členného nasyceného nebo nenasyceného, substituovaného nebo nesubstituovaného nebo kruhu obsahujícího N ;

R^{15} je vybrána ze substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, $-C(=O)H$, $-C(=O)$ -alkylových skupin, $-C(=O)$ -arylových skupin, $-C(=O)NH_2$, skupin $-C(=O)NH(alkyl)$, skupin $-C(=O)NH(aryl)$, skupin $-C(=O)N(alkyl)_2$, skupin $-C(=O)N(aryl)_2$, skupin $-C(=O)N(alkyl)(aryl)$, substituovaných nebo nesubstituovaných aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diheterocyklylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (heterocyklyl)(alkyl)aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (heterocyklyl)(aryl)aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných hydroxyalkylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklyloxyalkylových skupin;

R^{16} je vybrána z H , substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin;

R^{17} je vybrána z H , substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, $-C(=O)H$, $-C(=O)$ -alkylových skupin, $-C(=O)$ -arylových skupin, $-C(=O)NH_2$, skupin $-C(=O)NH(alkyl)$, skupin $-C(=O)NH(aryl)$, skupin $-C(=O)N(alkyl)_2$, skupin $-C(=O)N(aryl)_2$, skupin $-C(=O)N(alkyl)(aryl)$, $-C(=O)O$ -alkylových skupin, $-C(=O)O$ -arylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (aryl)(alkyl)aminoalkylových skupin, substituovaných

nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, $-C(=O)$ -heterocyklylových skupin, $-C(=O)-O$ -heterocyklylových skupin, skupin $-C(=O)NH$ (heterocyklyl), skupin $-C(=O)-N$ (heterocyklyl)₂, skupin $-C(=O)-N$ (alkyl)(heterocyklyl), skupin $-C(=O)-N$ (aryl)(heterocyklyl), substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných hydroxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklyloxyalkylových skupin, $-OH$, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxy skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxy skupin nebo $-NH_2$ skupin;

R^{16} a R^{17} mohou společně tvořit 5- až 7- členný nasycený nebo nenasycený, substituovaný nebo nesubstituovaný kruh obsahující N; a

R^{18} , R^{20} a R^{21} mohou být stejné nebo různé a jsou nezávisle vybrány z H, $-NH_2$, skupin $-NH$ (alkyl), skupin $-NH$ (aryl), skupin $-N$ (alkyl)₂, skupin $-N$ (aryl)₂, skupin $-N$ (alkyl)(aryl), substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, $-OH$, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxy skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxy skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, $-NHOH$, skupin $-N$ (alkyl)OH, skupin $-N$ (aryl)OH, $-N$ (alkyl)O-alkylových skupin, $-N$ (aryl)O-alkylových skupin, $-N$ (alkyl)O-arylových skupin nebo $-N$ (aryl)O-arylových skupin.

Jsou také poskytnuty výhodné sloučeniny mající vzorec II, kde Y je vybrána z H, $-OH$, skupin $-OR^{10}$ nebo skupin $-NR^{12}R^{13}$.

Dále jsou poskytnuty jiné výhodné sloučeniny vzorce II, kde alespoň dvě z X^1 , X^2 , X^3 a X^4 jsou C a odpovídající substituenty R^5 , R^6 , R^7 a R^8 jsou vodík, a alespoň jedna z X^1 , X^2 , X^3 a X^4 je N a zbytek sloučeniny je shodný s jakoukoli z výše uvedených sloučenin.

Dále jsou poskytnuty jiné výhodné sloučeniny vzorce II, kde R^6 nebo R^7 jsou alkylová, arylová, heterocyklylová nebo heterocykloalkylová skupina a zbytek molekuly je shodný s jakoukoli z výše uvedených sloučenin.

Dále jsou poskytnuty jiné sloučeniny vzorce II, kde R^6 a R^7 je skupina OR^{15} a R^{15} je alkylová, arylová, heterocyklylová nebo heterocykloalkylová skupina a zbytek molekuly je shodný s jakoukoli z výše uvedených sloučenin.

Dále jsou poskytnuty jiné sloučeniny vzorce II, kde R^1 je vybrána z H, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxy skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkoxy skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklyloxy skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin.

Dále jsou poskytnuty jiné sloučeniny vzorce II, kde v těchto sloučeninách vzorce II je R^2 vybrána z H, F, Cl, $-NO_2$, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkoxy skupin.

Podle vynálezu jsou dále poskytovány farmaceutické prostředky, které obsahují jakoukoli z výše uvedených sloučenin v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem.

Jsou také poskytnuty chinolinonové deriváty popsané svrchu pro použití jako farmaceutický prostředek s protirakovinným účinkem.

Dále je poskytnut chinolinový derivát, kterým je 4-amino-5-fluor-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]chinolin-2(1H)-on, jeho farmaceuticky přijatelná sůl, jeho tautomer nebo farmaceuticky přijatelná sůl tautomeru. Je také poskytnut farmaceutický prostředek, který

obsahuje tento chinolinonový derivát v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem. Taktéž je poskytnuto použití tohoto chinolinonového derivátu pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení rakoviny, stejně jako pro použití jako farmaceutický prostředek s protirakovinným účinkem.

5

Další předměty, znaky a výhody tohoto vynálezu budou zřejmé z následujícího detailního popisu.

Detailní popis vynálezu

10 Poskytované sloučeniny patří mezi chinolinonové deriváty. Proto vyskytuje-li se kdekoli v tomto popise pro ně označení sloučenina, rozumí se jím chinolinonový derivát podle vynálezu.

Výrazem kompozice se rozumí farmaceutický prostředek, pokud není uvedeno jinak nebo to nevyplývá ze souvislosti.

15

Způsob ošetření pacienta, který potřebuje inhibitor receptorové tyrozinkinázy vaskulárního endoteliálního růstového faktoru, zahrnuje podávání účinného množství farmaceutického prostředku podle vynálezu pacientovi, který to potřebuje.

20 Vynález poskytuje nové sloučeniny, které působí jako antagonisty receptorových tyrozinkináz a konkrétně jako inhibitory funkce bFGF a/nebo VEGF-RTK. Zde uvedené sloučeniny mohou být zakomponovány do farmaceutických prostředků, které jsou vhodné pro léčení pacientů, kteří potřebují inhibitor VEGFR-RTK, zvláště v konkrétních provedeních k poskytnutí kompozic a způsobů snížení kapilární proliferace a při ošetření rakoviny.

25

V popise je použito následujících zkratk a definic:

„VEGF“ je zkratka označující vaskulární endoteliální růstový faktor.

30 „RTK“ je zkratka, která označuje receptorovou tyrozinkinázu.

„VEGF-RTK“ je zkratka, která označuje receptorovou tyrozinkinázu vaskulárního endoteliálního růstového faktoru.

35 „Flt-1“ je zkratka, která označuje tyrozinkinázu-1 podobnou fms, také známou jako VEGFR1 nebo receptor 1 vaskulárního endoteliálního růstového faktoru.

„KDR“ je zkratka, která označuje kinázovou inzertní doménu obsahující receptor, také známý jako „VEGFR2“ nebo receptor 2 vaskulárního endoteliálního růstového faktoru.

40

„bFGF“ je zkratka, která označuje bazální fibroblastový růstový faktor.

„bFGFR“ je zkratka, která označuje receptor bazálního fibroblastového růstového faktoru.

45 Obecně platí, že odkaz na určitý prvek, jako je vodík nebo H je míněn tak, že zahrnuje všechny izotopy tohoto prvku. Například pokud skupina R je definována tak, že zahrnuje vodík nebo H, pak také zahrnuje deuterium a tritium.

50 Označení „nesubstituovaný alkyl“ označuje alkylové skupiny, které neobsahují heteroatomy. Toto označení tak zahrnuje přímé řetězce alkylových skupin, jako je methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, heptyl, oktyl, nonyl, decyl, undecyl, dodecyl a podobně. Toto označení také zahrnuje rozvětvené řetězce izomerů alkylových skupin s přímým řetězcem, které zahrnují ale nejsou omezeny na následující, které jsou zde uvedeny jako příklad: $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$,

$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ a jiné. Toto označení také zahrnuje cyklické alkylové
 5 skupiny, jako je cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl a cyklooktyl a ty-
 to kruhy substituované přímým nebo rozvětveným řetězcem alkylových skupin, jak jsou defino-
 vány výše. Toto označení také zahrnuje polycyklické alkylové skupiny, jako jsou adamantyl, nor-
 bornyl a bicyklo[2,2,2]oktyl, ale bez omezení na ně, a tyto kruhy substituované alkylovými sku-
 10 pinami s přímým nebo rozvětveným řetězcem, jak jsou definovány výše. Označení nesubstitu-
 ované alkylové skupiny zahrnuje primární alkylové skupiny, sekundární alkylové skupiny
 a terciární alkylové skupiny. Nesubstituované alkylové skupiny mohou být navázány v původní
 sloučenině na jeden nebo více atom/atomů uhlíku, atom/atomů kyslíku, atom/atomů dusíku
 a/nebo atom/atomů síry. Výhodné nesubstituované alkylové skupiny zahrnují alkylové skupiny
 s přímým nebo rozvětveným řetězcem a cyklické alkylové skupiny mající 1 až 20 atomů uhlíku.
 15 Zvláště výhodně tyto nesubstituované alkylové skupiny mají od 1 do 10 atomů uhlíku, přičemž
 ještě více výhodně tyto sloučeniny mají od 1 do 5 atomů uhlíku. Nejvýhodněji zahrnují nesubsti-
 tuované alkylové skupiny přímé a rozvětvené řetězce alkylových skupin mající od 1 do 3 atomů
 uhlíku a zahrnují methyl, ethyl, propyl a $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$.

20 Označení „substituovaný alkyl“ označuje nesubstituovanou alkylovou skupinu, jak je definována
 výše, kde jedna nebo více vazeb na uhlík/uhlíky nebo vodík/vodíky je nahrazeno vazbou na ato-
 my jiné než vodík a jiné než uhlík, jako jsou atom halogenu v halidech, jako je F, Cl, Br a I; atom
 kyslíku ve skupinách, jako jsou hydroxylové skupiny, alkoxy skupiny, aryloxy skupiny a esterové
 skupiny; atom síry ve skupinách jako jsou thiolové skupiny, alkyl- a arylsulfidové skupiny,
 25 sulfonové skupiny, sulfonylové skupiny a sulfoxidové skupiny; atom dusíku ve skupinách, jako
 jsou aminy, amidy, alkylaminy, dialkylaminy, arylaminy, alkylarylaminy, diarylaminy, N-oxidy,
 imidy a enaminy; atom křemíku ve skupinách, jako jsou trialkylsilylové skupiny, dialkylarylsily-
 lové skupiny, alkylarylsilylové skupiny a triarylsilylové skupiny; a jiné heteroatomy v různých
 jiných skupinách, ale bez omezení na ně. Substituované alkylové skupiny také zahrnují skupiny,
 30 kde jedna nebo více vazeb na atom/atomy vodíku je nahrazeno vazbou na heteroatom, jako je
 kyslík v karbonylových, karboxylových a esterových skupinách; dusík ve skupinách jako jsou
 iminy, oximy, hydrazony a nitrily. Výhodné substituované alkylové skupiny zahrnují mezi jinými
 alkylové skupiny, kde jedna nebo více vazeb na atom uhlíku nebo vodíku je nahrazeno jednou
 nebo více vazbami na atomy fluoru. Jeden příklad substituované alkylové skupiny je trifluor-
 35 methylová skupina a jiné alkylové skupiny, které obsahují trifluormethylovou skupinu. Jiné
 alkylové skupiny zahrnují ty, kde jeden nebo více vazeb na atom uhlíku nebo vodíku je
 nahrazeno vazbou na atom kyslíku, takže substituované alkylové skupiny obsahují hydroxylovou
 skupinu, alkoxy skupinu, aryloxy skupinu nebo heterocykloxy skupinu. Další alkylové skupiny
 zahrnují alkylové skupiny, které mají aminovou, alkylaminovou, dialkylaminovou, aryl-
 40 aminovou, (alkyl)(aryl)aminovou, diarylaminovou, heterocyklylaminovou, (alkyl)(heterocyklyl)-
 aminovou, (aryl)(heterocyklyl)aminovou nebo diheterocyklylaminovou skupinu.

Označení „nesubstituovaný aryl“ označuje arylové skupiny, které neobsahují heteroatomy. Toto
 označení tak zahrnuje, ale není omezeno na skupiny, jako jsou například fenylová, bifenylová,
 45 anthracenylová, naftalenylová skupina. Ačkoliv označení „nesubstituovaný aryl“ zahrnuje skupi-
 ny obsahující kondenzované kruhy, jako je naftalenová skupina, nezahrnuje arylové skupiny, kte-
 ré mají jiné skupiny, jako je alkylová nebo halogenová skupina navázané na jeden z členů kruhu,
 arylové skupiny, jako je tolyl, jsou zde považovány za substituované arylové skupiny. Výhodnou
 nesubstituovanou arylovou skupinou je fenyl. Nesubstituované arylové skupiny však mohou být
 50 vázány na jeden nebo více atom/atomů uhlíku, atom/atomů kyslíku, atom/atomů dusíku a/nebo
 atom/atomů síry v původní sloučenině.

Označení „substituovaná arylová skupina“ má stejný význam ve vztahu k nesubstituovaným ary-
 lovým skupinám jako substituované alkylové skupiny mají ve vztahu k nesubstituovaným alkylo-
 55 vým skupinám. Avšak substituovaná arylová skupina také zahrnuje arylové skupiny, kde jeden

z aromatických uhlíků je navázán na jeden atom jiný než uhlík nebo jiný než vodík, jak je popsáno výše a také zahrnuje arylové skupiny je navázán na substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou, alkenylovou nebo alkinylovou skupinu, jak jsou zde definovány. To zahrnuje vazebné uspořádání, kde dva atomy uhlíku a arylová skupina jsou navázány na dva atomy alkylové, alkenylové nebo alkinylové skupiny k vytvoření kondenzovaného kruhového systému (např. dihydronaftyl nebo tetrahydronaftyl). Označení „nesubstituovaný aryl“ tak zahrnuje, ale není omezeno mezi jinými na tolyl a hydroxyfenyl.

Označení „nesubstituovaný alkenyl“ označuje acyklické skupiny a skupiny s přímým a rozvětveným řetězcem, jako jsou popsány ve vztahu k výše definovaným nesubstituovaným alkylovým skupinám s tou výjimkou, že mezi dvěma atomy uhlíku existuje alespoň jedna dvojná vazba. Příklady zahrnují, ale nejsou omezeny, mezi jinými na vinyl, $-\text{CH}=\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{H})_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, cyklohexenyl, cyklopentenyl, cyklohexadienyl, butadienyl, pentadienyl a hexadienyl.

Označení „substituovaný alkenyl“ má stejný význam ve vztahu k nesubstituovaným alkenylovým skupinám jako substituované alkylové skupiny ve vztahu k nesubstituovaným alkylovým skupinám. Substituované alkenylové skupiny zahrnují alkenylové skupiny, ve kterých atom jiný než uhlík nebo jiný než vodík je navázán na uhlík s dvojnou vazbou na jiný uhlík a ve kterém jeden z atomů jiných než uhlík nebo jiných než vodík je navázán na uhlík nezapojený v dvojnou vazbu k jinému uhlíku.

Označení „nesubstituovaný alkynyl“ označuje skupiny s přímým nebo rozvětveným řetězcem jako jsou ty popsané ve vztahu k nesubstituovaným alkylovým skupinám, jak jsou definovány výše, s tou výjimkou, že mezi dvěma atomy uhlíku existuje alespoň jedna trojná vazba. Neomezující příklady zahrnují mezi jinými $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{H})$, $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{H}_2)\text{C}\equiv\text{C}(\text{H})$, $-\text{C}(\text{H})_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ a $-\text{C}(\text{H})_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$.

Označení „substituovaný alkynyl“ má stejný význam ve vztahu k nesubstituovaným alkinylovým skupinám jako substituované alkylové skupiny ve vztahu k nesubstituovaným alkylovým skupinám. Substituované alkinylové skupiny zahrnují alkinylové skupiny, ve kterých atom jiný než uhlík nebo jiný než vodík je navázán na uhlík s trojnou vazbou na jiný uhlík a ve kterém jeden z atomů jiných než uhlík nebo jiných než vodík je navázán na uhlík nezapojený v trojnou vazbu k jinému uhlíku.

Označení „nesubstituovaný aralkyl“ označuje nesubstituované alkylové skupiny, jak jsou definovány výše, ve kterých vazba na vodík nebo uhlík v nesubstituované alkylové skupině je nahrazena vazbou na arylovou skupinu, jak je definována výše. Například methyl ($-\text{CH}_3$) je nesubstituovaná alkylová skupina. Pokud je vodíkový atom methylové skupiny nahrazen vazbou na fenylovou skupinu, jako když uhlík methylu je navázán na uhlík benzeny, pak je tato sloučenina nesubstituovanou aralkylovou skupinou (tj. benzylovou skupinou). Toto označení zahrnuje mezi jinými skupiny, jako je benzyl, difenylmethyl a 1-fenylmethyl ($-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)(\text{CH}_3)$), ale není na ně omezeno.

Označení „substituovaný aralkyl“ má stejný význam ve vztahu k nesubstituovaným aralkylovým skupinám jako substituované arylové skupiny ve vztahu k nesubstituovaným arylovým skupinám. Substituované aralkylové skupiny však také zahrnují skupiny, kde vazba na uhlík nebo vodík alkylové části skupiny je nahrazena vazbou na atom jiný než uhlík nebo jiný než vodík. Příklady substituovaných aralkylových skupin zahrnují $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{C}_6\text{H}_5)$ a $-\text{CH}_2(2\text{-methylfenyl})$.

Označení „nesubstituovaný heterocyklyl“ označuje jak aromatické, tak nearomatické kruhové sloučeniny včetně monocyklických, bicyklických a polycyklických kruhových sloučenin, jako je chinuklidyl, ale bez omezení na něho, obsahující 3 nebo více kruhových členů, z nichž jeden nebo více jsou heteroatom, jako jsou N, O a S, ale bez omezení na ně. Ačkoliv označení „nesubstituovaný heterocyklyl“ zahrnuje kondenzované heterocyklické kruhy, jako je benzimidazolyl,

nezahrnuje heterocyklylové skupiny, které mají jiné skupiny, jako jsou alkylové nebo halogenové skupiny, navázané na jednom z členů kruhu, neboť sloučeniny, jako je 2-methylbenzimidazolyl, jsou substituované heterocyklylové skupiny. Příklady heterocyklylových skupin zahrnují ale nejsou omezeny na: nenasycené 3 až 8 členné kruhy obsahující 1 až 4 atomy dusíku, jako jsou pyrrol, pyrrolinyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyridyl, dihydropyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazolyl (např. 4H-1,2,4-triazolyl, 1H-1,2,3-triazolyl, 2H-1,2,3-triazolyl atd.), tetrazolyl (např. 1H-tetrazolyl, 2H tetrazolyl atd.), ale bez omezení na ně; nasycené 3 až 8 členné kruhy obsahující 1 až 4 atomy dusíku, jako jsou pyrrolidinyl, imidazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, ale bez omezení na ně; kondenzované nenasycené heterocyklické skupiny obsahující 1 až 4 atomy dusíku, jako jsou indolyl, isoindolyl, indolinyl, indoliziny, benzimidazolyl, chinolyl, isochinolyl, indazolyl, benzotriazolyl, ale bez omezení na ně; nenasycené 3 až 8 členné kruhy obsahující 1 až 2 atomy kyslíku a 1 až 4 atomy dusíku, jako jsou oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl (např. 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl atd.), ale bez omezení na ně; nasycené 3 až 8 členné kruhy obsahující 1 až 2 atomy kyslíku a 1 až 3 atomy dusíku, jako je morfolinyl, ale bez omezení na něho; nasycené kondenzované heterocyklické skupiny obsahující 1 až 2 atomy kyslíku a 1 až 3 atomy dusíku, například benzoxazolyl, benzoxadiazolyl, benzoxazinyl (např. 2H-1,4-benzoxazinyl atd.), ale bez omezení na ně; nasycené 3 až 8 členné kruhy obsahující 1 až 3 atomy síry a 1 až 3 atomy dusíku, jako je thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl (např. 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, atd.); nasycené 3 až 8 členné kruhy obsahující 1 až 2 atomy síry a 1 až 3 atomy dusíku, jako je thiazolidinyl, ale bez omezení na něho; nasycené a nenasycené 3 až 8 členné kruhy obsahující 1 až 2 atomy síry jako je thienyl, dihydrodithionyl, dihydrodithionyl, tetrahydrothiofen, tetrahydrothiopyran, ale bez omezení na ně; nenasycené kondenzované heterocyklické kruhy obsahující 1 až 2 atomy síry a 1 až 3 atomy dusíku, jako je benzothiazolyl, benzothiadiazolyl, benzothiazinyl (např. 2H-1,4-benzothiazinyl, atd.) ale bez omezení na ně, dihydrobenzothiazolyl (např. 2H-3,4-dihydrobenzothiazinyl, atd.), nenasycené 3 až 8 členné kruhy obsahující atom kyslíku, jako je furyl, ale bez omezení na něho; nenasycené kondenzované heterocyklické kruhy obsahující 1 až 2 atomy kyslíku, jako je benzo-dioxolyl (např. 1,3-benzodioxolyl atd.), ale bez omezení na něho; nenasycené 3 až 8 členné kruhy obsahující atom kyslíku a 1 až 2 atomy síry, jako je dihydrooxathienyl, ale bez omezení na něho; nasycené 3 až 8 členné kruhy obsahující 1 až 2 atomy kyslíku a 1 až 2 atomy síry, jako je 1,4-oxathian, ale bez omezení na něho; nenasycené kondenzované kruhy obsahující 1 až 2 atomy síry, jako je benzothienyl, benzodithienyl; a nenasycené kondenzované heterocyklické kruhy obsahující atom kyslíku a 1 až 2 atomy kyslíku, jako je benzoxathienyl. Heterocyklylové skupiny také zahrnují skupiny popsané výše, kde jeden nebo více atomů S v kruhu je vázán dvojnou vazbou k jednomu nebo dvěma atomům kyslíku (sulfoxidy a sulfony). Heterocyklylové skupiny zahrnují například tetrahydrothiofen, tetrahydrothiofenoxid a tetrahydrothiofen-1,1-dioxid. Výhodné heterocyklylové skupiny obsahují 5 až 6 členů kruhu. Zvláště výhodné heterocyklylové skupiny zahrnují morfolin, piperazin, piperidin, pyrrolidin, imidazol, pyrazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazol, thiomorfolin, thiomorfolin, kde atom síry thiomorfolinu je navázan na jeden nebo více atomů O, pyrrol, homopiperazin, oxazolidin-2-on, pyrrolidin-2-on, oxazol, chinuklidin, thiazol, isoxazol, furan a tetrahydrofuran.

Označení „substituovaný heterocyklyl“ označuje nesubstituovanou heterocyklylovou skupinu, jak je definována výše, kde jeden z členů kruhu je navázan na atom jiný než vodík, jak je popsáno výše ve vztahu k substituovaným alkylovým skupinám a substituovaným arylovým skupinám. Příklady zahrnují mezi jinými ale nejsou omezeny na 2-methylbenzimidazolyl, 5-methylbenzimidazolyl, 5-chlorbenzothiazolyl, 1-methylpiperazinyl a 2-chlorpyridyl.

Označení „nesubstituovaný heterocyklylalkyl“ označuje nesubstituované alkylové skupiny, jak jsou definovány výše, ve kterých vazba na vodík nebo uhlík v nesubstituované alkylové skupině je nahrazena vazbou na heterocyklylovou skupinu skupin, jak je definována výše. Například methyl ($-CH_3$) je nesubstituovaná alkylová skupina. Pokud je vodíkový atom methylové skupiny nahrazen vazbou na heterocyklylovou skupinu, jako když uhlík methylu je navázan na uhlík 2 pyridinu (jeden z uhlíků navázaných na N pyridinu) nebo uhlíky 3 a 4 pyridinu, pak je tato sloučenina nesubstituovaná heterocyklylalkylová skupina.

Označení „substituovaný heterocyklylalkyl“ má stejný význam ve vztahu k nesubstituovaným heterocyklylalkylovým skupinám jako mají substituované aralkylové skupiny ve vztahu k nesubstituovaným aralkylovým skupinám. Substituovaná heterocyklylalkylová skupina však také zahrnuje skupiny, kde atom jiný než vodík je navázán na heteroatom v heterocyklylové skupině heterocyklylalkylové skupiny, jako je atom dusíku piperidinového kruhu piperidinylalkylové skupiny, ale bez omezení na něho.

Označení „nesubstituovaný alkylaminoalkyl“ označuje nesubstituovanou alkylovou skupinu, jak je definována výše, ve které vazba na vodík nebo uhlík je nahrazena vazbou na atom dusíku, který je navázán na atom vodíku a nesubstituovanou alkylovou skupinu, jak je definována výše. Například methyl $-(CH_3)$ je nesubstituovaná alkylová skupina. Pokud je vodíkový atom methylové skupiny nahrazen vazbou na atom dusíku, který je navázán na atom vodíku a ethylovou skupinu, pak výsledná sloučenina je $-CH_2-N(H)(CH_2CH_3)$, což je nesubstituovaná alkylaminoalkylová skupina.

Označení „substituovaný alkylaminoalkyl“ označuje nesubstituovanou alkylaminoalkylovou skupinu, jak je definována výše s výjimkou toho, kdy jedna nebo více vazeb na atom uhlíku nebo vodíku v dané nebo v obou alkylových skupinách je nahrazena vazbou na atom jiný než uhlík nebo jiný než vodík, jak je popsáno výše ve vztahu k substituovaným alkylovým skupinám s touto výjimkou, že vazba na atom dusíku ve všech alkylaminoalkylových skupinách neznámá, že všechny alkylaminoalkylové skupiny jsou substituovány. Substituované alkylaminoalkylové skupiny však nezahrnují skupiny, kde vodík vázaný na atom dusíku skupiny je nahrazen atomem jiným než uhlík a jiným než vodík.

Označení „nesubstituovaný dialkylaminoalkyl“ označuje výše definovanou alkylovou skupinu, kde vazba na uhlík nebo vodík je nahrazena vazbou na atom dusíku, který je navázán na dva stejné nebo různé nesubstituované alkylové skupiny, jak jsou definovány výše.

Označení „substituovaný dialkylaminoalkyl“ označuje výše uvedenou nesubstituovanou dialkylaminoalkylovou skupinu, kde jedna nebo více vazeb na atom uhlíku nebo vodíku v jedné nebo více alkylových skupinách je nahrazena vazbou na atom jiný než uhlík a jiný než dusík, jak je popsáno ve vztahu k substituovaným alkylovým skupinám. Vazba na atom dusíku ve všech dialkylaminoalkylových skupinách neznámá sama o sobě, že dialkylaminoalkylové skupiny jsou považovány za substituované.

Označení „nesubstituovaný heterocyklyloxyalkyl“ označuje výše uvedenou nesubstituovanou alkylovou skupinu, kde vazba na uhlík nebo vodík je nahrazena vazbou na atom kyslíku, který je navázán na nesubstituovanou heterocyklylovou skupinu, jak je definována výše.

Označení „substituovaný heterocyklyloxyalkyl“ označuje výše definovanou nesubstituovanou heterocyklyloxyalkylovou skupinu, kde vazba na uhlíkovou nebo vodíkovou skupinu alkylové skupiny heterocyklyloxyalkylové skupiny je navázána na atom jiný než vodík a jiný než uhlík, jak je popsáno výše ve vztahu k substituovaným alkylovým skupinám nebo ve který heterocyklylová skupina heterocyklyloxyalkylové skupiny je substituována heterocyklylovou skupinou, jak je definována výše.

Označení „nesubstituovaný arylaminoalkyl“ označuje výše definovanou nesubstituovanou alkylovou skupinu, kde vazba na uhlík nebo na vodík je nahrazena vazbou na atom dusíku, který je navázán na alespoň jednu nesubstituovanou aryllovou skupinu.

Označení „substituovaný arylaminoalkyl“ označuje nesubstituovanou arylaminoalkylovou skupinu, jak je definována výše, kde buď alkylová skupina arylaminoalkylové skupiny je substituována alkylovou skupinou, jak je definována výše, nebo aryllová skupina arylaminoalkylové skupiny je substituovaná aryllovou skupinou s výjimkou případu, kdy vazby na dusíkovém atomu ve

všech arylaminoalkylových skupinách nečiní samy o sobě všechny arylaminoalkylové skupiny substituovanými. Substituované arylaminoalkylové skupiny však nezahrnují skupiny, kde vodík vázaný na atom dusíku skupiny je nahrazen atomem jiným než uhlík a jiným než vodík.

- 5 Označení „nesubstituovaný heterocyklylaminoalkyl“ označuje nesubstituovanou alkylovou skupinu, jak je definována výše, kde vazba na uhlík nebo vodík je nahrazena vazbou na atom dusíku, který je navázán na alespoň jednu nesubstituovanou heterocyklylovou skupinu, jak je definována výše.
- 10 Označení „substituovaný heterocyklylaminoalkyl“ označuje nesubstituované heterocyklylaminoalkylové skupiny, jak jsou definovány výše, kde heterocyklylová skupina je substituovaná heterocyklylová skupina, jak je definována výše a/nebo alkylová skupina je substituovaná alkylová skupina, jak je definována výše. Vazby na atom dusíku ve všech heterocyklylaminoalkylových skupinách samy o sobě neznamenají, že všechny heterocyklylaminoalkylové skupiny jsou substituované.
- 15 Substituované heterocyklylaminoalkylové skupiny však zahrnují skupiny, kde vodík navázaný na atom dusíku této skupiny je nahrazen atomem jiným než uhlík a jiným než dusík.

Označení „nesubstituovaná alkylaminoalkoxyskupina“ označuje nesubstituovanou alkylovou skupinu, jak je definována výše, kde vazba na uhlík nebo vodík je nahrazena vazbou na atom kyslíku, který je navázán na mateřskou sloučeninu a kde jiný uhlík nebo vodík navázaný na nesubstituovanou alkylovou skupinu je navázán na atom dusíku, který je navázán na atom vodíku a nesubstituovanou alkylovou skupinu, jak je definována výše.

20

Označení „substituovaná alkylaminoalkoxyskupina“ označuje nesubstituované alkylaminoalkoxyskupiny, jak jsou definovány výše, kde vazba na atom uhlíku nebo vodíku alkylové skupiny navázané na atom kyslíku, který je navázán na mateřskou sloučeninu, je nahrazena jednou nebo více vazbami na atomy jiné než uhlík a jiné než vodík, jak je uvedeno výše ve vztahu k substituovaným alkylovým skupinám a/nebo pokud je vodík navázaný na aminoskupinu navázaný na atom jiný než uhlík a jiný než vodík a/nebo pokud alkylová skupina navázaná na dusík aminu je navázaná na atom jiný než uhlík a jiný než vodík, jak je popsáno výše ve vztahu k substituovaným alkylovým skupinám. Přítomnost aminové funkční skupiny a alkoxyskupiny ve všech alkylaminoalkoxyskupinách neznamena sama o sobě, že všechny tyto skupiny jsou nesubstituované alkylaminoalkoxyskupiny.

25

30

Označení „nesubstituovaná dialkylaminoalkoxyskupina“ označuje nesubstituovanou alkylovou skupinu, jak je definována výše, kde vazba na uhlík nebo vodík je nahrazena vazbou na atom kyslíku, který je navázán na mateřskou sloučeninu a ve které jiná vazba na uhlík nebo dusík nesubstituované alkylové skupiny je vazbou na atom dusíku, který je navázán na dva jiné stejné nebo různé nesubstituované alkylové skupiny, jak jsou definovány výše.

35

Označení „substituovaná dialkylaminoalkoxyskupina“ označuje nesubstituovanou dialkylaminoalkoxyskupinu, jak je definována výše, kde vazba na atom uhlíku nebo vodíku alkylové skupiny vázané na atom kyslíku, který je vázán na mateřskou sloučeninu, je nahrazena jednou nebo více vazbami na atomy jiné než uhlík a jiné než vodík, jak je uvedeno výše ve vztahu k substituovaným alkylovým skupinám a/nebo pokud je jedna nebo více alkylových skupin navázaných na dusík aminu navázaná na atom jiný než uhlík a jiný než vodík, jak je popsáno výše ve vztahu k substituovaným alkylovým skupinám. Přítomnost aminové funkční skupiny a alkoxyskupiny ve všech dialkylaminoalkoxyskupinách neznamena sama o sobě, že všechny tyto skupiny jsou substituované dialkylaminoalkoxyskupiny.

40

45

Označení „nesubstituované heterocyklyloxyskupina“ označuje hydroxylovou skupinu (–OH), kde vazba na atom vodíku je nahrazena vazbou na atom kruhu jinak nesubstituované heterocyklylové skupiny, jak je definována výše.

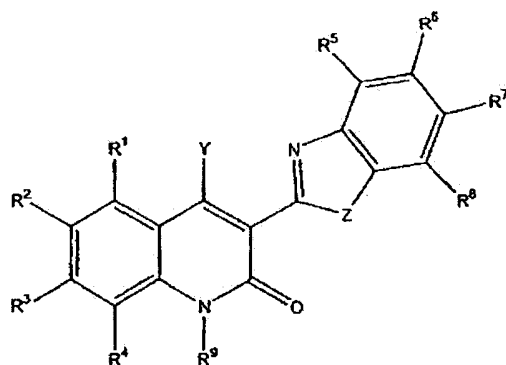
50

Označení „substituovaná heterocyklyloxyskupina“ označuje hydroxylovou skupinu ($-OH$), kde vazba na atom vodíku je nahrazena vazbou na atom kruhu jinak substituované heterocyklylové skupiny, jak je definována výše.

- 5 Označení „chráněná“ ve vztahu k hydroxylovým skupinám, aminovým skupinám a sulfhydrylovým skupinám označuje formy těchto funkčních skupin, které jsou chráněny proti nežádoucí reakci chránicí skupinou známou odborníkům v oboru, jako jsou skupiny uvedené v Protective Groups in Organic Synthesis, Greene, T. W.; Wuts, P. G. M., John Wiley & Sons, New York, NY, (3. vydání, 1999), která může být přidána nebo odstraněna za použití zde uvedených procedur. Příklady chráněných hydroxylových skupin zahrnují, ale nejsou omezeny na silylery, jako jsou ty získané reakcí hydroxylové skupiny s reagenty, jako jsou t-butyldimethylchlorosilan, trimethylchlorosilan, triisopropylchlorosilan, triethylchlorosilan, triisopropylchlorosilan, triethylchlorosilan, ale bez omezení na ně; substituované methyl- a ethylethery, jako jsou methoxymethylether, methylthiomethylether, 2-methoxyethoxymethylether, t-butoxymethylether, 2-methoxyethoxymethylether, tetrahydropyranylery, 1-ethoxyethylether, allylether, benzylether, ale bez omezení na ně; estery, jako je benzoylformát, formiát, acetát, trichloracetát a trifluoracetát, ale bez omezení na ně. Příklady chráněných aminových skupin zahrnují ale nejsou omezeny na amidy, jako jsou formamid, acetamid, trifluoracetamid a benzamid; imidy jako je ftalimid a dithiosukcinimid; a jiné. Příklady chráněných sulfhydrylových skupin zahrnují ale nejsou omezeny na thioethery, jako je S-benzylthioether a S-4-pikolythioether; substituované S-methyl deriváty, jako jsou hemithio-, dithio- a amino- thioacetyl; a jiné.

- Pojem „farmaceuticky přijatelná sůl“ zahrnuje sůl s anorganickými bázemi, organickými bázemi, organickými kyselinami nebo bazickými nebo kyselými aminokyselinami. Soli anorganických bází podle vynálezu zahrnují například soli s alkalickými kovy, jako je dusík nebo draslík; kovy alkalických zemin, jako je vápník a hořčík nebo hliník; a s amoniakem. Jako soli s organickými bázemi tento vynález zahrnuje například trimethylamin, triethylamin, pyridin, pikolin, ethanolamin, diethanolamin a triethanolamin. Jako soli anorganických kyselin tento vynález zahrnuje například kyselinu chlorovodíkovou, bromovodíkovou, kyselinu dusičnou, sírovou a fosforečnou. Jako soli organických kyselin tento vynález zahrnuje například kyselinu mravenčí, kyselinu vinnou, kyselinu trifluorocetovou, kyselinu fumarovou, kyselinu oxalovou, kyselinu šťavelovou, kyselinu maleinovou, kyselinu citronovou, kyselinu jantarovou, kyselinu jablečnou, kyselinu methansulfonovou, kyselinu benzensulfonovou a kyselinu p-toluensulfonovou. Jako soli bazických aminokyselin tento vynález zahrnuje například soli argininu, lyzinu a ornithinu. Kyselé aminokyseliny zahrnují například kyselinu asparagovou a kyselinu glutamovou.

Obecně tento vynález poskytuje sloučeniny mající strukturní vzorec I. Tento vynález tak poskytuje tautomery sloučenin, farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin a farmaceuticky přijatelné soli těchto tautomerů. Vzorec I má následující podobu:



(I)

40

Výhodné sloučeniny vzorce I jsou ty, které spadají do jedné ze čtyř skupin.

V první skupině sloučenin:

Y je vybrána ze skupin $-OR^{10}$, skupin $-C(=O)-R^{11}$, skupin $-NR^{12}R^{13}$, substituovaných nebo nesubstituovaných alkinylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných nasycených heterocyklylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklyloxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných hydroxyalkylových skupin, nebo substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxyalkylových skupin;

Z je vybrána z O, S, nebo skupin NR^{14} ;

R^1 , R^2 , R^3 a R^4 mohou být stejné nebo různé a jsou nezávisle vybrány z H, Cl, Br, F, I, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, skupin $-OR^{15}$, skupin $-NR^{16}R^{17}$, substituovaných nebo nesubstituovaných amidinylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných guanidinylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných primárních, sekundárních nebo terciárních alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryllových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkenylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkinylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diheterocyklylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (heterocyklyl)(alkyl)aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (heterocyklyl)(aryl)aminoalkylových skupin nebo skupin $-C(=O)R^{18}$;

R^5 , R^6 , R^7 a R^8 mohou být stejné nebo různé a jsou nezávisle vybrány z H, Cl, Br, F, I, $-NO_2$, $-OH$, skupin $-OR^{19}$, skupin $-NR^{20}R^{21}$, $-SH$, skupin $-SR^{22}$, skupin $-S(=O)R^{23}$, skupin $-S(=O)_2R^{24}$, $-CN$, substituovaných nebo nesubstituovaných amidinylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných guanidinylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných primárních, sekundárních, nebo terciárních alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryllových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkenylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkinylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, skupin $-C(=O)R^{25}$, substituovaných nebo nesubstituovaných aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diheterocyklylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (heterocyklyl)(alkyl)aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných hydroxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxyalkylových skupin, nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklyloxyalkylových skupin;

R^9 a R^{14} mohou být stejné nebo různé a jsou nezávisle vybrány z $-H$, $-OH$, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxy skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxy skupin, $-NH_2$,

substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, $-C(=O)H$, $-C(=O)-$ alkylových skupin nebo $-C(=O)-$ arylových skupin;

R^{10} je vybrána z substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, $-C(=O)H$, $-C(=O)-$ alkylových skupin, $-C(=O)-$ arylových skupin, $-C(=O)O-$ alkylových skupin, $-C(=O)O-$ arylových skupin, $-C(=O)NH_2$, skupin $-C(=O)NH(alkyl)$, skupin $-C(=O)NH(aryl)$, skupin $-C(=O)N(alkyl)_2$, skupin $-C(=O)N(aryl)_2$, skupin $-C(=O)N(alkyl)(aryl)$, $-NH_2$, skupin $-NH(alkyl)$, skupin $-NH(aryl)$, skupin $-N(alkyl)_2$, skupin $-N(alkyl)(aryl)$, skupin $-N(aryl)_2$, skupin $-NH(heterocyklyl)$, skupin $-N(heterocyklyl)_2$, skupin $-N(alkyl)(heterocyklyl)$, $-N(aryl)(heterocyklyl)$, skupin $-C(=O)NH(heterocyklyl)$, skupin $-C(=O)N(heterocyklyl)_2$, skupin $-C(=O)N(alkyl)(heterocyklyl)$, skupin $-C(=O)N(aryl)(heterocyklyl)$ nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin;

R^{11} je vybrána z H , $-NH_2$, skupin $-NH(alkyl)$, skupin $-NH(aryl)$, skupin $-N(alkyl)_2$, skupin $-N(aryl)_2$, skupin $-N(alkyl)(aryl)$, skupin $-NH(heterocyklyl)$, skupin $-N(heterocyklyl)_2$, skupin $-N(alkyl)(heterocyklyl)$, skupin $-N(aryl)(heterocyklyl)$, $-O-$ alkylových skupin, $O-$ arylových skupin, heterocyklyloxyalkylových skupin, nebo substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin;

R^{12} je vybrána z H , substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin;

R^{13} je vybrána z substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, $-OH$, alkoxyskupin, aryloxyskupin, $-NH_2$, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoskupin, $-C(=O)H$, $-C(=O)-$ alkylových skupin, $-C(=O)-$ arylových skupin, $-C(=O)O-$ alkylových skupin, $-C(=O)O-$ arylových skupin, $-C(=O)NH_2$, skupin $-C(=O)NH(alkyl)$, skupin $-C(=O)NH(aryl)$, skupin $-C(=O)N(alkyl)_2$, skupin $-C(=O)N(aryl)_2$, skupin $-C(=O)N(alkyl)(aryl)$, $-C(=O)-$ heterocyklylových skupin, $-C(=O)-O-$ heterocyklylových skupin, skupin $-C(=O)-O-$ heterocyklylových skupin, skupin $-C(=O)NH(heterocyklyl)$, skupin $-C(=O)-N(heterocyklyl)_2$, skupin $-C(=O)N(aryl)(heterocyklyl)$, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných hydroxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklyloxyalkylových skupin, nebo skupin $-C(=O)-N(alkyl)(heterocyklyl)$;

R^{15} a R^{19} mohou být stejné nebo různé a jsou nezávisle vybrány z substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, $-C(=O)H$, $-C(=O)-$ alkylových skupin, $-C(=O)-$

arylových skupin, $-C(=O)NH_2$, skupin $-C(=O)NH(alkyl)$, skupin $-C(=O)NH(aryl)$, $-C(=O)N(alkyl)_2$ skupin, skupin $-C(=O)N(aryl)_2$, skupin $-C(=O)N(alkyl)(aryl)$, skupin $-NH$ (heterocyklyl), skupin $-N(heterocyklyl)_2$, skupin $-N(alkyl)(heterocyklyl)$, skupin $-N(aryl)(heterocyklyl)$, substituovaných nebo nesubstituovaných aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylaminoalkylů, substituovaných nebo nesubstituovaných diheterocyklylaminoalkylů, substituovaných nebo nesubstituovaných (heterocyklyl)(alkyl)aminoalkylů, substituovaných nebo nesubstituovaných (heterocyklyl)(aryl)aminoalkylů, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných hydroxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných hydroxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxyalkylových skupin, nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklyloxyalkylových skupin;

R^{16} a R^{20} mohou být stejné nebo různé a jsou nezávisle vybrány z H, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin;

R^{17} a R^{21} mohou být stejné nebo různé a jsou nezávisle vybrány z H, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, $-C(=O)H$, $-C(=O)-alkylo-$ vých skupin, $-C(=O)-arylových$ skupin, $-C(=O)NH_2$, skupin $-C(=O)NH(alkyl)$, skupin $-C(=O)NH(aryl)$, $-C(=O)N(alkyl)_2$ skupin, skupin $-C(=O)N(aryl)_2$, skupin $-C(=O)N(alkyl)(aryl)$, $-C(=O)O-alkylových$ skupin, $-C(=O)O-arylových$ skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoalkylových skupin, $-C(=O)-heterocyklylových$ skupin, $-C(=O)-O-heterocyklylových$ skupin, skupin $-C(=O)NH(heterocyklyl)$, skupin $-C(=O)-N(heterocyklyl)_2$ skupin, skupin $-C(=O)N(aryl)(heterocyklyl)$, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diheterocyklylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (heterocyklyl)(alkyl)aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (heterocyklyl)(aryl)aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklyloxyalkylových skupin nebo skupin $-C(=O)-N(alkyl)(heterocyklyl)$;

R^{18} , R^{23} , R^{24} a R^{25} mohou být stejné nebo různé a jsou nezávisle vybrány z H, $-NH_2$, skupin $-NH(alkyl)$, skupin $-NH(aryl)$, skupin $-N(alkyl)_2$, skupin $-N(aryl)_2$, skupin $-N(alkyl)(aryl)$, skupin $-NH(heterocyklyl)$, skupin $-N(heterocyklyl)(alkyl)$, skupin $-N(heterocyklyl)(aryl)$, skupin $-N(heterocyklyl)_2$, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, $-OH$, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxy skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxy skupin, heterocyklyloxy skupin, $-NHOH$, skupin $-N(alkyl)OH$, skupin $-N(aryl)OH$, $-N(alkyl)O-alkylových$ skupin, $-N(aryl)O-alkylových$ skupin, $-N(alkyl)O-arylových$ skupin nebo $-N(aryl)O-arylových$ skupin; a

R^{22} je vybrána ze substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin.

- 5 V jiných provedeních tohoto vynálezu výše uvedená sloučenina vzorce I zahrnuje druhou skupinu sloučenin, které mají dále uvedené substituenty:

Y je vybrána ze skupin $-OR^{10}$, skupin $-C(=O)-R^{11}$, skupin $-NR^{12}R^{13}$, substituovaných nebo nesubstituovaných alkinylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných nasycených heterocyklylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklyloxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných hydroxyalkylových skupin, nebo substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxyalkylových skupin;

- 20 Z je vybrána z O, S nebo skupin NR^{14} ;

R^1 , R^2 , R^3 a R^4 mohou být stejné nebo různé a jsou nezávisle vybrány z H, Cl, Br, F, I, $-CN$, NO_2 , $-OH$, skupin $-OR^{15}$, skupin $-NR^{16}R^{17}$, substituovaných nebo nesubstituovaných amidinylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných guanidinylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných primárních, sekundárních nebo terciárních alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkenylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkinylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin nebo skupin $-C(=O)R^{18}$;

35 R^5 , R^6 , R^7 a R^8 mohou být stejné nebo různé a jsou nezávisle vybrány z H, Cl, Br, F, I, $-NO_2$, $-OH$, skupin $-OR^{19}$, skupin $-NR^{20}R^{21}$, $-SH$, skupin $-SR^{22}$, skupin $-S(=O)R^{23}$, skupin $-S(=O)_2R^{24}$, $-CN$, substituovaných nebo nesubstituovaných amidinylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných guanidinylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných primárních, sekundárních a terciárních alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkenylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkinylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, $-C(=O)R^{25}$ skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných hydroxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxyalkylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklyloxyalkylových skupin;

55 R^9 je vybrána ze skupiny sestávající z $-OH$, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxy skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxy skupin, $-NH_2$, substituovaných nebo

nesubstituovaných alkylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryllových skupin, $-C(=O)H$, $-C(=O)-$ alkylových skupin nebo $-C(=O)-$ arylových skupin;

R^{10} je vybrána z substituovaných nebo nesubstituovaných aryllových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, $-C(=O)H$, $-C(=O)-$ alkylových skupin, $-C(=O)-$ arylových skupin, $-C(=O)O-$ alkylových skupin, $-C(=O)O-$ arylových skupin, $-C(=O)NH_2$, skupin $-C(=O)NH(alkyl)$, skupin $-C(=O)NH(aryl)$, skupin $-C(=O)N(alkyl)_2$, skupin $-C(=O)N(aryl)_2$, skupin $-C(=O)N(alkyl)(aryl)$, $-NH_2$, skupin $-NH(alkyl)$, skupin $-NH(aryl)$, skupin $-N(alkyl)_2$, skupin $-N(alkyl)(aryl)$, skupin $-N(aryl)_2$, skupin $-C(=O)NH(heterocyklyl)$, skupin $-C(=O)N(heterocyklyl)_2$, skupin $-C(=O)N(alkyl)(heterocyklyl)$, skupin $-C(=O)N(aryl)(heterocyklyl)$ nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin;

R^{11} je vybrána z H , $-NH_2$, skupin $-NR(alkyl)$, skupin $-NH(aryl)$, skupin $-N(alkyl)_2$, skupin $-N(aryl)_2$, skupin $-N(alkyl)(aryl)$, skupin $-NH(heterocyklyl)$, skupin $-N(heterocyklyl)_2$, skupin $-N(alkyl)(heterocyklyl)$, $-O-$ alkylových skupin, $O-$ arylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných aryllových skupin;

R^{12} je vybrána z H , substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryllových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin;

R^{13} je vybrána z H , substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryllových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, $-OR$, alkoxyskupin, aryloxyskupin, $-NH_2$, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoskupin, $-C(=O)R$, $-C(=O)-$ alkylových skupin, $-C(=O)-$ arylových skupin, $-C(=O)O-$ alkylových skupin, $-C(=O)O-$ arylových skupin, $-C(=O)NH_2$, skupin $-C(=O)NH(alkyl)$, skupin $-C(=O)NH(aryl)$, skupin $-C(=O)N(alkyl)_2$, skupin $-C(=O)N(aryl)_2$, skupin $-C(=O)N(alkyl)(aryl)$, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoalkylových skupin, $-C(=O)-$ heterocyklylových skupin, $-C(=O)O-$ heterocyklylových skupin, skupin $-C(=O)NH(heterocyklyl)$, skupin $-C(=O)N(heterocyklyl)_2$, skupin $-C(=O)N(aryl)(heterocyklyl)$, skupin $-C(=O)N(alkyl)(heterocyklyl)$, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných hydroxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxyalkylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklyloxyalkylových skupin;

R^{14} je vybrána z H , $-OH$, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxyskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxyskupin, $-NH_2$, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryllových skupin, $-C(=O)H$, $-C(=O)-$ alkylových skupin nebo $-C(=O)-$ arylových skupin;

R¹⁵ a R¹⁹ mohou být stejné nebo různé a jsou nezávisle vybrány ze substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, -C(=O)H, -C(=O)-alkylových skupin, -C(=O)-arylových skupin, -C(=O)NH₂, skupin -C(=O)NH(alkyl), skupin -C(=O)NH(aryl), skupin -C(=O)N(alkyl)₂, skupin -C(=O)N(aryl)₂, skupin -C(=O)N(alkyl)(aryl), substituovaných nebo nesubstituovaných aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylaminoalkylových, substituovaných nebo nesubstituovaných diheterocyklylaminoalkylových, substituovaných nebo nesubstituovaných (heterocyklyl)(alkyl)aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (heterocyklyl)(aryl)aminoalkylových, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných hydroxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxyalkylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklyloxyalkylových skupin;

R¹⁶ a R²⁰ mohou být stejné nebo různé a jsou nezávisle vybrány z H, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin;

R¹⁷ a R²¹ mohou být stejné nebo různé a jsou nezávisle vybrány z H, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, -C(=O)H, -C(=O)-alkylových skupin, -C(=O)-arylových skupin, -C(=O)NH₂, skupin -C(=O)NH(alkyl), skupin -C(=O)NH(aryl), skupin -C(=O)N(alkyl)₂, skupin -C(=O)N(aryl)₂, skupin -C(=O)N(alkyl)(aryl), -C(=O)O-alkylových skupin, -C(=O)O-arylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoalkylových skupin, -C(=O)-heterocyklylových skupin, -C(=O)-O-heterocyklylových skupin, skupin -C(=O)NH(heterocyklyl), skupin -C(=O)-N(heterocyklyl)₂, skupin -C(=O)N(aryl)(heterocyklyl), skupin -C(=O)-N(alkyl)(heterocyklyl), substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných hydroxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxyalkylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklyloxyalkylových skupin;

R¹⁸, R²³, R²⁴ a R²⁵ mohou být stejné nebo různé a jsou nezávisle vybrány z H, -NH₂, skupin -NH(alkyl), skupin -NH(aryl), skupin -N(alkyl)₂, skupin -N(aryl)₂, skupin -N(alkyl)(aryl), skupin -NH(heterocyklyl), skupin -N(heterocyklyl)(alkyl), skupin -N(heterocyklyl)(aryl), skupin -N(heterocyklyl)₂, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, -OH, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxy skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxy skupin, -NHOR, skupin -N(alkyl)OH, skupin -N(aryl)OH, -N(alkyl)O-alkylových skupin, -N(aryl)O-alkylových skupin, -N(alkyl)O-arylových skupin nebo -N(aryl)O-arylových skupin;

a

R^{22} je vybrána ze substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin,

- 5 V jiném provedení tento vynález poskytuje výše uvedenou třetí skupinu sloučenin majících obecný vzorec I se substituenty vybranými z následujících substituentů:

Y je vybrána z $-OH$, SH , alkylthioskupin, arylthioskupin, $-OR^{10}$ skupin, skupin $-C(=O)-R^{11}$, skupin $-NR^{12}R^{13}$, $-CN$, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkenylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkinylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aralkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklyloxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných hydroxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxyalkylových skupin, nebo substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxyalkylových skupin;

Z je vybrána z O, S, nebo skupin NR^{14} ;

25 R^1 , R^2 , R^3 a R^4 mohou být stejné nebo různé a jsou nezávisle vybrány z H, Cl, Br, F, I, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, skupin $-OR^{15}$ skupin, skupin $-NR^{16}R^{17}$, substituovaných nebo nesubstituovaných amidinylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných guanidinylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných primárních, sekundárních nebo terciárních alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkenylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkinylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, nebo skupin $-C(=O)R^{18}$;

40 R^5 , R^6 , R^7 a R^8 mohou být stejné nebo různé a jsou nezávisle vybrány z H, Cl, Br, F, I, $-NO_2$, $-OH$, skupin $-OR^{19}$, skupin $-NR^{20}R^{21}$, $-SH$, skupin $-SR^{22}$, skupin $-S(=O)R^{23}$, skupin $-S(=O)_2R^{24}$, $-CN$, substituovaných nebo nesubstituovaných amidinylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných guanidinylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných primárních, sekundárních nebo terciárních alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkenylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkinylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, skupin $-C(=O)R^{25}$, substituovaných nebo nesubstituovaných aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných hydroxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxy-

alkylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklyloxyalkylových skupin;

5 R^9 a R^{14} mohou být stejné nebo různé a jsou nezávisle vybrány z H, –OH, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxy skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxy skupin, –NH₂, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, –C(=O)H, –C(=O)–alkylových skupin nebo –C(=O)–arylových skupin;

15 R^{10} je vybrána ze substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, –C(=O)H, –C(=O)–alkylových skupin, –C(=O)–arylových skupin, –C(=O)O–alkylových skupin, –C(=O)O–arylových skupin, –C(=O)NH₂, skupin –C(=O)NH(alkyl), skupin –C(=O)NH(aryl), skupin –C(=O)N(alkyl)₂, skupin –C(=O)N(aryl)₂, skupin –C(=O)N(alkyl)(aryl), –NH₂, skupin –NH(alkyl), skupin –NH(aryl), skupin –N(alkyl)₂, skupin –N(alkyl)(aryl), skupin –N(aryl)₂, skupin –C(=O)NH(heterocyklyl), skupin –C(=O)N(heterocyklyl)₂, skupin –C(=O)N(alkyl)-(heterocyklyl) nebo skupin –C(=O)N(aryl)(heterocyklyl);

25 R^{11} je vybrána z H, –OH, alkoxy skupin, aryloxy skupin, –NH₂, skupin –NH(alkyl), skupin –NH(aryl), skupin –N(alkyl)₂, skupin –N(aryl)₂, skupin –N(alkyl)(aryl), substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, skupin –NH(heterocyklyl), skupin –N(heterocyklyl)₂, skupin –N(alkyl)(heterocyklyl) nebo substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin;

30 R^{12} je vybrána z H, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin;

35 R^{13} je vybrána z H, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, –OH, alkoxy skupin, aryloxy skupin, –NH₂, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoskupin, –C(=O)H, –C(=O)–alkylových skupin, –C(=O)–arylových skupin, –C(=O)O–alkylových skupin, –C(=O)O–arylových skupin, –C(=O)NH₂, skupin –C(=O)NH(alkyl), skupin –C(=O)NH(aryl), skupin –C(=O)N(alkyl)₂, skupin –C(=O)N(aryl)₂, skupin –C(=O)N(alkyl)(aryl), –C(=O)–heterocyklylových skupin, –C(=O)–O–heterocyklylových skupin, skupin –C(=O)NH(heterocyklyl), skupin –C(=O)N(heterocyklyl)₂, skupin –C(=O)N(alkyl)(heterocyklyl), skupin –C(=O)N(aryl)(heterocyklyl), substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných hydroxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxyalkylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklyloxyalkylových skupin;

55 R^{15} a R^{19} mohou být stejné nebo různé a jsou nezávisle vybrány ze substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin,

substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, $-C(=O)H$, $-C(=O)$ -alkylových skupin, $-C(=O)$ -arylových skupin, $-C(=O)NH_2$, skupin $-C(=O)NH(alkyl)$, skupin $-C(=O)NH(aryl)$, skupin $-C(=O)N(alkyl)_2$, skupin $-C(=O)N(aryl)_2$, skupin $-C(=O)N(alkyl)(aryl)$, substituovaných nebo nesubstituovaných aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylaminoalkyl, substituovaných nebo nesubstituovaných diheterocyklylaminoalkylových, substituovaných nebo nesubstituovaných (heterocyklyl)(alkyl)aminoalkylových, substituovaných nebo nesubstituovaných (heterocyklyl)(aryl)aminoalkylových, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných hydroxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxyalkylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklyloxyalkylových skupin;

R^{16} a R^{20} mohou být stejné nebo různé a jsou nezávisle vybrány z H, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin;

R^{17} a R^{21} mohou být stejné nebo různé a jsou nezávisle vybrány z H, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, $-C(=O)H$, $-C(=O)$ -alkylových skupin, $-C(=O)$ -arylových skupin, $-C(=O)NH_2$, skupin $-C(=O)NH(alkyl)$, skupin $-C(=O)NH(aryl)$, skupin $-C(=O)N(alkyl)_2$, skupin $-C(=O)N(aryl)_2$, skupin $-C(=O)N(alkyl)(aryl)$, $-C(=O)O$ -alkylových skupin, $-C(=O)O$ -arylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoalkylových skupin, $-C(=O)$ -heterocyklylových skupin, $-C(=O)O$ -heterocyklylových skupin, skupin $-C(=O)NH(heterocyklyl)$, skupin $-C(=O)N(heterocyklyl)_2$, skupin $-C(=O)N(alkyl)(heterocyklyl)$, skupin $-C(=O)N(aryl)(heterocyklyl)$, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných hydroxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxyalkylových skupin, nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklyloxyalkylových skupin;

R^{18} , R^{23} , R^{24} a R^{25} mohou být stejné nebo různé a jsou nezávisle vybrány z H, $-NH_2$, skupin $-NH(alkyl)$, skupin $-NH(aryl)$, skupin $-N(alkyl)_2$ skupin, skupin $-N(aryl)_2$, skupin $-N(alkyl)(aryl)$, skupin $-NH(heterocyklyl)$, skupin $-N(heterocyklyl)(alkyl)$, skupin $-N(heterocyklyl)(aryl)$, skupin $-N(heterocyklyl)_2$ skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, $-OH$, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxy skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxy skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, $-NHOH$, skupin $-N(alkyl)OH$, skupin $-N(aryl)OH$, $-N(alkyl)O$ -alkylových skupin, $-N(aryl)O$ -alkylových skupin, $-N(alkyl)O$ -arylových skupin nebo $-N(aryl)O$ -arylových skupin;

50

a

R^{22} je vybrána ze substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin,

55

Ve třetí skupině sloučenin je alespoň jedna z R^5 , R^6 , R^7 nebo R^8 vybrána ze substituovaných nebo nesubstituovaných amidinylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných guanidinylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných hydroxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxyalkylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklyloxyalkylových skupin; skupin $-OR^{19}$ skupin, kde R^{19} je vybrána ze substituovaných nebo nesubstituovaných aryllových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, $-C(=O)H$, skupin $-C(=O)-$ aryllových skupin, $-C(=O)NH_2$, skupin $-C(=O)NH(alkyl)$, skupin $-C(=O)NH(aryl)$, skupin $-C(=O)N(alkyl)_2$, skupin $-C(=O)N(aryl)_2$, skupin $-C(=O)N(alkyl)(aryl)$, substituovaných nebo nesubstituovaných aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diheterocyklylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (heterocyklyl)(alkyl)aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (heterocyklyl)(aryl)aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných hydroxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxyalkylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklyloxyalkylových skupin; skupin $-NR^{20}R^{21}$, kde R^{20} je vybrána ze substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin; skupin $-NR^{20}R^{21}$, kde R^{21} je vybrána ze substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, $-C(=O)H$, $-C(=O)-$ aryllových skupin, $-C(=O)NH_2$, skupin $-C(=O)NH(alkyl)$, skupin $-C(=O)NH(aryl)$, skupin $-C(=O)N(alkyl)_2$, skupin $-C(=O)N(aryl)_2$, skupin $-C(=O)N(alkyl)(aryl)$, $-C(=O)O-$ alkylových skupin, $-C(=O)O-$ aryllových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných hydroxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklyloxyalkylových skupin; nebo skupin $-C(=O)R^{25}$, kde R^{25} je vybrána z H , $-NH_2$, skupin $-NH(alkyl)$, skupin $-NH(aryl)$, skupin $-N(alkyl)_2$, skupin $-N(aryl)_2$, skupin $-N(alkyl)(aryl)$, skupin $-NH(heterocyklyl)$, skupin $-N(heterocyklyl)(alkyl)$, skupin $-N(heterocyklyl)(aryl)$, skupin $-N(heterocyklyl)_2$, substituovaných nebo nesubstituovaných aryllových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxyskupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin,

Ještě v dalším provedení tento vynález zahrnuje sloučeniny vzorce I, kde dále uvedené substituenty definují čtvrtou skupinu sloučenin:

Y je vybrána z $-OH$, SH , alkylthioskupin, arylthioskupin, skupin $-OR^{10}$, skupin $-C(=O)-R^{11}$, skupin $-NR^{12}R^{13}$, $-CN$, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkenylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných

alkynylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aralkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklyloxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných hydroxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxyalkylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxyalkylových skupin;

Z je vybrána z O, S nebo skupin NR^{14} ;

R^1 , R^2 , R^3 a R^4 mohou být stejné, nebo různé a jsou nezávisle vybrány z H, Cl, Br, F, I, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, skupin $-\text{OR}^{15}$, skupin $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, substituovaných nebo nesubstituovaných amidinylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných guanidinylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných primárních, sekundárních nebo terciárních alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkenylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkynylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin nebo skupin $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{18}$;

R^5 , R^6 , R^7 a R^8 mohou být stejné nebo různé a jsou nezávisle vybrány z H, Cl, Br, F, I, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, skupin $-\text{OR}^{19}$, skupin $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, $-\text{SH}$, skupin $-\text{SR}^{22}$, skupin $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{23}$, skupin $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{24}$, $-\text{CN}$, substituovaných nebo nesubstituovaných amidinylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných guanidinylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných primárních, sekundárních nebo terciárních alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkenylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkynylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, skupin $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{25}$, substituovaných nebo nesubstituovaných aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných hydroxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxyalkylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklyloxyalkylových skupin;

R^9 a R^{14} mohou být stejné nebo různé a jsou nezávisle vybrány z H, $-\text{OH}$, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxy skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxy skupin, $-\text{NH}_2$, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})$ -alkylových skupin nebo $-\text{C}(=\text{O})$ -arylových skupin;

R^{10} je vybrána ze substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, $-C(=O)H$, skupin $-C(=O)$ -alkylových skupin, $-C(=O)$ -arylových skupin, $-C(=O)O$ -alkylových skupin, $-C(=O)O$ -arylových skupin, $-C(=O)NH_2$, skupin $-C(=O)NH(alkyl)$, skupin $-C(=O)NH(aryl)$, skupin $-C(=O)N(alkyl)_2$, skupin $-C(=O)N(aryl)_2$, skupin $-C(=O)N(alkyl)(aryl)$, $-NH_2$, skupin $-NH(alkyl)$, skupin $-NH(aryl)$, skupin $-N(alkyl)_2$, skupin $-N(alkyl)(aryl)$, skupin $-N(aryl)_2$, skupin $-C(=O)NH(heterocyklyl)$, skupin $-C(=O)N(heterocyklyl)_2$, skupin $-C(=O)N(alkyl)(heterocyklyl)$ nebo skupin $-C(=O)N(aryl)(heterocyklyl)$;

R^{11} je vybrána z H , $-OH$, alkoxy skupin, aryloxy skupin, $-NH_2$, skupin $-NH(alkyl)$, skupin $-NH(aryl)$, skupin $-N(alkyl)_2$, skupin $-N(aryl)_2$, skupin $-N(alkyl)(aryl)$, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, skupin $-NH(heterocyklyl)$, skupin $-N(heterocyklyl)_2$, skupin $-N(alkyl)(heterocyklyl)$ nebo substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin;

R^{12} je vybrána z H , substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin;

R^{13} je vybrána z H , substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, $-OH$, alkoxy skupin, aryloxy skupin, $-NH_2$, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoskupin, $-C(=O)H$, $-C(=O)$ -alkylových skupin, $-C(=O)$ -arylových skupin, $-C(=O)O$ -alkylových skupin, $-C(=O)O$ -arylových skupin, $-C(=O)NH_2$, skupin $-C(=O)NH(alkyl)$, skupin $-C(=O)NH(aryl)$, skupin $-C(=O)N(alkyl)_2$, skupin $-C(=O)N(aryl)_2$, skupin $-C(=O)N(alkyl)(aryl)$, $-C(=O)$ -heterocyklylových skupin, $-C(=O)O$ -heterocyklylových skupin, skupin $-C(=O)NH(heterocyklyl)$ skupin, skupin $-C(=O)N(heterocyklyl)_2$, skupin $-C(=O)N(alkyl)(heterocyklyl)$, skupin $-C(=O)N(aryl)(heterocyklyl)$, substituovaných nebo nesubstituovaných, heterocyklylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných hydroxylalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxyalkylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklyloxyalkylových skupin;

R^{15} a R^{19} mohou být stejné nebo různé a jsou nezávisle vybrány ze substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, $-C(=O)H$, $-C(=O)$ -alkylových skupin, $-C(=O)$ -arylových skupin, $-C(=O)NH_2$, skupin $-C(=O)NH(alkyl)$, skupin $-C(=O)NH(aryl)$, skupin $-C(=O)N(alkyl)_2$, skupin $-C(=O)N(aryl)_2$, skupin $-C(=O)N(alkyl)(aryl)$, substituovaných nebo nesubstituovaných aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylaminoalkylových, substituovaných nebo nesubstituovaných diheterocyklylaminoalkylových, substituovaných nebo nesubstituovaných (heterocyklyl)(alkyl)aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (heterocyklyl)(aryl)aminoalkylových skupin, substituovaných

nebo nesubstituovaných alkoxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných hydroxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxyalkylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklyloxyalkylových skupin;

- 5 R^{16} a R^{20} mohou být stejné nebo různé a jsou nezávisle vybrány z H, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin;

- 10 R^{17} a R^{21} mohou být stejné nebo různé a jsou nezávisle vybrány z H, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, $-C(=O)H$, $-C(=O)-$ alkylových skupin, $-C(=O)-$ arylových skupin, $-C(=O)NH_2$, skupin $-C(=O)NH(alkyl)$, skupin $-C(=O)NH(aryl)$, skupin $-C(=O)N(alkyl)_2$, skupin $-C(=O)N(aryl)_2$, skupin $-C(=O)N(alkyl)-(aryl)$, $-C(=O)O-$ alkylových skupin, $-C(=O)O-$ arylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných amino-
- 15 alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoalkylových skupin, $-C(=O)-$ heterocyklylových skupin, $-C(=O)-O-$ heterocyklylových skupin, skupin $-C(=O)NH(heterocyklyl)$, skupin $-C(=O)-N(heterocyklyl)_2$, skupin $-C(=O)-N(alkyl)(heterocyklyl)$, skupin $-C(=O)-N(aryl)(heterocyklyl)$, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných hydroxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxyalkylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklyloxyalkylových skupin;
- 20 25

- R^{18} , R^{23} , R^{24} a R^{25} mohou být stejné nebo různé a jsou nezávisle vybrány z H, $-NH_2$, skupin $-NH(alkyl)$, skupin $-NH(aryl)$, skupin $-N(alkyl)_2$, skupin $-N(aryl)_2$, skupin $-N(alkyl)(aryl)$, skupin $-NH(heterocyklyl)$, skupin $-N(heterocyklyl)(alkyl)$, skupin $-N(heterocyklyl)(aryl)$, skupin $-N(heterocyklyl)_2$, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, $-OH$, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxy skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxy skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, $-NHOH$, $-N(alkyl)OH$ skupin, skupin $-(aryl)OH$, $-N(alkyl)O-$ alkylových skupin, $-N(aryl)O-$ alkylových skupin, $-N(alkyl)O-$ arylových skupin nebo $-N(aryl)O-$ arylových skupin;
- 30 35

a

- 40 R^{22} je vybrána ze substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin.

- 45 Ve čtvrté skupině sloučenin je alespoň jedna z R^1 , R^2 , R^3 nebo R^4 skupina $-OR^{15}$ a R^{15} je vybrána ze substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diheterocyklylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (heterocyklyl)(alkyl)aminoalkylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných (heterocyklyl)(aryl)aminoalkylových skupin.
- 50 55

V první, druhé a třetí skupině sloučenin je Z výhodně skupina $-\text{NR}^{14}$, kde zvláště výhodně R^{14} je H. Výhodné sloučeniny ze čtvrté skupiny zahrnují ty sloučeniny, kde Z je skupina $-\text{NR}^{10}$, kde zvláště skupina R^{10} je H.

5 Y je výhodně skupina $-\text{OR}^{10}$, skupina $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ nebo substituovaná nebo nesubstituovaná alkylová skupina, nebo zvláště výhodná je v první, druhé, třetí a čtvrté skupině sloučenin skupina $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$. Ve zvláště výhodných sloučeninách první skupiny Y je skupina $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ a R^{12} je H. Ve zvláště výhodných sloučeninách druhé a třetí skupiny je Y skupina $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ a jedna nebo obě z R^{12} a R^{13} jsou H.

10 Jiné výhodné sloučeniny první, druhé a třetí skupiny zahrnují ty, kde Y je vybrána ze skupin $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, skupin $-\text{NH}(\text{aryl})$, skupin $-\text{N}(\text{aryl})_2$, $-\text{NHNH}_2$, $-\text{NHN}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{NH}(\text{CH}_3)$, skupin $-\text{NH}(\text{CH}_2)_m\text{NH}_2$, skupin $-\text{NH}(\text{CH}_2)_m\text{NH}(\text{alkyl})$, skupin $-\text{NH}(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{alkyl})_2$, skupin $-\text{N}(\text{alkyl})(\text{CH}_2)_m\text{NH}_2$, skupin $-\text{N}(\text{alkyl})(\text{CH}_2)_m\text{NH}(\text{alkyl})$, skupin $-\text{N}(\text{alkyl})(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{alkyl})_2$, skupin $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n(\text{heterocyklyl})$, skupin $-\text{N}(\text{alkyl})-[(\text{CH}_2)_n(\text{heterocyklyl})]$, skupin $-\text{NH}(\text{CH}_2)_m\text{OH}$, skupin $-\text{NH}(\text{CH}_2)_m\text{OCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}(2\text{-aminocyklohexyl})$, $-\text{NH}(\text{cyklohexyl})$, $-\text{NHOCH}_3$, $-\text{NH}(\text{N-morfolinyl})$, $-\text{NH}(\text{chinuklidyl})$, zvláště $-\text{NH}(\text{chinuklid-3-yl})$, nebo skupin, kde R^{12} a R^{13} spolu tvoří substituovaný nebo nesubstituovaný nasycený 5 nebo 6 členný N-obsahující kruh, kde m je celé číslo v rozsahu od 2 do 4, jako je 2, 3, nebo 4 a n je celé číslo v intervalu od 0 do 3, jako je 0, 2 nebo 3.

Zvláště výhodné sloučeniny z první, druhé a třetí skupiny také zahrnují ty, kde Y je vybrána ze skupin $-\text{NH}(5\text{-benzimidazolyl})$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)(4\text{-imidazolyl})$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)(3\text{-imidazolyl})$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)(4\text{-pyridyl})$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)(2\text{-pyridyl})$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)(3\text{-pyridyl})$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)(2\text{-tetrahydrofuranyl})$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)(4\text{-piperidiny})$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)(3\text{-piperidiny})$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_2[2\text{-(N-methylpyrrolidiny)}]$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_2(2\text{-pyrrolidiny})$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)[2\text{-(N-methylpyrrolidiny)}]$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)(2\text{-pyrrolidiny})$, $-\text{NH}(3\text{-piperidiny})$ nebo $-\text{NH}(3\text{-pyrrolidiny})$.

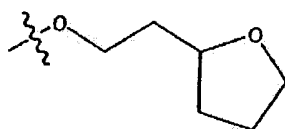
Výhodné sloučeniny z první a druhé skupiny zahrnují ty sloučeniny, kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 a R^8 jsou všechny H. Jiné výhodné sloučeniny z první, druhé, třetí a čtvrté skupiny zahrnuje ty sloučeniny, kde R^1 je vybrána z H, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxy skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkoxy skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklyloxy skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkyl-, heterocyklyl- nebo aryl-aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkyl- nebo aryl-aminoalkoxy skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoalkoxy skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoalkoxy skupin. Ještě jiné sloučeniny z první, druhé, třetí a čtvrté skupiny zahrnují ty, kde R^1 je vybrána z F, Cl, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxy skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkoxy skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkyl-, heterocyklyl- nebo aryl-aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoalkoxy skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoalkoxy skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoalkoxy skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoalkoxy skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoalkoxy skupin. Konkrétní příklady zahrnují: $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{N-morfolinyl})$, $-\text{N-morfolinyl}$, $-\text{N-cis-dialkylmorfolinyl}$, $-\text{N-(4-alkyl)piperaziny}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{alkyl})_2$ skupiny, skupiny $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{alkyl})$, skupiny $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, skupiny $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{aryl})$, skupiny $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{aryl})_2$, skupiny $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{alkyl})(\text{aryl})$, alkoxy skupiny, skupiny $-\text{O}(4\text{-piperidiny})$, $-\text{O}[4\text{-(1-alkyl)piperidiny}]$, $-\text{O}[3\text{-(1-alkyl)piperidiny}]$, $-\text{O}[3\text{-chinuklidiny}]$, $-\text{OCH}_2(2\text{-pyridyl})$, $-\text{OCH}_2(4\text{-pyridyl})$, $-\text{O-(3-pyrrolidiny)}$ nebo skupiny $-\text{O}[3\text{-(1-alkyl)pyrrolidiny}]$.

Ještě jiné výhodné sloučeniny z první, druhé, třetí a čtvrté sloučeniny zahrnují ty, kde R^2 je vybrána z F, Cl, $-\text{NO}_2$, $-\text{OCH}_3$, N-morfoliny, $-\text{N-cis-dialkylmorfoliny}$, $-\text{N-(4-alkyl)piperazinyl}$ nebo $-\text{OCH}_2(2\text{-pyridyl})$. Jiné výhodné sloučeniny z první, druhé, třetí a čtvrté skupiny zahrnují ty, kde R^2 je vybrána z H, F, Cl, $-\text{NO}_2$, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkoxyskupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin. Ještě jiné výhodné sloučeniny z první, druhé, třetí a čtvrté skupiny zahrnují ty, kde R^2 je vybrána z F, Cl, $-\text{NO}_2$, substituovaných nebo nesubstituovaných alkokyskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkoxyskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkyl-, heterocyklyl- a aryl-aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkyl- a diaryl-aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaryl-aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkyl- a aryl-aminoalkoxyskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkyl- a diaryl-aminoalkoxyskupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaryl-aminoalkoxyskupin.

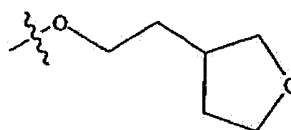
Ještě jiné výhodné sloučeniny z první, druhé, třetí a čtvrté skupiny zahrnují ty, kde R^6 je alkylová skupina mající od 1 do 4 atomů uhlíku. V jiných výhodných sloučeninách první, druhé, třetí a čtvrté skupiny R^7 je alkylová skupina mající od 1 do čtyř atomů uhlíku. Ještě další výhodné sloučeniny čtvrté skupiny jsou ty, ve kterých R^6 nebo R^7 je skupina $-\text{OR}^{19}$ a R^{19} je alkylová skupina, arylová skupina, heterocyklylová skupina nebo heterocyklylalkylová skupina.

V ještě jiných výhodných sloučeninách první, druhé, třetí a čtvrté skupiny R^6 nebo R^7 je skupina $-\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_q(\text{heterocyklyl})$ a q je 0, 1, 2, 3 nebo 4, zvláště výhodně kde heterocyklylová skupina skupiny $-\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_q(\text{heterocyklyl})$ je heterocykl vybraný ze skupiny zahrnující substituovaný nebo nesubstituovaný morfolin, substituovaný nebo nesubstituovaný piperazin, substituovaný nebo nesubstituovaný piperidin, substituovaný nebo nesubstituovaný pyrrolidin, substituovaný nebo nesubstituovaný pyrrol, substituovaný nebo nesubstituovaný imidazol, substituovaný nebo nesubstituovaný pyrazol, substituovaný nebo nesubstituovaný 1,2,3-triazol, substituovaný nebo nesubstituovaný 1,2,4-triazol, substituovaný nebo nesubstituovaný tetrazol, substituovaný nebo nesubstituovaný thiomorfolin, substituovaný nebo nesubstituovaný homopiperazin, substituovaný nebo nesubstituovaný oxazolidin-2-on, substituovaný nebo nesubstituovaný pyrrolidin-2-on, substituovaný nebo nesubstituovaný pyridin, substituovaný nebo nesubstituovaný oxazol, substituovaný nebo nesubstituovaný isoxazol, substituovaný nebo nesubstituovaný thiazol, substituovaný nebo nesubstituovaný isothiazol, substituovaný nebo nesubstituovaný furan, substituovaný nebo nesubstituovaný thiofen, substituovaný nebo nesubstituovaný tetrahydrofuran, substituovaný nebo nesubstituovaný tetrahydrothiofen, substituovaný nebo nesubstituovaný benzimidazol, substituovaný nebo nesubstituovaný benzoxazol nebo substituovaný nebo nesubstituovaný benzothiazol.

Ve skupinách zahrnujících heterocyklylové skupiny může být heterocyklyl připojen různými způsoby. Například ve skupině $-\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_q(\text{heterocyklyl})$ může být heterocyklylová skupina navázaná na uhlík methylenu skupiny $-\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_q$ skupiny $-\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_q(\text{heterocyklyl})$ přes různé členy kruhu. Jako neomezující příklad, kde q je 1 a heterocyklylová skupina je tetrahydrofuran, může být tato skupina reprezentována vzorcem $-\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{tetrahydrofuranyl})$, která odpovídá následujícím dvěma vzorcům:

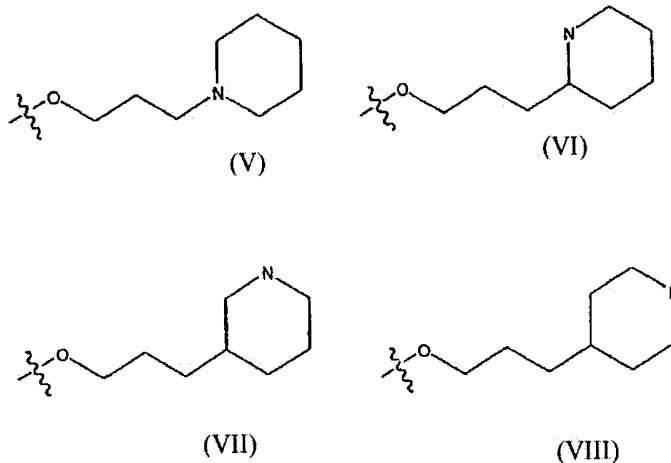


(III)

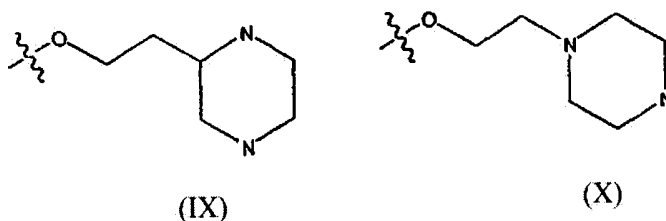


(IV)

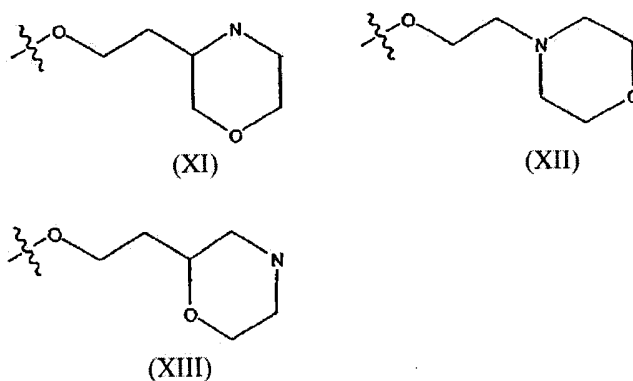
- 5 kde vzorec III představuje skupinu, která může být označována jako skupina $-\text{OCH}_2\text{CH}_2(2\text{-tetrahydrofuranyl})$ a vzorec IV představuje skupinu, která může být označena jako skupina $-\text{OCH}_2\text{CH}_2(3\text{-tetrahydrofuranyl})$. Když je heterocyklylovou skupinou heterocykl obsahující N, jako je piperidin, piperazin, morfolin nebo pyrrolidin, ale bez omezení na ně, může být heterocykl navázán na uhlík methyleny přes uhlíkový atom kruhu nebo přes atom dusíku v kruhu heterocyklu obsahujícího N. Obě tyto varianty jsou výhodné. Tam, kde je heterocyklylovou skupinou piperidin a q je 2 pro skupinu $-\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_q(\text{heterocyklyl})$, následující vzorce jsou možné a výhodné:



- 10 Vzorec V je příklad skupiny $-\text{O}(\text{CH}_2)_3(\text{N-piperidiny})$ nebo $-\text{O}(\text{CH}_2)_3(1\text{-piperidiny})$. Vzorec VI je příklad skupiny $-\text{O}(\text{CH}_2)_3(2\text{-piperidiny})$. Vzorec VII je příklad skupiny $-\text{O}(\text{CH}_2)_3(3\text{-piperidiny})$. Vzorec VIII je příklad skupiny $-\text{O}(\text{CH}_2)_3(4\text{-piperidiny})$. Tam, kde heterocyklylová skupina je piperazin a q je 1 pro skupinu $-\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_q(\text{heterocyklyl})$, následující vzorce jsou možné a výhodné:



- 15 Vzorec IX je příklad skupiny $-\text{O}(\text{CH}_2)_2(2\text{-piperaziny})$ a vzorec X je příklad skupiny $-\text{O}(\text{CH}_2)_2(1\text{-piperaziny})$ nebo skupiny $-\text{O}(\text{CH}_2)_2(\text{N-piperaziny})$. Tam, kde heterocyklylová skupina je morfolin a q je 1 pro skupinu $-\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_q(\text{heterocyklyl})$ jsou možné a výhodné následující vzorce:



Vzorec XI je příklad skupiny $-\text{O}(\text{CH}_2)_2(3\text{-morfolinyl})$, vzorec XII je příklad skupiny $-\text{O}(\text{CH}_2)_2(4\text{-morfolinyl})$ nebo skupiny $-\text{O}(\text{CH}_2)_2(\text{N-morfolinyl})$ a vzorec XIII je příklad skupiny $-\text{O}(\text{CH}_2)_2(2\text{-morfolinyl})$. Je zřejmé, že kde je tato skupina pyrrolidin a q je 1, vhodné vzorce zahrnují $-\text{O}(\text{CH}_2)_2(1\text{-pyrrolidinyl})$ nebo $-\text{O}(\text{CH}_2)_2(\text{N-pyrrolidinyl})$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2(2\text{-pyrrolidinyl})$ a $-\text{O}(\text{CH}_2)_2(3\text{-pyrrolidinyl})$.

Ještě další výhodné sloučeniny z první, druhé, třetí a čtvrté skupiny zahrnují ty, kde alespoň jedna z R^5 , R^6 , R^7 a R^8 je substituovaná nebo nesubstituovaná heterocyklylová skupina, konkrétně substituovaná nebo nesubstituovaná heterocyklylová skupina obsahující alespoň jeden atom O nebo N, ještě výhodněji substituovaná nebo nesubstituovaná heterocyklylová skupina vybraná ze skupiny zahrnující morfolin, piperazin, piperidin, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazol, pyrrolidin, pyrazol, pyrrol, thiomorfolin, thiomorfolin, kde S atom skupiny thiomorfolinu je navázán na jeden nebo více atomů O, homopiperazin, benzimidazol, oxazolidin-2-on, pyrrolidin-2-on, imidazol, isoxazol, oxazol, isothiazol, thiazol, thiofen, furan, pyran, tetrahydrothiofen, tetrahydrofuran, tetrahydrofuran nebo pyridin.

Jiné výhodné sloučeniny z první, druhé, třetí a čtvrté skupiny zahrnují ty, kde alespoň jedna z R^{19} a R^{21} je vybrána ze skupiny zahrnující substituované nebo nesubstituované aminoalkylové skupiny, substituované nebo nesubstituované alkylaminoalkylové skupiny, substituované nebo nesubstituované arylaminoalkylové skupiny, substituované nebo nesubstituované dialkylaminoalkylové skupiny, substituované nebo nesubstituované diarylaminoalkylové skupiny, (alkyl)(aryl)aminoalkylové skupiny nebo substituované nebo nesubstituované heterocyklylalkylové skupiny, zahrnující: skupiny $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$, skupiny $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_p\text{NH}(\text{alkyl})$, skupiny $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_p\text{NH}(\text{aryl})$, skupiny $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{alkyl})_2$, skupiny $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{aryl})_2$, skupiny $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{alkyl})(\text{aryl})$ nebo skupiny $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_p(\text{heterocyklyl})$, kde p je celé číslo v rozmezí od 0 do 4 a heterocyklylová skupina skupiny $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_p(\text{heterocyklyl})$ je heterocykl obsahující N vybraný ze skupiny zahrnující substituovaný nebo nesubstituovaný morfolin, substituovaný nebo nesubstituovaný pyrrolidin, substituovaný nebo nesubstituovaný piperazin, substituovaný nebo nesubstituovaný piperidin, substituovaný nebo nesubstituovaný pyrrol, substituovaný nebo nesubstituovaný imidazol, substituovaný nebo nesubstituovaný pyrazol, substituovaný nebo nesubstituovaný 1,2,3-triazol, substituovaný nebo nesubstituovaný 1,2,4-triazol, substituovaný nebo nesubstituovaný tetrazol, substituovaný nebo nesubstituovaný thiomorfolin, substituovaný nebo nesubstituovaný homopiperazin, substituovaný nebo nesubstituovaný oxazolidin-2-on, substituovaný nebo nesubstituovaný pyrrolidin-2-on, substituovaný nebo nesubstituovaný pyridin, substituovaný nebo nesubstituovaný oxazol, substituovaný nebo nesubstituovaný isoxazol, substituovaný nebo nesubstituovaný thiazol, substituovaný nebo nesubstituovaný isothiazol, substituovaný nebo nesubstituovaný benzimidazol, substituovaný nebo nesubstituovaný benzoxazol nebo substituovaný nebo nesubstituovaný benzothiazol.

Jiné výhodné sloučeniny z první, druhé, třetí a čtvrté skupiny zahrnují ty, kde R^{25} je vybrána ze skupiny zahrnující substituované nebo nesubstituované arylové skupiny, substituované nebo nesubstituované alkylové skupiny, $-\text{NH}_2$, skupiny $-\text{NH}(\text{alkyl})$, skupiny $-\text{N}(\text{alkyl})_2$, skupiny $-\text{NH}(\text{aryl})$, skupiny $-\text{N}(\text{aryl})_2$, skupiny $-\text{N}(\text{alkyl})(\text{aryl})$, skupiny $-\text{NH}(\text{heterocyklyl})$, skupiny $-\text{N}(\text{heterocyklyl})(\text{alkyl})$, skupiny $-\text{N}(\text{heterocyklyl})(\text{aryl})$, skupiny $-\text{N}(\text{heterocyklyl})_2$ nebo heterocykl obsahující N. V těchto sloučeninách jsou heterocykly obsahující N vázány na uhlík karbonylu skupiny $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{25}$ buď přes atom dusíku, nebo přes atom uhlíku v kruzích heterocyklů obsahujících N. Ve zvláště výhodném provedení jsou poskytovány sloučeniny, kde heterocykl obsahující N skupiny R^{25} je vybrán ze skupiny zahrnující substituovaný nebo nesubstituovaný morfolin, substituovaný nebo nesubstituovaný pyrrolidin, substituovaný nebo nesubstituovaný piperazin, substituovaný nebo nesubstituovaný piperidin, substituovaný nebo nesubstituovaný pyrrol, substituovaný nebo nesubstituovaný imidazol, substituovaný nebo nesubstituovaný pyrazol, substituovaný nebo nesubstituovaný 1,2,3-triazol, substituovaný nebo nesubstituovaný 1,2,4-triazol, substituovaný nebo nesubstituovaný tetrazol, substituovaný nebo nesubstituovaný thiomorfolin, substituovaný nebo nesubstituovaný homopiperazin, substituovaný nebo nesubstituovaný oxazolidin-2-on, substituovaný nebo nesubstituovaný pyrrolidin-2-on, substituovaný

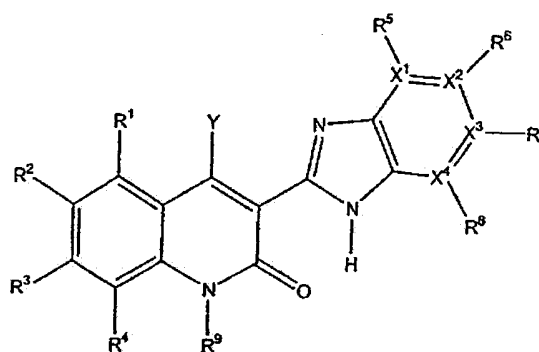
nebo nesubstituovaný pyridin, substituovaný nebo nesubstituovaný oxazol, substituovaný nebo nesubstituovaný isoxazol, substituovaný nebo nesubstituovaný thiazol, substituovaný nebo nesubstituovaný isothiazol, substituovaný nebo nesubstituovaný benzimidazol, substituovaný nebo nesubstituovaný benzoxazol, substituovaný nebo nesubstituovaný benzothiazol.

5

Výhodné sloučeniny z první, druhé, třetí a čtvrté skupiny jsou také ty, kde R^9 je H.

Výhodné sloučeniny ze čtvrté skupiny zahrnují ty, kde R^1 je skupina $-OR^{15}$ a R^{15} je vybrána ze substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkyldiaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diheterocyklylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (heterocyklyl)(alkyl)aminoalkylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných (heterocyklyl)(aryl)aminoalkylových skupin.

Jinými zvláště výhodnými inhibitory VEGF-RTK jsou sloučeniny mající vzorec II, tautomery těchto sloučenin, farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin a farmaceuticky přijatelné soli těchto tautomerů. Vzorec II má následující podobu:



(II)

Ve sloučeninách majících vzorec II je Y vybrána z H, $-OH$, $-OR^{10}$ skupin, $-SH$, $-SR^{11}$ skupin, $-NR^{12}R^{13}$ skupin, $-CN$, $-C(=O)-R^{14}$ skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkenylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkinylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aralkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných hydroxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxyalkylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklyloxyalkylových skupin.

Ve výhodných sloučeninách vzorce II je Y vybrána z H, $-OH$, skupin $-OR^9$ nebo skupin $-NR^{11}R^{12}$. Zvláště výhodně je Y skupina $-NR^{11}R^{12}$. Ještě více výhodně je Y skupina $-NR^{11}R^{12}$ a obě R^{11} a R^{12} jsou vodík. V jiných výhodných sloučeninách majících vzorec II je Y vybrána ze skupin $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_3)$, $-NH(CH_2CH_3)$, $-N(CH_2CH_3)_2$, skupin $-NH(aryl)$, skupin $-N(aryl)_2$,

$-\text{NHNH}_2$, $-\text{NHN}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{NH}(\text{CH}_3)$, skupin $-\text{NH}(\text{CH}_2)_m\text{NH}_2$, skupin $-\text{NH}(\text{CH}_2)_m\text{NH}(\text{alkyl})$, skupin $-\text{NH}(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{alkyl})_2$, $-\text{N}(\text{alkyl})(\text{CH}_2)_m\text{NH}_2$, skupin $-\text{N}(\text{alkyl})(\text{CH}_2)_m\text{NH}(\text{alkyl})$, skupin $-\text{N}(\text{alkyl})(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{alkyl})_2$, skupin $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n(\text{heterocyklyl})$, skupin $-\text{N}(\text{alkyl})-[(\text{CH}_2)_n(\text{heterocyklyl})]$, skupin $-\text{NH}(\text{CH}_2)_m\text{OH}$, skupin $-\text{NH}(\text{CH}_2)_m\text{OCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}(2\text{-aminocyklohexyl})$, $-\text{NH}(\text{cyklohexyl})$, $-\text{NHOCCH}_3$, $-\text{NH}(\text{N-morfolinyl})$, $-\text{NH}(\text{chinuklidyl})$, zvláště $-\text{NH}(\text{chinuklid-3-yl})$, a skupiny, kde R^{11} a R^{12} spolu tvoří substituovaný nebo nesubstituovaný nasycený 5 nebo 6 členný kruh obsahující kruh, kde m je 2, 3, nebo 4 a n je 0, 1, 2, nebo 3. Ještě více výhodné sloučeniny tohoto typu jsou ty, kde Y je vybrána ze skupin $-\text{NH}(5\text{-benzimidazolyl})$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)(4\text{-imidazolyl})$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)(3\text{-imidazolyl})$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)(4\text{-pyridyl})$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)(2\text{-pyridyl})$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)(3\text{-pyridyl})$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)(2\text{-tetrahydrofuranlyl})$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)(4\text{-piperidinyl})$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)(3\text{-piperidinyl})$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_2[2\text{-(N-methylpyrrolidinyl)}]$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_2(2\text{-pyrrolidinyl})$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)[2\text{-(N-methylpyrrolidinyl)}]$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)(2\text{-pyrrolidinyl})$, $-\text{NH}(3\text{-piperidinyl})$ nebo $-\text{NH}(3\text{-pyrrolidinyl})$.

Ve sloučeninách vzorce II X^1 , X^2 , X^3 a X^4 jsou vybrány z C nebo N, a alespoň jedna z X^1 , X^2 , X^3 a X^4 je N. V určitých výhodných sloučeninách vzorce II X^1 je N, R^5 není přítomna nebo je H a X^2 , X^3 a X^4 jsou všechny C. V jiných výhodných sloučeninách vzorce II X^2 je N, R^6 není přítomna nebo je H a X^1 , X^3 a X^4 jsou C. V jiných výhodných sloučeninách vzorce II X^3 je N, R^7 není přítomna nebo je H a X^1 , X^2 a X^4 jsou všechny C. V ještě jiných výhodných sloučeninách vzorce II X^4 je N, R^8 není přítomna nebo je H a X^1 , X^2 a X^3 jsou všechny C.

Ve sloučeninách vzorce II mohou být R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 a R^8 stejné nebo různé a jsou nezávisle vybrány z H, Cl, Br, F, I, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, skupin $-\text{OR}^{15}$, skupin $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, skupin $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{SH}$, skupin $-\text{SR}^{19}$, skupin $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{20}$, skupin $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{21}$, substituovaných nebo nesubstituovaných amidinylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných guanidinylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných primárních, sekundárních nebo terciárních alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryllových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkenylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkinylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných hydroxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklyloxyalkylových skupin. Ve sloučeninách vzorce II není R^5 přítomna nebo je H pokud X^1 je N; R^6 není přítomna nebo je H pokud X^2 je N; R^7 není přítomna nebo je H pokud X^3 je N; a R^8 není přítomna nebo je H pokud X^4 je N.

Určité výhodné sloučeniny mají vzorec II, kde alespoň jedna z R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 nebo R^8 je substituovaná nebo nesubstituovaná heterocyklylová skupina, a ve zvláště výhodných provedeníh substituovaná nebo nesubstituovaná heterocyklylová skupina vybraná z morfolinu, piperazinu, piperidinu, 1,2,3-triazolu, 1,2,4-triazolu, tetrazolu, pyrrolidinu, pyrazolu, pyrrolu, thiomorfolinu, homopiperazinu, benzimidazolu, oxazolidin-2-onu, pyrrolidin-2-onu, imidazolu, isoxazolu, oxazolu, isothiazolu, thiazolu, thiofenu, furanu, pyranu, tetrahydrothiofenu, tetrahydrofuranu, tetrahydropyranu a pyridinu.

Ještě jiné sloučeniny mající vzorec II jsou ty, kde R^1 , R^2 , R^3 a R^4 jsou H. V určitých výhodných provedeníh je R^1 je vybrána z H, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxy skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkoxy skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklyloxy skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkyl-, heterocyklyl- nebo aryl-aminoalkylo-

vých skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkyl- nebo aryl-aminoalkoxyskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoalkoxyskupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoalkoxyskupin. V jiných výhodných sloučeninách je R^1 vybrána z F, Cl, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxykupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkoxyskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkyl-, heterocyklyl-, nebo aryl-aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoalkoxyskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoalkoxyskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoalkoxyskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoalkoxyskupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoalkoxyskupin. Konkrétní příklady zahrnují: $-OCH_3$, $-OCH_2CH_2(N\text{-morfolinyl})$, $-N\text{-morfolinyl}$, $-N\text{-cis-dimethylmorfolinyl}$, $-N\text{-(4-alkyl)piperazinyl}$, skupiny $-OCH_2CH_2N(alkyl)_2$, skupiny $-OCH_2CH_2NH(alkyl)$, $-OCH_2CH_2NH_2$, $-OCH_2CH_2NH(aryl)$ skupiny, $-OCH_2CH_2N(aryl)_2$ skupiny, alkoxykupiny $-OCH_2CH_2N(alkyl)\text{-(aryl)}$ skupiny, $-O\text{(4-piperidinyl)}$, $-O\text{[4-(1-alkyl)piperidinyl]}$ skupiny, $-O\text{[3-(1-alkyl)piperidinyl]}$ skupiny, skupiny $-O\text{[3-chinuklidinyl]}$, $-OCH_2\text{(2-pyridyl)}$, $-OCH_2\text{(4-pyridyl)}$, $-O\text{(3-pyrrolidinyl)}$, $-O\text{[3-(1-alkyl)pyrrolidinyl]}$ nebo jiné skupiny $-O\text{(heterocyklyl)}$, které nejsou uvedeny v tomto odstavci.

V jiných sloučeninách majících vzorec II je R^2 vybrána ze skupiny zahrnující F, Cl, $-NO_2$, $-OCH_3$, $-N\text{-morfolinyl}$, $-N\text{-cis-dialkylmorfolinyl}$, $-N\text{-(4-alkyl)piperazinyl}$ nebo $-OCH_2\text{(2-pyridyl)}$. V ještě jiných sloučeninách majících vzorec II je R^2 vybrána z H, F, Cl, $-NO_2$, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkoxyskupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin. Ještě jiné výhodné sloučeniny mající vzorec II zahrnují ty, kde je R^2 vybrána z F, Cl, $-NO_2$, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxykupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkoxyskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkyl-, heterocyklyl- a aryl-aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkyl- a diarylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaryl-aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkyl- a aryl-aminoalkoxyskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkyl- a diarylaminoalkoxyskupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaryl-aminoalkoxyskupin.

V určitých výhodných sloučeninách majících vzorec II alespoň dvě z X^1 , X^2 , X^3 a X^4 jsou C a odpovídající substituenty R^5 , R^6 , R^7 a R^8 jsou vodík, a alespoň jedna z X^1 , X^2 , X^3 a X^4 je N. V ještě jiných výhodných sloučeninách majících vzorec II jsou tři z R^5 , R^6 , R^7 a R^8 vodík a jedna z X^1 , X^2 , X^3 a X^4 je N. V ještě více výhodných sloučeninách vzorce II jsou R^6 , R^7 nebo obě R^6 i R^7 jsou alkylové skupiny, jako jsou ty mající od jednoho do čtyř atomů uhlíku. V ještě výhodnějších sloučeninách vzorce II je skupina R^6 a R^7 skupina $-OR^{14}$ a R^{14} je alkylová, arylová, heterocyklylová nebo heterocyklylalkylová skupina. V ještě jiných sloučeninách vzorce II je R^6 nebo R^7 skupina $-OCH_2(CH_2)_q\text{(heterocyklyl)}$ a q je 0, 1, 2, 3 nebo 4. V ještě více výhodných sloučeninách, kde R^6 nebo R^7 je skupina $-OCH_2(CH_2)_q\text{(heterocyklyl)}$, je heterocyklylová skupina skupiny $-OCH_2(CH_2)_q\text{(heterocyklyl)}$ je heterocykl vybraný ze skupiny zahrnující substituovaný nebo nesubstituovaný morfolin, substituovaný nebo nesubstituovaný piperazin, substituovaný nebo nesubstituovaný piperidin, substituovaný nebo nesubstituovaný pyrrolidin, substituovaný nebo nesubstituovaný pyrrol, substituovaný nebo nesubstituovaný imidazol, substituovaný nebo nesubstituovaný pyrazol, substituovaný nebo nesubstituovaný 1,2,3-triazol, substituovaný nebo nesubstituovaný 1,2,4-triazol, substituovaný nebo nesubstituovaný tetrazol, substituovaný nebo nesubstituovaný thiomorfolin, substituovaný nebo nesubstituovaný thiomorfolin, kde S atom skupiny thiomorfolinu je navázán na jeden nebo více atomů O, substituovaný nebo nesubstituovaný homopiperazin, substituovaný nebo nesubstituovaný oxazolidin-2-on, substituovaný nebo nesub-

stituoovaný pyrrolidin-2-on, substituovaný nebo nesubstituovaný pyridin, substituovaný nebo nesubstituovaný oxazol, substituovaný nebo nesubstituovaný isoxazol, substituovaný nebo nesubstituovaný thiazol, substituovaný nebo nesubstituovaný isothiazol, substituovaný nebo nesubstituovaný furan, substituovaný nebo nesubstituovaný thiofen, substituovaný nebo nesubstituovaný tetrahydrofuran, substituovaný nebo nesubstituovaný tetrahydrothiofen, substituovaný nebo nesubstituovaný benzimidazol, substituovaný nebo nesubstituovaný benzoxazol nebo substituovaný nebo nesubstituovaný benzothiazol.

Ve sloučeninách vzorce II je R^9 je vybrána z H, -OH, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxy skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxy skupin, -NH₂, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, -C(=O)H, -C(=O)-alkylových skupin nebo -C(=O)-arylových skupin. Skupina zvláště výhodných sloučenin vzorce II je ta, kde R^9 je vodík.

Ve sloučeninách vzorce II je R^{10} vybrána ze substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, -C(=O)H, -C(=O)-alkylových skupin, -C(=O)-arylových skupin, -C(=O)NH₂, skupin -C(=O)NH(alkyl), skupin -C(=O)NH(aryl), skupin -C(=O)N(alkyl)₂, skupin -C(=O)N(aryl)₂, skupin -C(=O)N(alkyl)(aryl), -NH₂, skupin -NH(alkyl), skupin -NH(aryl), skupin -N(alkyl)₂, skupin -N(alkyl)(aryl), skupin -N(aryl)₂, skupin -C(=O)NH(heterocyklyl), skupin -C(=O)N(heterocyklyl)₂, skupin -C(=O)N(alkyl)(heterocyklyl) nebo skupin -C(=O)N(aryl)(heterocyklyl).

Ve sloučeninách vzorce II R^{11} a R^{19} mohou být stejné nebo různé a jsou nezávisle vybrány ze substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, přičemž R^{12} je vybrána z H, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin.

Ve sloučeninách vzorce II je R^{13} vybrána z H, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, -OH, alkoxy skupin, aryloxy skupin, -NH₂, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoskupin, -C(=O)H, -C(=O)-alkylových skupin, -C(=O)-arylových skupin, -C(=O)O-alkylových skupin, -C(=O)O-arylových skupin, -C(=O)NH₂, skupin -C(=O)NH(alkyl), skupin -C(=O)NH(aryl), skupin -C(=O)N(alkyl)₂, skupin -C(=O)N(aryl)₂, skupin -C(=O)N(alkyl)(aryl), -C(=O)-heterocyklylových skupin, -C(=O)-O-heterocyklylových skupin, skupin -C(=O)NH(heterocyklyl), skupin -C(=O)N(heterocyklyl)₂, skupin -C(=O)N(alkyl)(heterocyklyl), skupin -C(=O)N(aryl)(heterocyklyl), substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných hydroxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxyalkylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklyloxyalkylových skupin. R^{12} a R^{13} mohou

spolu tvořit 5 až 7 členný nasycený nebo nenasycený, substituovaný nebo nesubstituovaný kruh obsahující N.

Ve sloučeninách vzorce II je R^{14} vybrána z H, –OH, alkoxy skupin, aryloxy skupin, –NH₂, skupin –NH(alkyl), skupin –NH(aryl), skupin –N(alkyl)₂, skupin –N(aryl)₂, skupin –N(alkyl)(aryl), substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, skupin –NH(heterocyklyl), skupin –N(heterocyklyl)₂, skupin –N(alkyl)(heterocyklyl) nebo skupin –N(aryl)(heterocyklyl).

Ve sloučeninách vzorce II je R^{15} vybrána ze substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, –C(=O)H, –C(=O)–alkylových skupin, –C(=O)–arylových skupin, –C(=O)NH₂, skupin –C(=O)NH(alkyl), skupin –C(=O)NH(aryl), skupin –C(=O)N(alkyl)₂, skupin –C(=O)N(aryl)₂, skupin –C(=O)N(alkyl)(aryl), substituovaných nebo nesubstituovaných aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (alkyl)(aryl)aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diheterocyklylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (heterocyklyl)(alkyl)aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (heterocyklyl)(aryl)aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných hydroxyalkylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklyloxyalkylových skupin;

Ve sloučeninách vzorce II je R^{16} vybrána z H, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin nebo substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, přičemž R^{17} je vybrána z H, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, –C(=O)H, –C(=O)–alkylových skupin, –C(=O)–arylových skupin, –C(=O)NH₂, skupin –C(=O)NH(alkyl), skupin –C(=O)NH(aryl), skupin –C(=O)N(alkyl)₂, skupin –C(=O)N(aryl)₂, skupin –C(=O)N(alkyl)(aryl), –C(=O)O–alkylových skupin, –C(=O)O–arylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných dialkylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných diarylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných (aryl)(alkyl)aminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, –C(=O)–heterocyklylových skupin, –C(=O)–O–heterocyklylových skupin, –C(=O)NH(heterocyklyl), skupin –C(=O)–N(heterocyklyl)₂, skupin –C(=O)–N(alkyl)(heterocyklyl), skupin –C(=O)–N(aryl)(heterocyklyl), substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylaminoalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných hydroxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxyalkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklyloxyalkylových skupin, –OH, substituovaných nebo nesubstituovaných alkoxy skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxy skupin nebo –NH₂ skupin. R^{16} a R^{17} mohou společně tvořit 5– až 7–členný nasycený nebo nenasycený substituovaný nebo nesubstituovaný kruh obsahující N.

Konečně ve sloučeninách vzorce II mohou být R^{18} , R^{20} a R^{21} stejné nebo různé a jsou nezávisle vybrány z H, –NH₂, skupin –NH(alkyl), skupin –NH(aryl), skupin –N(alkyl)₂, skupin –N(aryl)₂, skupin –N(alkyl)(aryl), substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, –OH, substituovaných nebo nesubstituovaných

alkoxyskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných aryloxyskupin, substituovaných nebo nesubstituovaných heterocyklylových skupin, -NHOH , skupin -N(alkyl)OH , skupin -N(aryl)OH , $\text{-N(alkyl)O-alkylových}$ skupin, $\text{-N(aryl)O-alkylových}$ skupin, $\text{-N(alkyl)O-arylových}$ skupin nebo $\text{-N(aryl)O-arylových}$ skupin.

5 Sloučeniny vzorce II mohou znamenat ty, kde R^{18} je vybrána ze substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, substituovaných nebo nesubstituovaných arylových skupin, -NH_2 , skupin -NH(alkyl) , skupin -N(alkyl)_2 , skupin -NH(aryl) , skupin -N(aryl)_2 , skupin -N(alkyl)(aryl) , skupin -NH(heterocyklyl) , skupin $\text{-N(heterocyklyl)(alkyl)}$, skupin $\text{-N(heterocyklyl)(aryl)}$, skupin $\text{-N(heterocyklyl)}_2$ nebo heterocyklů obsahujících N, a heterocykly obsahující N jsou navázány na uhlík karbonylu skupiny -C(=O)-R^{18} přes buď atom dusíku, nebo atom uhlíku v kruhu heteroarylu obsahujícího N. V ještě výhodnějších sloučeninách, kde R^{18} je heterocykl obsahující N je heterocykl obsahující N skupiny R^{18} vybrán ze skupiny zahrnující substituovaný nebo nesubstituovaný morfolin, substituovaný nebo nesubstituovaný pyrrolidin, substituovaný nebo nesubstituovaný piperazin, substituovaný nebo nesubstituovaný piperidin, substituovaný nebo nesubstituovaný pyrrol, substituovaný nebo nesubstituovaný imidazol, substituovaný nebo nesubstituovaný pyrazol, substituovaný nebo nesubstituovaný 1,2,3-triazol, substituovaný nebo nesubstituovaný 1,2,4-triazol, substituovaný nebo nesubstituovaný tetrazol, substituovaný nebo nesubstituovaný thiomorfolin, substituovaný nebo nesubstituovaný homopiperazin, substituovaný nebo nesubstituovaný oxazolidin-2-on, substituovaný nebo nesubstituovaný pyrrolidin-2-on, substituovaný nebo nesubstituovaný pyridin, substituovaný nebo nesubstituovaný oxazol, substituovaný nebo nesubstituovaný isoxazol, substituovaný nebo nesubstituovaný thiazol, substituovaný nebo nesubstituovaný isothiazol, substituovaný nebo nesubstituovaný benzimidazol, substituovaný nebo nesubstituovaný benzoxazol nebo substituovaný nebo nesubstituovaný benzothiazol.

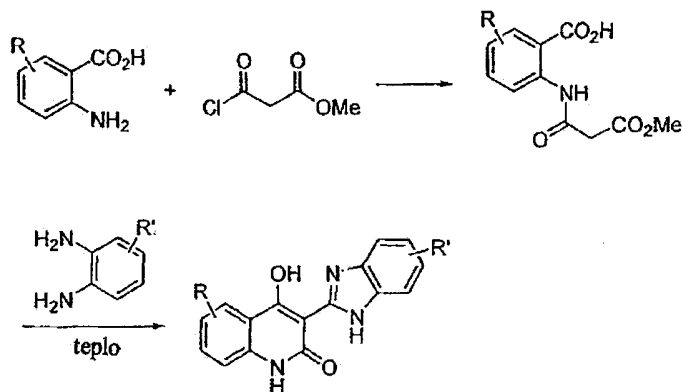
Dále jsou poskytovány jiné výhodné sloučeniny vzorce II, kde R^{15} a R^{17} je vybrána ze substituovaný nebo nesubstituovaný aminoalkylových skupin, substituovaný nebo nesubstituovaný alkylaminoalkylových skupin, substituovaný nebo nesubstituovaný arylaminoalkylových skupin, substituovaný nebo nesubstituovaný dialkylaminoalkylových skupin, substituovaný nebo nesubstituovaný diarylaminoalkylových skupin, substituovaný nebo nesubstituovaný (alkyl)(aryl)-aminoalkylových skupin nebo substituovaný nebo nesubstituovaný heterocyklylaminoalkylových skupin včetně: skupin $\text{-CH}_2(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$, skupin $\text{-CH}_2(\text{CH}_2)_p\text{NH(alkyl)}$, skupin $\text{-CH}_2(\text{CH}_2)_p\text{NH(aryl)}$, skupin $\text{-CH}_2(\text{CH}_2)_p\text{N(alkyl)}_2$, skupin $\text{-CH}_2(\text{CH}_2)_p\text{N(aryl)}_2$, skupin $\text{-CH}_2(\text{CH}_2)_p\text{N(alkyl)(aryl)}$ nebo skupin $\text{-CH}_2(\text{CH}_2)_p(\text{heterocyklyl})$, kde p je celé číslo v rozsahu od 0 do 4 a heterocyklylová skupina skupiny $\text{-CH}_2(\text{CH}_2)_p(\text{heterocyklyl})$ je heterocykl obsahující N vybraný ze skupiny zahrnující substituovaný nebo nesubstituovaný morfolin, substituovaný nebo nesubstituovaný pyrrolidin, substituovaný nebo nesubstituovaný piperazin, substituovaný nebo nesubstituovaný piperidin, substituovaný nebo nesubstituovaný pyrrol, substituovaný nebo nesubstituovaný imidazol, substituovaný nebo nesubstituovaný pyrazol, substituovaný nebo nesubstituovaný 1,2,3-triazol, substituovaný nebo nesubstituovaný 1,2,4-triazol, substituovaný nebo nesubstituovaný tetrazol, substituovaný nebo nesubstituovaný thiomorfolin, substituovaný nebo nesubstituovaný homopiperazin, substituovaný nebo nesubstituovaný oxazolidin-2-on, substituovaný nebo nesubstituovaný pyrrolidin-2-on, substituovaný nebo nesubstituovaný pyridin, substituovaný nebo nesubstituovaný oxazol, substituovaný nebo nesubstituovaný isoxazol, substituovaný nebo nesubstituovaný thiazol, substituovaný nebo nesubstituovaný isothiazol, substituovaný nebo nesubstituovaný benzimidazol, substituovaný nebo nesubstituovaný benzoxazol nebo substituovaný nebo nesubstituovaný benzothiazol.

50 Sloučeniny vzorce I jsou snadno syntetizovatelné z jednoduchých výchozích molekul, jak je ukázáno v následujících příkladech. Sloučeniny vzorce I mohou být obecně připraveny za použití benzenu substituovaného nitrilovými skupinami nebo kyselými karboxylovými skupinami kromě jiných případných skupin.

Sloučeniny vzorce I mohou být snadno syntetizovány z jednoduchých výchozích molekul, jak je uvedeno na schématech 1 až 4 a doloženo v následujících příkladech provedení. Jak je uvedeno na schématu 1, sloučenina vzorce I může být obecně připravena za použití aromatických sloučenin substituovaných aminy a kyselými karboxylovými skupinami.

5

Schéma 1



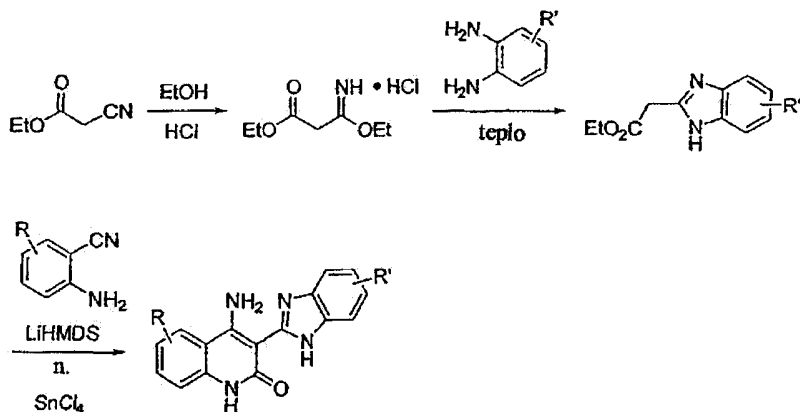
Jak je uvedeno na schématu 1, substituovaná aromatická sloučenina, jako je substituovaná nebo nesubstituovaná 2-aminobenzoová kyselina může být podrobena reakci s acylhalidem, jako je methyl 2-(chlorkarbonyl)acetat, za produkce amidu, který bude reagovat se substituovaným nebo nesubstituovaným 1,2-diaminobenzenem. Výsledným produktem je 4-hydroxy-substituovaná sloučenina vzorce I. Odborník v oboru pozná, že procedura uvedená ve schématu 1 může být modifikována za účelem produkce různých sloučenin.

15

Způsob přípravy 4-aminosubstituovaných sloučenin vzorce I je uveden na schématu 2. Jak je uvedeno na schématu 2 mohou být aromatické sloučeniny substituované aminovou a nitrilovou skupinou použity k syntéze 4-aminosubstituovaných sloučenin vzorce I. Sloučenina, jako je ethyl-2-kyanoacetat může být podrobena reakci s etanolem za produkce hydrochloridu ethyl-3-ethoxy-3-iminopropanoatu. Následná reakce se substituovaným nebo nesubstituovaným 1,2-fenylendiaminem poskytuje substituovaný nebo nesubstituovaný ethyl-2-benzimidazol-2-ylacetat. Reakce substituovaného nebo nesubstituovaného ethyl-2-benzimidazol-2-ylacetatu s aromatickou sloučeninou mající aminovou a nitrilovou skupinu, jako je substituovaný nebo nesubstituovaný 2-aminobenzonitril, s báží, jako je bis(trimethylsilyl)amid lithný nebo Lewisovou kyselinou, jako je chlorid cíničitý, poskytuje substituovanou nebo nesubstituovanou 4-aminosubstituovanou sloučeninu vzorce I.

25

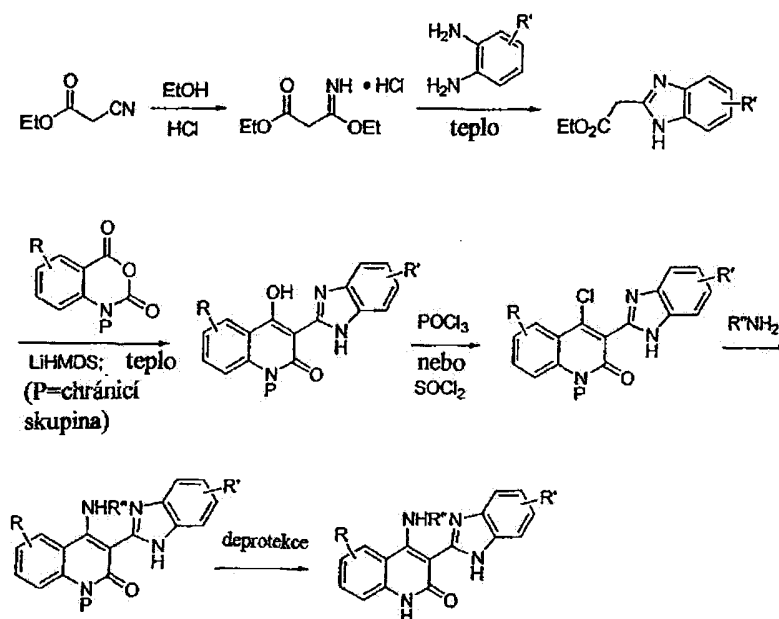
Schéma 2



30

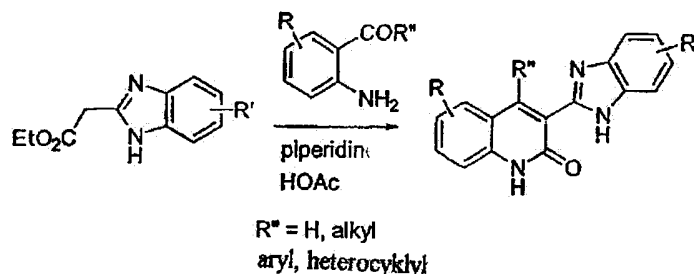
Schéma 4 ilustruje obecnou cestu syntézy, která umožňuje syntézu 4-dialkylamino- a 4-alkylamino- sloučenin vzorce I. Schéma 3 ukazuje, že 4-hydroxysubstituované sloučeniny vzorce I mohou být převedeny na 4-chlorderiváty reakcí s oxychloridem nebo thionylchloridem fosforu. 4-Chlorderivát může být poté podroben reakci s alkylaminem nebo dialkylaminem za produkce odpovídajícího 4-alkylamino- nebo 4-dialkylamino-derivátu. Odstranění chránicích skupin dává konečnou 4-alkylamino- nebo 4-dialkylamino-sloučeninu vzorce I. Jiné skupiny, které mohou být podrobeny reakci s 4-chlorderivátem tímto způsobem, zahrnují ale nejsou omezeny na ROH, RSH a CuCN.

Schéma 3



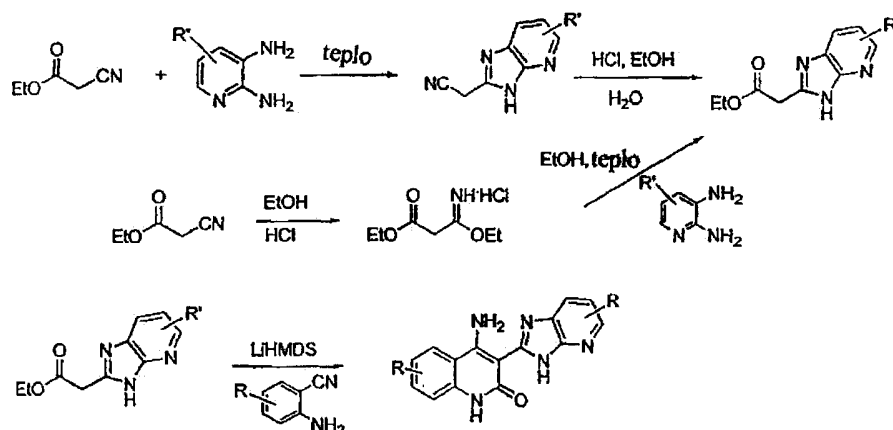
Jak je uvedeno na schématu 4, syntéza sloučeniny vzorce I mající H, alkylovou skupinu, arylovou skupinu nebo heterocyklylovou skupinu v pozici 4 může být provedena za použití substituo-

Schéma 4



Heteroaromatické diaminy mohou být použity jako prekurzory sloučenin vzorce II. Syntéza sloučenin vzorce II, kde Y = NH₂, je uvedena ve schématu 5.

Schéma 5



Sloučenina, jako je ethylkyanoacetat, může být podrobena kondenzaci se substituovaným nebo nesubstituovaným heterocyklem obsahujícím dvě aminoskupiny v pozici ortho, jako je substituovaný nebo nesubstituovaný 1,2-diaminopyridin, k získání substituovaného nebo nesubstituovaného 2-imidazolo[5,4-b]pyridin-2-ylethannitrilu, který může být následně hydrolyzován v kyselém prostředí za produkce substituovaného nebo nesubstituovaného ethyl 2-imidazolo[5,4-b]pyridin-2-ylacetátu. Jako alternativní cesta může být získán substituovaný nebo nesubstituovaný ethyl 2-imidazolo[5,4-b]pyridin-2-ylacetat ze sloučeniny, jako je hydrochloridová sůl 3-ethoxy-3-iminopropanoátu a substituovaného nebo nesubstituovaného 1,2-diaminopyridinu. Reakce substituovaných nebo nesubstituovaných ethyl-2-imidazolo[5,4-b]pyridin-2-ylacetátů s aromatickou sloučeninou mající aminovou a nitrilovou skupinu, jako je substituovaný nebo nesubstituovaný 2-aminobenzonitril, s báží, jako je lithium bis(trimethylsilyl)amid poskytuje substituovanou nebo nesubstituovanou sloučeninu vzorce II.

Tento vynález také poskytuje kompozice, které mohou být připraveny smícháním jedné nebo více sloučenin podle tohoto vynálezu, nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí nebo jejich tautomerů s farmaceuticky přijatelnými nosičem, adjuvans, pojivy, ředidly a podobně k léčení nebo ztišení řady chorob spojených s aktivitou VEGF-RTK, konkrétně angiogeneze spojené s rakovinou. Terapeuticky účinná dávka dále označuje množství jedné nebo více sloučenin podle tohoto vynálezu, které je dostatečné k zmírnění symptomů choroby. Farmaceutické kompozice (prostředky) podle tohoto vynálezu mohou být vyráběny způsoby dobře známými v oboru, jako jsou obvyklé způsoby granulování, smíchání, rozpouštění, zapouzdřování, lyofilizace, emulgace nebo rozmělnění na prach za mokra a další. Kompozice mohou být například ve formě granulí, prášků, tablet, kapslí, sirupů, čípků, injekcí, emulzí, elixírů, suspenzí nebo roztoků. Tyto kompozice mohou být vytvořeny pro různé způsoby podávání, jako je například orální podávání, transkutanální podávání, rektální podávání nebo subkutánní podávání stejně jako podávání intratekální, intravenózní, intramuskulární, intraperitoneální, intranazální, intraokulární nebo intraventrikulární injekcí. Sloučeniny nebo kompozice podle tohoto vynálezu mohou být také podávány lokálním nebo systemickým způsobem, jako např. injekcí jako kompozice s postupným uvolňováním. Následující dávkové formy jsou uvedeny jen jako příklad a neměly by být chápány jako omezující pro rozsah tohoto vynálezu.

Pro orální, bukalní a sublinguální podávání jsou jako pevné dávkové formy přijatelné prášky, suspenze, granule, tablety, pilulky, kapsle, gelové kapsle a polštářky. Mohou být připraveny například smícháním jedné nebo více sloučenin podle tohoto vynálezu nebo jejich farmaceutických solí nebo tautomerů s alespoň jedním aditivem nebo vehikulem, jako je škrob nebo jiná aditiva. Vhodnými aditivy nebo vehikuly jsou sacharóza, laktóza, celulóзовý cukr, mannitol, maltitol, dextran, sorbitol, škrob, agar, algináty, chitiny, chitosany, pektiny, tragantová guma, arabská guma, želatina, kolageny, kasein, albumin, syntetické nebo semisyntetické polymery nebo glyceridy, methylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza a/nebo polyvinylpyrrolidon. Orální dávkovací

5 formy mohou případně obsahovat jiné složky k usnadnění podávání, jako je neaktivní ředidlo nebo lubrikanty, jako je stearat hořečnatý, nebo konzervovadla, jako je paraben nebo kyselina sorbová, nebo antioxidanty, jako je kyselina askorbová, tokoferol nebo cystein, rozmělnovadla, pojiva, zahušťovadla, pufry, sladidla, chuťové látky nebo parfemační činidla. Případně mohou být přidána pro identifikaci barviva nebo pigmenty. Tablety a pilulky mohou být dále zpracovány pomocí vhodných povlakových materiálů, jak je známo v oboru.

10 Kapalně dávkové formy pro orální podávání mohou být ve formě farmaceuticky přijatelných emulzí, sirupů, elixírů, suspenzí, kaší a roztoků, které mohou obsahovat neaktivní ředidlo, jako je voda. Farmaceutické prostředky mohou být připraveny jako kapalně suspenze nebo roztoky za použití sterilních kapalin, jako je voda, olej, alkohol nebo jejich kombinace, ale bez omezení na výše uvedené látky. Farmaceuticky přijatelné povrchové látky, suspenzní činidla a emulgátory mohou být přidány pro orální nebo parenterální podávání.

15 Jak je uvedeno výše, suspenze mohou obsahovat oleje. Tyto oleje zahrnují, ale nejsou omezeny na podzemnicový olej, sezamový olej, bavlníkový olej, kukuřičný olej a olivový olej. Suspenzní přípravky mohou také obsahovat estery mastných kyselin, jako je ethyleat, isopropylmyristat, glyceridy mastných kyselin a glyceridy acetylovaných mastných kyselin. Suspenzní prostředky mohou zahrnovat alkoholy, jako je ethanol, isopropylalkohol, hexadecylalkohol, glycerol a propylenglykol, ale bez omezení na ně. Ethers, jako jsou poly(ethylen glykol), ropné uhlovodíky, jako je minerální olej a petrolatum (ale bez omezení na ně) a voda mohou být použity v suspenzních přípravcích.

25 Pro nazální podávání mohou být farmaceutické prostředky spreje nebo aerosoly obsahující vhodná rozpouštědla a případně jiné sloučeniny, jako jsou stabilizátory, antimikrobiální prostředky, antioxidanty, modifikátory pH, povrchově aktivní látky, modifikátory biodostupnosti a jejich kombinace. Hnací plyn pro aerosolové přípravky může obsahovat stlačený vzduch, dusík, oxid uhličitý nebo nízkovroucí uhlovodík. Sloučenina nebo sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou snadno dodávány ve formě aerosolového spreje z rozprašovače nebo podobně.

30 Injektovatelné dávkové formy obecně zahrnují vodné suspenze nebo olejové suspenze, které mohou být připraveny za použití vhodných dispergačních nebo smáčecích činidel a suspenzních činidel. Injektovatelné formy mohou být v rozpustné formě nebo ve formě suspenze, která se připravuje s rozpouštědlem nebo ředidlem. Přijatelná rozpouštědla nebo vehikula zahrnují sterilní vodu, Ringerův roztok nebo isotonický fyziologický roztok. Alternativně je možno jako rozpouštědlo nebo suspenzních činidel využít sterilních olejů. Výhodné jsou olej nebo mastná kyselina netěkavé, včetně přírodních nebo syntetických olejů, mastných kyselin, mono-, di- nebo triglyceridů.

40 Pro injekce mohou být farmaceutické prostředky prášky vhodné pro rekonstituci vhodným roztokem, jak je popsáno výše. Příklady zahrnují, ale nejsou limitovány na lyofilizované, sprejově sušené prášky nebo prášky sušené na válci, amorfní prášky, granule, precipitáty nebo částice. Pro injekce mohou prostředky případně obsahovat stabilizátory, modifikátory pH, tenzidy, modifikátory biodostupnosti a jejich kombinace. Tyto sloučeniny mohou být zakomponovány pro parenterální podávání injekcí, jako je bolusová injekce nebo nepřetržitá infuze. Jednotkové dávkové formy pro injekce mohou být ampule nebo vícedávkové kontejnery.

50 Pro rektální podávání mohou být farmaceutické kompozice vytvořeny jako čípky, masti, klystíry, tablety nebo krémy pro uvolňování sloučeniny ve střevech, esovitém ohybu a/nebo rektu. Rektální čípky se připravují smícháním jedné nebo více sloučenin podle tohoto vynálezu nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí nebo tautomerů těchto sloučenin, s přijatelnými vehikuly, například kakaovým máslem nebo polyethylen glykolem, které jsou přítomny v pevné fázi při normálních skladovacích teplotách a přítomny v kapalně fázi při teplotách vhodných k uvolnění léčiva uvnitř těla, jako je v rektu. Oleje mohou být také použity při přípravě kompozic typu měkké želatiny a čípků. Při přípravě suspenzních přípravků je možno použít vody, solanky, vodných roztoků

dextrózy a příbuzných cukrů, přičemž mohou také obsahovat suspenzní činidla, jako jsou pektiny, karbomery, methylcelulóza, hydroxypropylcelulóza nebo karboxymethylcelulóza, a puify a konzervovadla.

- 5 Kromě výše popsaných příkladů dávkovacích forem jsou obecně známé odborníkům v oboru farmaceuticky přijatelná vehikula a nosiče a jsou tak zahrnuty do tohoto vynálezu. Tato vehikula a nosiče jsou popsány například v „Remingtons Pharmaceutical Sciences, Mack Pub. Co., New Jersey (1991), na které se tímto odkazuje.

- 10 Přípravky podle tohoto vynálezu mohou být určeny pro krátkodobé působení, rychlé uvolňování, dlouhodobé působení a zpomalené uvolňování, jak jsou popsány výše. Farmaceutické prostředky mohou být také vytvořeny pro řízené uvolňování nebo pro pomalé uvolňování.

- 15 Tyto kompozice mohou také obsahovat například micely nebo lipozomy nebo některé jiné zapouzdřené formy, nebo mohou být podávány ve formě pro rozšířené podávání k poskytnutí efektu prodlouženého skladování a/nebo podávání. Farmaceutické prostředky tak mohou být slisovány do pelet nebo válečků a mohou být implantovány intramuskulárně nebo subkutánní jako depotní injekce nebo jako implantáty, jako jsou stenty. Tyto implantáty mohou využívat inertní materiály, jako jsou silikony a biodegradovatelné polymery.

- 20 Specifické dávky mohou být určeny v závislosti na podmínkách choroby, věku, tělesné hmotnosti, obecných zdravotních podmínkách, pohlaví a stravě subjektu, dávkových intervalech, způsobech podávání, poměru vylučování a kombinaci léčiv. Jakákoli z výše uvedených dávkových forem obsahujících účinná množství je v rozsahu rutinních experimentů a tak spadají do rozsahu
25 tohoto vynálezu.

- Terapeuticky aktivní dávka se může lišit v závislosti na způsobu podávání a dávkové formě. Výhodná sloučenina nebo sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou ty, které vykazují vysoký terapeutický index. Terapeutický index je poměr dávek mezi toxickým a terapeutickým účinkem,
30 který může být vyjádřen jako poměr mezi LD_{50} a ED_{50} . LD_{50} je dávka smrtelná pro 50 % populace a ED_{50} je dávka terapeuticky účinná u 50 % populace. LD_{50} a ED_{50} se stanovují standardními farmaceutickými způsoby na zvířecích buněčných kulturách nebo experimentálních zvířatech.

- 35 „Léčení“ v kontextu tohoto vynálezu znamená zmírnění symptomů spojených s poruchou nebo nemocí nebo zastavení další progresu nebo zhoršení těchto symptomů nebo prevence nebo profylaxe choroby nebo poruchy. Například v kontextu léčení pacientů, kteří potřebují inhibitor VEGF-RTK, úspěšné léčení může zahrnovat snížení proliferace kapilár zásobujících nádor nebo léčenou tkáň, zlepšení symptomů spojených s rakovinným bujením nebo nádorem, proliferaci kapilár nebo chorobných tkání zastavení proliferace kapilár nebo zastavení progresu choroby,
40 jako je rakoviny nebo růstu rakovinných buněk. Léčení může také zahrnovat podávání farmaceutických prostředků podle tohoto vynálezu v kombinaci s jinými terapiemi. Například sloučeniny a farmaceutické prostředky podle tohoto vynálezu mohou být podávány před, během nebo po chirurgické proceduře a/nebo ozařování. Sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou být také podávány v kombinaci s jinými protirakovinnými léčivy včetně těch, které se používají při znečistlivu-
45 jící nebo genové terapii.

- Způsob léčení pacienta, který potřebuje inhibitor receptorové tyrozinkinázy vaskulárního endotheliálního růstového faktoru zahrnuje podávání účinného množství farmaceutického prostředku podle vynálezu pacientovi, který to potřebuje.

- 50 Způsob inhibice růstu nádoru u pacienta zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny nebo její farmaceuticky přijatelné soli pacientovi s nádorem.

- Způsob inhibice proliferace kapilár u pacienta zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny
55 nebo její farmaceuticky přijatelné soli pacientovi, který to potřebuje.

Způsob přípravy farmaceutického prostředku zahrnuje míchání jakékoli z výše popsaných sloučenin s farmaceuticky přijatelným nosičem a vodou nebo vodným roztokem.

- 5 Tento vynález takto obecně popsán bude možno snadněji pochopit v souvislosti s následujícími příklady, které jsou uvedeny pouze pro ilustraci a nejsou zamýšleny jako omezující pro tento vynález.

10 Příklady provedení vynálezu

V příkladech jsou použity následující zkratky.

	ATP:	Adenosintrifosfat
15	BSA:	Hovězí sérový albumin (Bovine Serum Albumin)
	DMA:	N,N-Dimethylacetamid
	DMF:	N,N-Dimethylformamid
	dppf:	1,1'-(Difenylfosfino)ferrocen
	DTT:	DL-dithiothreitol
20	EDTA:	Ethylendiamintetraoctová kyselina
	EtOAc:	Ethylacetat
	EtOH:	Ethanol
	HBTU:	O-Benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorofosfat
	hodnota IC ₅₀ :	Koncentrace inhibitoru, který způsobuje 50% snížení měřené aktivity
25	LiHMDS:	Lithium-bis(trimethylsilyl)amid
	MeOH:	Methanol
	NMP:	N-methylpyrrolidon
	THF:	Tetrahydrofuran

- 30 Sloučeniny byly pojmenovány za použití produktu Nomenclator (v. 3.0 & v. 5.0) od ChemInnovation Software, Inc. a ACD/Name v. 4.53.

Různé aryldiaminové výchozí materiály použité při syntéze benzimidazolacetatů mohou být získány z komerčních zdrojů, připraveny metodami známými odborníkovi v oboru nebo připraveny následujícími obecnými metodami 1 až 15.

Metoda 1



- 40 2,3-Difluorbenzen (1 ekv.) byl umístěn do suché baňky s kulatým dnem vybavené kondenzátorem se suchým ledem a acetonem. Do baňky byl nakondenzován amoniak a výsledný roztok byl míchán za varu pod zpětným chladičem 7 hodin. Během 1 hodiny se vytvořila žlutá sraženina. Po 7 hodinách byl kondenzátor odstraněn a kapalný amoniak byl ponechán během několika hodin odpařit. Surový produkt byl přečištěn rychlou chromatografií na silikagelu (hexany : ethylacetát 85 : 15, produkt $R_f = 0,32$, kontaminant $R_f = 0,51$); GC/MS m/z 156,1 (M⁺), R_f 11,16 minut.

Výsledný 5-fluor-2-nitrofenylamin (1,0 ekv.) a amin (1,1 ekv.), např. n-methylpiperazin byly rozpuštěny v NMP a byl přidán triethylamin (2,0 ekv.). Reakční směs byla zahřata na 100 °C na 3 hodiny. Roztok byl poté ochlazen na pokojovou teplotu a byl zředěn vodou. Výsledná sraženina byla přefiltrována a vysušena za sníženého tlaku, čímž byl získán 2-nitro-diaminový produkt. Alternativně může být stejný produkt získán z komerčně dostupného 5-chlor-2-nitrofenylaminu za stejných podmínek s výjimkou zahřívání na 130 °C na 1 až 2 dny. V některých případech může být náhrada buď 5-fluor-2-nitrofenylaminu nebo 5-chlor-2-nitrofenylaminu provedena v naředěném aminu (5 ekv.) při 100 nebo 130 °C. Produkt je izolován stejným způsobem. LC/MS m/z 237,1 (MH⁺), R_f 1,304 minut.

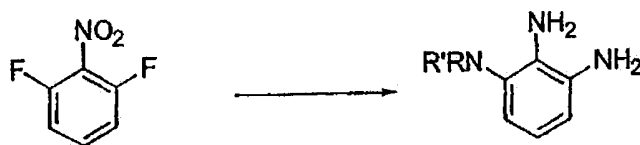
Nitrosamin (1 ekv.) a 10% Pd/C (0,1 ekv.) byly převedeny do suspenze v bezvodém ethanolu při pokojové teplotě. Reakční buňka byla evakuována a následně naplněna vodíkem. Výsledná směs byla poté míchána pod vodíkovou atmosférou přes noc. Výsledný roztok byl přefiltrován přes Celite a odpařen za vakua, čímž byl získán surový produkt, který byl dále použit bez dalšího přečištění.

Metoda 2



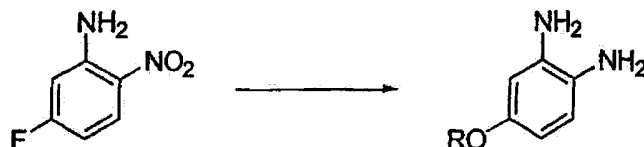
Baňka s kulatým dnem byla naplněna 2,3-difluor-6-nitrofenylaminem (1 ekv.) a dostatkem NMP k vytvoření viskózní kaše. Byl přidán amin (5 ekv.), např. N-methylpiperazin, a roztok byl zahříván na 100 °C. Po dvou hodinách byl roztok ochlazen a nalit do vody. Vytvořila se jasně žlutá pevná látka, která byla odfiltrována a vysušena. Nitroamin byl zredukován způsobem uvedeným v metodě 1, čímž byl získán surový produkt, který byl použit bez dalšího přečištění LC/MS m/z 225,1 (MH⁺), R_f 0,335 minut.

Metoda 3



K 0,1M roztoku 1,3-difluor-2-nitrobenzenu v DMF byl přidán Et₃N (2 ekv.) a poté amin (1 ekv.), například morfolin. Směs byla míchána 18 hodin a poté byla zředěna vodou a extrahována ethylacetatem. LC/MS m/z 227,2 (MH⁺), R_f 2,522 minut. Spojené organické vrstvy byly vysušeny síranem hořečnatým, přefiltrovány a odpařeny. Amoniak byl nakondenzován do bomby obsahující surový produkt. Bomba byla zatavena a zahřívána na 100 °C (přes 400 psi). Po 72 hodinách byla bomba ponechána ochladit a amoniak byl odpařen, čím byla získána načervenalá pevná látka. Nitroamin byl redukován stejným způsobem jako v metodě 1, čímž byl získán surový produkt, který byl použit bez dalšího přečištění. LC/MS m/z 194,1 (MH⁺), R_f 1,199 minut.

Metoda 4



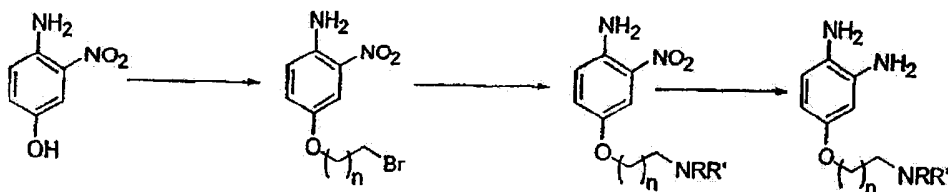
K míchanému NMP roztoku obsahujícímu NaH (1,3 ekv.) byl přidán alkohol (1,0 ekv.), například 2-methoxyethanol. Výsledná směs byla míchána 30 minut. Poté byla pomalu přidána
 5 hustá suspenze 5-fluor-2-nitrofenylaminu v NMP. Směs byla poté zahřata na 100 °C. Po 2 hodinách byla reakční směs ochlazená a byla přidána voda. Směs byla poté přefiltrována a zachycená pevná látka byla promyta vodou a přečištěna chromatografií na silikagelu (ethylacetát : hexan 1 : 1). LC/MS m/z 213,2 (MH⁺), R_f 2,24 minut. Nitrosamin byl redukován metodou 1, čímž byl
 10 získán surový produkt, který byl použit bez dalšího přečištění. LC/MS m/z 183,1 (MH⁺), R_f 0,984 minut.

Metoda 5



Diisopropylazodikarboxylat (1,1 ekv.) byl po kapkách přidán do míchaného roztoku 4-amino-3-nitrofenolu (1,0 ekv.), trifenylfosfinu (1,1 ekv.) a alkoholu, např. N-(2-hydroxyethyl)morfolinu
 15 (1,0 ekv.) v tetrahydrofuranu při 0 °C. Směs byla ponechána ohřát na pokojovou teplotu a byla míchána 18 hodin. Rozpouštědlo bylo odpařeno a produkt byl přečištěn chromatografií na silikagelu (98 : 2 CH₂Cl₂ : methanol), čímž byl získán 4-(2-morfolin-4-ethoxy)-2-nitrofenylamin jako tmavě červenavě hnědý olej. LC/MS m/z 268,0 (MH⁺), R_f 1,01 minut. Nitroamin byl zredukován metodou 1, čímž byl získán surový produkt, který byl použit bez dalšího přečištění.
 20 LC/MS m/z 238,3 (MH⁺), R_f 0,295 minut.

Metoda 6



Do baňky naplněné 4-amino-3-nitrofenolem (1 ekv.) uhličitánem draselným (2 ekv.) a 2-butanonem byl přidán alkyldibromid, např. 1,3-dibrompropan (1,5 ekv.). Výsledná směs byla poté zahřata na 80 °C na 18 hodin. Po ochlazení byla směs přefiltrována, odpařena a zředěna vodou. Roztok byl poté extrahován CH₂Cl₂ (3 x) a spojené organické vrstvy byly odpařeny za vzniku pevné látky, která byla poté promyta pentanem. LC/MS m/z 275,1 (MH⁺), R_f 2,74 minut.
 25

30

Acetonitrilový roztok bromidu připravený výše uvedeným způsobem, amin, např. pyrrolidin (5 ekv.) Cs₂CO₃ (2 ekv.) a Bu₄NI (0,1 ekv.) byly zahřívány na 70 °C po 48 hodin. Reakční směs byla ochlazená, přefiltrována a odpařena. Zbytek byl znovu rozpuštěn v CH₂Cl₂, promyt vodou a odpařen, čímž byl získán požadovaný nitroamin, 2-nitro-4-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)fenylamin. LC/MS m/z 266,2 (MH⁺), R_f 1,51 minut. Nitroamin byl zredukován stejným způsobem,
 35 jako je způsob popsáný v metodě 1, čímž byl získán surový produkt, který byl použit bez dalšího přečištění.

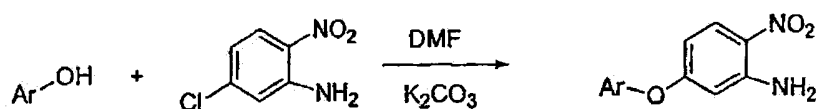
Metoda 7



K suspenzi 6-chlor-3-nitropyridin-2-aminu (1 ekv.) v acetonitrilu byl přidán amin, např. morfolin (4 ekv.). Výsledná reakční směs byla míchána při 70 °C po dobu 5 hodin. Rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku a zbytek byl triturován s etherem, čímž byla získána požadovaná sloučenina jako světle žlutý prášek. LC/MS m/z 225,0 (MH⁺), R_f 1,79 minut. Nitroamin byl zredukován stejným způsobem, jako je způsob popsáný v metodě 1, čímž byl získán surový produkt, který byl použit bez dalšího přečištění.

10

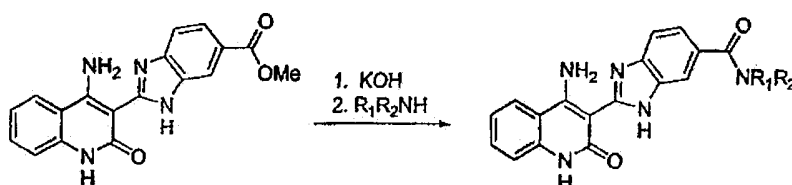
Metoda 8



Fenol (1 ekvivalent) a 5-chlor-2-nitroanilin (1 ekvivalent) byly rozpuštěny v DMF a v jedné dávce byl přidán pevný uhlíkatý draselný (2 ekvivalenty). Reakční směs byla zahřívána při teplotě 120 °C přes noc. Reakční směs byla ochlazená na pokojovou teplotu, většina DMF byla oddestilována a ke zbytku byla přidána voda, čímž byla získána sraženina. Pevná látka byla vysušena a přečištěna chromatografií na silikagelu (2 až 10 %, MeOH/CH₂Cl₂), čímž byl získán požadovaný produkt. Nitroamin byl zredukován stejným způsobem, jako je způsob popsáný v metodě 1, čímž byl získán surový produkt, který byl použit bez dalšího přečištění.

20

Metoda 9



Zavedení substituentů na benzimidazolovém kruhu není nutno omezovat na rané fáze syntézy a může být použito po tvorby chinolinového kruhu. Tak například surový methylester uvedený na výše uvedeném obrázku byl rozpuštěn ve směsi 1 : 1 EtOH a 30% vodného KOH a míchán přes noc při 70 °C. Reakční směs byla poté ochlazená a okyselena 1N HCl, čímž byla získána sraženina. Pevná látka byla přefiltrována, promyta vodou a vysušena, čímž byla získána kyselina 2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-yl)-1H-benzimidazol-6-karboxylová a kyselina 2-(4-amino-2-oxo-3-hydrochinolyl)benzimidazol-6-karboxylová jako hnědá pevná látka. LC/MS m/z 321,1 (MH⁺), R_f 2,26 minut.

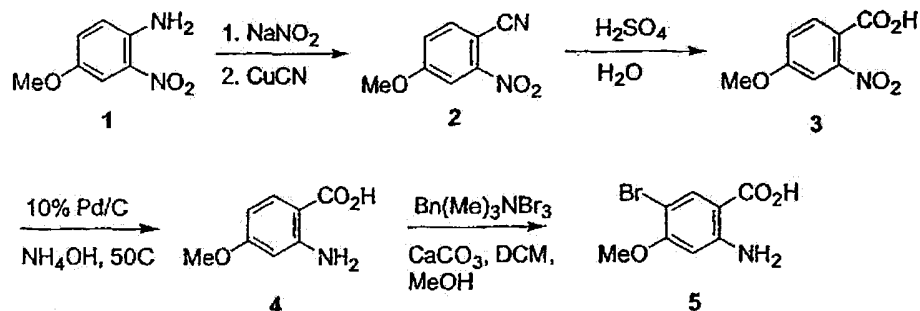
30

Směs kyseliny 2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-yl)-1H-benzimidazol-6-karboxylové (1 ekv.) a aminu (1 ekv.), EDC (1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid hydrochlorid, 1,2 ekv.), HOAT (1-hydroxy-7-azabenzotriazol, 1,2 ekv.) a triethylaminu (2,5 ekv.) v DMF byla míchána při 23 °C po dobu 20 hodin. Reakční směs byla rozdělena mezi vodu ethylacetat. Spojené organické vrstvy byly vysušeny (síranem sodným) a odpařeny. Byla přidána voda a takto vytvořená sraženina byla odfiltrována a vysušena, čímž byl získán požadovaný produkt.

35

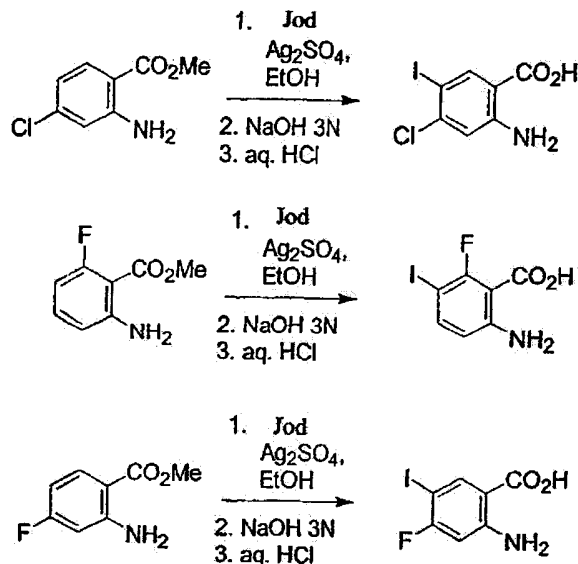
Různé 2-aminobenzoové kyseliny jako výchozí látky používané pro syntézu isatoanhydridu mohou být získány z komerčně dostupných zdrojů nebo mohou být připraveny metodami známými odborníkovi v oboru nebo připraveny následujícími metodami 10 až 11. Obecné metody syntézy isatoanhydridu jsou popsány v J. Med. Chem. 1981, 24 (6), 735 a J. Heterocycl. Chem. 1975, 12(3), 565.

Metoda 10



Sloučeniny 1 až 3 byly vyrobeny za použití obdobných postupů, jako jsou postupy uvedené v patentu US 4 287 341. Sloučenina 3 byla zredukována za použití standardních hydrogenačních podmínek pro 10% Pd/C v NH_4OH při 50 °C během 48 hodin. Produkt byl vysrážen neutralizací ledovou kyselinou octovou, přefiltrováním a promytím vodou a etherem. Výtěžnost byla kolem 50 %. Sloučenina 5 byla připravena obdobným způsobem, jako je způsob popsáný v patentu US 5 716 993.

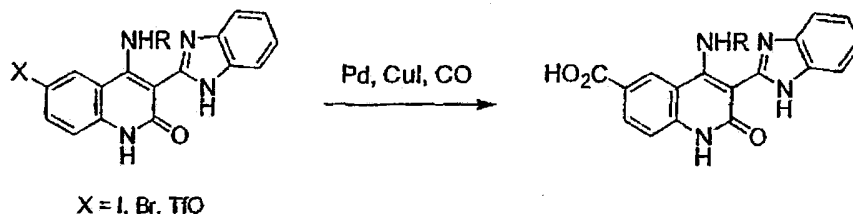
Metoda 11



Jodace sloučeniny zahrnující anilin.: Jodace byla provedena obdobně, jako je popsáno v J. Med. Chem. 2001, 44, 917 – 922. Anthranilový ester v EtOH byl přidán ke směsi síranu stříbrného (1 ekvivalent) a I_2 (1 ekvivalent). Reakce byla typicky provedena po 3 hodinách při pokojové teplotě. Reakční směs byla přefiltrována přes celit a odpařena. Zbytek byl převeden do EtOAc a promyt vodným nasyceným hydrogenuhličitanem sodným (3 x), vodou (3x), solankou (1x), vysušen (síranem hořečnatým), přefiltrován a odpařen. Surový produkt (asi 5 g) byl rozpuštěn v MeOH (60 až 100 ml), 6N NaOH (25 ml) a vodou (250 ml). Reakce byly dokončeny typicky po zahřátí na 70 až 80 °C na 4 hodiny. Reakční směs byla extrahována EtOAc (2x), zneutralizována vodnou HCl, přefiltrována za účelem shromáždění pevných látek a pevné produkty byly promyty vodou. Produkty byly vysušeny za vakua.

V různých případech mohou být také substituce na chinolinovém kruhu zavedeny po kondenzaci, jak je uvedeno v obecných metodách 12 až 15.

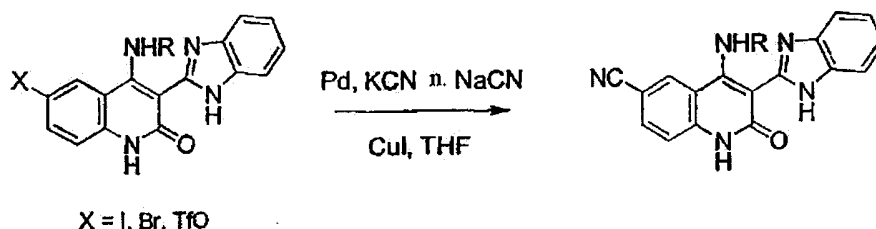
Metoda 12



5

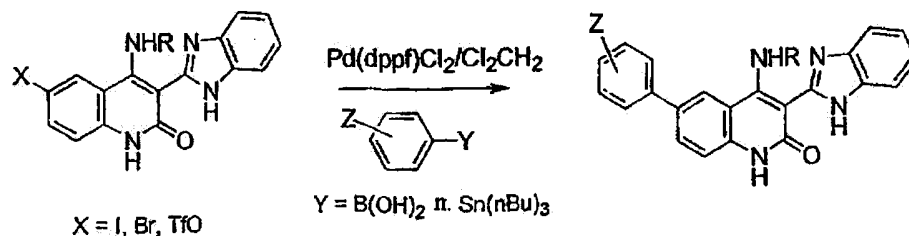
Konverze C-6 nebo C-7 halidů na kyselinovou skupinu byly provedeny za použití způsobu v následujících odkazech – Koga, H.; et al., Tet. Let., 1995, 36, 1, 87 – 90 a Fukuyama, T.; et al., J. Am. Chem. Soc., 1994, 116, 3125 – 3126.

10 Metoda 13



Konverze C-6 nebo C-7 halidů na kyanoskupinu byly provedeny za použití způsobu v následujícím odkazu – Anderson, b. A.; et al., J. Org. Chem., 1998, 63, 8224 – 828.

15 Metoda 14

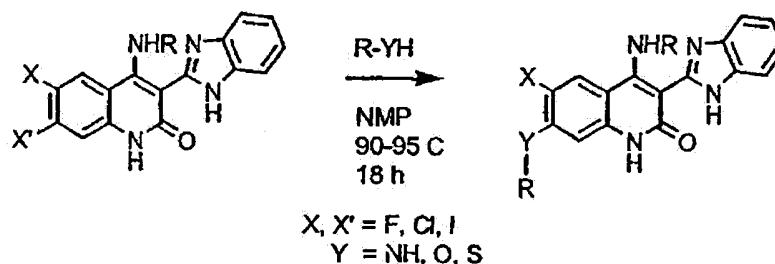


Konverze C-6 nebo C-7 halidů na arylovou skupinu byly provedeny za použití standardních Stillovy a Suzukiho procedury, jak jsou dále popsány.

- 20 Suzukiho metoda: Do 1 malé ampule (4 ml) byl postupně přidán chinolon (1 ekvivalent), kyselina boritá (1,2 až 1,5 ekvivalentů), Pd(dppf)Cl₂, Cl₂CH₂ (0,2 ekvivalentů), DMF (0,5 až 1 ml) a TEA (4 ekvivalenty). Reakční směs byla promývána argonem, uzavřena a zahřívána 12 hodin při 85 °C. Poté byla reakční směs ochlazená na pokojovou teplotu a přefiltrována na diskovém filtru. Čirý roztok byl poté neutralizován TFA (několik kapek) a injektován přímo do preparativní
- 25 HPLC. Produkty byly lyofilizovány do sucha.

- Stillova metoda: Do malé ampule (4 ml) byl postupně přidán chinolin (1 ekvivalent), cínové činidlo (1,8 ekvivalent), Pd(dppf)Cl₂ · Cl₂CH₂ (0,2 ekvivalentů), DMF (0,5 až 1 ml). Reakční směs byla promývána argonem, uzavřena a zahřívána 4 hodiny při 60 až 85 °C. Poté byla reakční směs ochlazená na pokojovou teplotu a přefiltrována na diskovém filtru. Čirý roztok byl poté neutralizován TFA (několik kapek) a injektován přímo do preparativní HPLC. Produkty byly lyofilizovány do sucha.
- 30

Metoda 15



Dihaloquinolon jako je difluorquinolon (12 až 15 mg) byl umístěn do 1 malé ampule (2 ml). NMP (suchý a předem propláchnutý argonem po dobu 5 minut) byl přidán k ampuli (0,5 ml). Poté bylo přidáno aminové činidlo (40 až 50 mg). Pokud byl amin HCl sůl, byla reakční směs neutralizována TEA (asi 1,2 až 1,5 ekvivalentů). Reakční směs byla typicky zahřívána ve vyhřívacím zařízení na 90 až 95 °C po dobu 18 hodin. Reakce byla následována HPLC nebo LCMS. Po odebrání vzorků pro HPLC byla ampule propláchnuta opět argonem a uzavřena. U určitých kondenzačních partnerů trvalo dokončení reakce 24 nebo 48 hodin. Méně nukleofilní aminy jako pyrrol vyžadovaly k dosažení kompletní reakce přídavek silné báze. V těchto případech byl k reakční směsi přidán uhličitán cesný (2 ekvivalenty vztaheno na použitý amin). Poté byla reakční směs ochlazená na pokojovou teplotu a přefiltrována na diskovém filtru. Čirý roztok byl poté neutralizován TFA (několik kapek) a injektován přímo do preparativní HPLC. Produkty byly lyofilizovány do sucha.

Příklad 1

Ethyl-2-benzimidazol-2-ylacetat

Roztok 1,2-fenylendiaminu (1,0 ekv.) a hydrochloridu ethyl-3-ethoxy-3-iminopropanoátu (1,3 ekv.) v ethanolu byl míchán při 10 °C přes noc. Reakční směs byla ochlazená na pokojovou teplotu a poté bylo rozpouštědlo odstraněno za vakua. Ke zbytku byla přidána voda a CH_2Cl_2 . Organická vrstva byla oddělena, vysušena síranem sodným a rozpouštědlo bylo odstraněno. Získaná pevná látka byla použita bez dalšího přečištění. LC/MS m/z 205,2 (MH⁺), R_f 1,44 minut.

R-(4-Methylpiperazinyl)-2-nitrobenzenkarbonitril

5-fluor-2-nitrobenzenkarbonitril (1,02 ekv.) a N-methylpiperazin (1 ekv.) byly rozpuštěny v NMP. Byl přidán triethylamin (2,1 ekv.) a výsledný roztok byl zahříván při 100 °C po dobu 1 hodiny. Roztok byl ochlazen na pokojovou teplotu a nalit do vody. Vytvořená sraženina byla odfiltrována, čímž byl získán požadovaný produkt jako zelená pevná látka. LC/MS m/z 247,3 (MH⁺), R_f 1,46 minut.

2-Amino-5-(4-methylpiperazinyl)benzenkarbonitril

5-(4-Methylpiperazinyl)-2-nitrobenzenkarbonitril (1,0 ekv.) byl rozpuštěn v EtOAc. Baňka byla naplněna dusíkem a byl přidán 10% Pd/C (0,1 ekv.). Baňka byla evakuována a třikrát propláchnuta vodíkem. Výsledná směs byla míchána tři dny při pokojové teplotě. Směs byla přefiltrována přes Celite a filtrační lože bylo promyto EtOAc. Rozpouštědlo bylo odstraněno za vakua, čímž byla získána žlutá pevná látka, která byla přečištěna chromatografií na silikagelu (5 : 1 : 95 MeOH : Et₃N : EtOAc), čímž byl získán požadovaný produkt jako žlutá pevná látka. LC/MS m/z 217,3 (MH⁺), R_f 0,95 minut.

Metoda A

4-Amino-4-benzimidazol-2-yl-6-(4-methylpiperazinyl)hydrochinolin-2-on

- 5 Ethyl-2-benzimidazol-2-ylacetat (1,1 ekv.) a 2-amino-5-(4-methylpiperazinyl)benzenkarbonitril (1,0 ekv.) byly rozpuštěny v 1,2-dichlorethanu a poté byl přidán SnCl_3 (11 ekv.). Směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem přes noc. Po ochlazení byla směs odpařena za vakua. K pevné látce byl přidán NaOH (3 M) a směs byla zahřívána při 80 °C 0,5 hodin. Pevná látka
10 byla odfiltrována a promyta postupně vodou, CH_2Cl_2 a acetonem. LC/MS ukázala, že produkt byl přítomen v acetonové vrstvě a ve formě pevné látky. Tato frakce byla spojena a přečištěna chromatografií na silikagelu (5 až 10 % MeOH v CH_2Cl_2 s 1 % Et_3N), čímž byl získán požadovaný produkt. LC/MS m/z 375,4 (MH⁺), R_f 1,65 minut.

15

Příklad 2

6-Amino-2-(2-morfolin-4-ylethoxy)benzenkarbonitril

- 20 4-(Hydroxyethyl)morfolin (1,02 ekv.) byl přidán k NaH (1,2 ekv.) v NMP. Po 10 minutách byl přidán 6-amino-2-fluorbenzenkarbonitril (1,0 ekv.) v NMP. Výsledná směs byla zahřívána při 100 °C 1 hodinu. Směs byla ochlazená a nalita do vody. Vodná vrstva byla extrahována EtOAc. Spojené organické vrstvy byly promyty solankou, vysušeny síranem sodným, přefiltrovány a odpařeny za vakua, čímž byla získána hnědá gumovitá látka. Surový látka byla přečištěna chromatografií na silikagelu (5 : 1 : 95 MeOH : Et_3N : EtOAc), čímž byl získán požadovaný produkt.
25 LC/MS m/z 248,3 (MH⁺), R_f 1,26 minut.

4-Amino-3-benzimidazol-2-yl-5-(2-morfolin-4-ylethoxy)hydrochinolin-2-on

- 30 Titulní sloučenina byla syntetizována stejným způsobem, jako je způsob popsáný v příkladu 1 metoda A za použití 6-amino-2-(2-morfolin-4-ylethoxy)benzenkarbonitrilu. LC/MS m/z 406,4 (MH⁺), R_f 1,67 minut.

35

Příklad 3

4-(2-Morfolin-4-ylethoxy)-2-nitrofenylamin

- 40 Diisopropylazodikarboxylat (1,1 ekv.) byl po kapkách přidán k míchanému roztoku 4-amin-3-nitrofenolu (1,0 ekv.) trifenyfosfinu (1,1 ekv.) a N-(2-hydroxyethyl)morfolinu (1,0 ekv.) v THF při 0 °C. Směs byla ponechána ohřáta na pokojovou teplotu a ponechána míchat 18 hodin. Rozpouštědlo bylo odstraněno a produkt byl přečištěn chromatografií na silikagelu (98 : 2, CH_2Cl_2 : MeOH), čímž byl získán tmavý červenavě hnědý olej. LC/MS m/z 268,0 (MH⁺), R_f 1,01 minut.

45

4-(2-Morfolin-4-ylethoxy)benzen-1,2-diamin

- K roztoku 4-(2-morfolin-4-ylethoxy)-2-nitrofenylaminu (1,0 ekv.) v EtOH bylo přidáno Pd/C (0,1 ekv.). Reakční nádoba byla opakovaně propláchnuta dusíkem, poté byla směs míchána pod atmosférou vodíku (1 atm) po dobu 18 hodin. Produkt byl přefiltrován přes lože Celite a lože
50 bylo propláchnuto EtOH. Diamin byl použit bez dalšího přečištění. LC/MS m/z 238,3 (MH⁺), R_f 0,295 minut.

Ethyl-2-[5-(2-morfolin-4-yl-ethoxy)benzimidazol-2-yl]acetat

5 Titulní sloučenina byla syntetizována stejným způsobem, jako je způsob popsáný v příkladu 1, za použití 4-(2-morfolin-4-ylethoxy)benzen-1,2-diaminu. Organická vrstva byla odpařena a zbytek byl přečištěn chromatografií na silikagelu (10 : 1 : 2, CH₂Cl₂ : MeOH : EtOAc), čímž byl získán tmavý červenavě hnědý olej. LC/MS m/z 334,4 (MH⁺), R_f 1,08 minut.

4-Amino-3-[5-(2-morfolin-4-yl-ethoxy)benzimidazol-2-yl]-6-nitrohydrochinolin-2-on

10 Titulní sloučenina byla syntetizována stejným způsobem, jako je způsob popsáný v příkladu 1 metoda A, za použití ethyl-2-[5-(2-morfolin-4-yl-ethoxy)benzimidazol-2-yl]acetatu a 5-nitro-anthranilonitrilu. Surový produkt byl přečištěn chromatografií na silikagelu (5 až 10 % MeOH v CH₂Cl₂ s 1% Et₃N), čímž byl získán požadovaný produkt. LC/MS m/z 451,2 (MH⁺), R_f 1,89 minut.

Příklad 4

20 4-Amino-5-(2-morfolin-4-ylethoxy)-3-[5-(2-morfolin-4-ylethoxy)-benzimidazol-2-yl]-hydrochinolin-2-on

25 Titulní sloučenina byla syntetizována stejným způsobem, jako je způsob popsáný v příkladu 1 metoda A, za použití ethyl-2-[5-(2-morfolin-4-ylethoxy)benzimidazol-2-yl]acetatu a 6-amino-2-(2-morfolin-4-ylethoxy)benzenkarbonitrilu. LC/MS m/z 535,4 (MH⁺), R_f 1,44 minut.

Příklad 5

30 Kyselina 2-[(ethoxykarbonyl)methyl]benzimidazol-5-karboxylová

35 Titulní sloučenina byla syntetizována stejným způsobem, jako je způsob popsáný v příkladu 1, za použití kyseliny 3,4-diaminobenzoové. Surová látka byla přečištěna chromatografií na silikagelu (5 : 95, MeOH : CH₂Cl₂), čímž byl získán požadovaný produkt jako bílá až bělavá látka. LC/MS m/z 249,1 (MH⁺), R_f 1,35 minut.

Ethyl 2-[5-(N,N-dimethylkarbamoyl)benzimidazol-2-yl]acetat

40 Kyselina 2-[(ethoxykarbonyl)methyl]benzimidazol-5-karboxylová (1,0 ekv.) byla rozpuštěna v THF. Byly přidány HBTU (1,1 ekv.) a diisopropylethylamin (2,0 ekv.) a poté dimethylamin (2,0 M v THF, 1,1 ekv.). Reakční směs byla míchána při pokojové teplotě přes noc a poté odpařena a výsledný zbytek byl přečištěn chromatografií na silikagelu (5 : 95, MeOH : CH₂Cl₂), čímž byla získána požadovaná sloučenina. LC/MS m/z 276,2 (MH⁺), R_f 1,18 minut.

45 [2-(4-Amino-2-oxo(3-hydrochinolyl))benzimidazol-5-yl]-N,N-dimethylkarboxamid

50 Titulní sloučenina byla syntetizována stejným způsobem, jako je způsob popsáný v příkladu 1 metoda A, za použití ethyl-2-[5-(N,N-dimethylkarbamoyl)benzimidazol-2-yl]acetatu a anthranilonitrilu. Výsledná pevná látka byla shromážděna filtrací a byla promyta vodou a poté acetonem, čímž byl získán požadovaný produkt jako bílá pevná látka. LC/MS m/z 348,3 (MH⁺), R_f 1,87 minut.

Příklad 6

4-Amino-3-[5-(morfolin-4-ylkarbonyl)benzimidazol-2-yl][5-(morfolin-4-ylkarbonyl)-
 5 benzimidazol-2-yl]hydrochinolin-2-on

Kyselina 2-[(ethoxykarbonyl)methyl]benzimidazol-5-karboxylová (1,0 ekv.) byla rozpuštěna v THF. Byl přidán HBTU (1,1 ekv.) a diisopropylethylamin (2,0 ekv.) a poté morfolin (1,1 ekv.). Reakční směs byla míchána při pokojové teplotě 3 dny, poté byla odpařena a přečištěna chromatografií na silikagelu (5 až 10 % methanol/dichlormethan). Frakce obsahující produkt byly odpařeny a rozpuštěny v bezvodém 1,2-dichlorethanu. Byl přidán anthranilonitril (1,0 ekv.) a poté SnCl₄ (5,0 ekv.) a reakční směs byla zahřívána při 90 °C přes noc. Reakční směs byla odpařena a výsledný zbytek byl znovu rozpuštěn v NaOH (2 M) a zahřát na 4 hodiny na 90 °C. Po ochlazení na pokojovou teplotu byla výsledná pevná látka shromážděna a promyta vodou a poté acetonem, čímž byl získán požadovaný produkt. LC/MS m/z 390,2 (MH⁺) R_t 1,95 minut.

Příklad 7

20 4-Brombenzen-1,2-diamin

Roztok 4-brom-2-nitroanilinu (1,0 ekv.) a SnCl₂ (2,2 ekv.) v EtOH byl zahříván k varu pod zpětným chladičem po dobu 3 hodin. Poté byla reakční směs nalita na led, pH bylo upraveno na 10 pomocí 2M NaOH a směs byla extrahována Et₂O. Spojené organické vrstvy byly vysušeny síranem hořečnatým a odpařeny. Výsledný hnědý olej byl přečištěn chromatografií na silikagelu (0 až 50 % EtOAc : hexany), čímž byla získána světle žlutá pevná látka. LC/MS m/z 187,1 (MH⁺), R_t 1,33 minut.

2-Nitro-4-(2-thienyl)fenylamin

30

4-Brom-2-nitroanilin (1,0 ekv.) a Na₂CO₃ (2,0 ekv.) byly rozpuštěny při pokojové teplotě ve směsi DMF/voda (5 : 1). Touto reakční směsí byl poháněn dusík po dobu 5 minut a byl přidán PdCl₂(dppf)₂ (0,1 ekv.). Po míchání při 23 °C po dobu přibližně 10 minut byla přidána kyselina 2-thiofenboritá (1,2 ekv.) v DMF a reakční směs byla zahřívána při 90 °C po dobu 12 hodin. Po této době byl roztok odpařen parcionováním mezi EtOAc a vodu. Vrstvy byly odděleny a vodná vrstva byla extrahována EtOAc. Spojené organické vrstvy byly vysušeny síranem hořečnatým a odpařeny za sníženého tlaku. Výsledný černý zbytek byl přečištěn chromatografií na silikagelu (0 až 20 % EtOAc : hexany), čímž byla získána oranžová pevná látka. LC/MS m/z 221,1 (MH⁺), R_t 2,67 minut.

40

Ethyl-2-[5-(2-thienyl)benzimidazol-2-yl]acetat

2-Nitro-4-(2-thienyl)fenylamin (1,0 ekv.) a 10% Pd/C (0,1 ekv.) byly převedeny do suspenze v bezvodém EtOH při pokojové teplotě. Reakční baňka byla evakuována a následně naplněna vodíkem. Výsledná směs byla ponechána míchat pod vodíkovou atmosférou 3 hodiny. Poté byl přidán ethyl-3-ethoxy-3-iminopropanoat hydrochlorid (2,0 ekv.) a výsledná směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem po dobu 12 hodin. Po této době byl roztok přefiltrován přes lože celitu, odpařen, rozpuštěn v 50 ml 2 N HCl a promyt CH₂Cl₂. Vodná vrstva byla upravena na pH 12 koncentrovaným NH₄OH (aq) a extrahována CH₂Cl₂. Spojené organické vrstvy byly vysušeny síranem hořečnatým a odpařeny, čímž byl získán hnědý olej, který byl přečištěn chromatografií na silikagelu (5 : 95, MeOH : CH₂Cl₂), čímž byla získána žlutá pevná látka. LC/MS m/z 287,1 (MH⁺), R_t 1,98 minut.

50

4-Amino-3-[5-(2-thienyl)benzimidazol-2-yl]hydrochinolin-2-on

Titulní sloučenina byla syntetizována stejným způsobem, jako je způsob popsáný v příkladu 1
 5 metoda A, za použití ethyl-[2-[5-(2-thienyl)benzimidazol-2-yl]acetatu a anthranilonitrilu.
 LC/MS m/z 359,2 (MH⁺), R_t 2,68 minut.

Příklad 8

5-Fluor-2-nitrofenylamin

2,4-Difluornitrobenzen (1,0 ekv.) byl umístěn do surové baňky s kulatým dnem vybavené kon-
 denzátozem se suchým ledem/acetone. Amoniak byl nakondenzován do baňky a výsledný roz-
 15 tok byl míchán při varu pod zpětným chladičem 7 hodin. Během 1 hodiny se vytvořila žlutá sra-
 ženina. Po 7 hodinách byl kondenzátor odstraněn a kapalný amoniak byl ponechán během něko-
 lika hodin odpařit. Surový produkt byl přečištěn chromatografií na silikagelu (85 : 15, hexany :
 EtOAc, produkt při R_t 0,32 minut, kontaminovat při R_t 0,51), čímž byl získán požadovaný pro-
 dukt) GC/MS m/z 156,1 (M⁺), R_t 11,16 minut.

2-Nitro-5-[1-(1,2,4-triazolyl)]fenylamin

5-Fluor-2-nitrofenylamin (1,0 ekv.), 1H-1,2,4-triazol (3,0 ekv.) a NaH (3,0 ekv.) v NMP byly
 zahřívány při 100 °C po dobu 1 hodiny. Roztok byl ochlazen na pokojovou teplotu a pomalu nalit
 25 do ledové vody. Výsledná sraženina byla odfiltrována a vysušena za vakua, čímž byl získán
 požadovaný produkt. Výsledná pevná látka byla rekrystalizována z EtOH, čímž byl získán čistý
 produkt jako světle žlutá pevná látka. LC/MS m/z 206,2 (MH⁺), R_t 1,88 minut.

Ethyl-2-{5-[1-(1,2,4-triazolyl)]benzimidazol-2-yl}acetat

Titulní sloučenina byla syntetizována stejným způsobem, jako je způsob popsáný v příkladu 7, za
 použití 2-nitro-5-[1-(1,2,4-triazolyl)]fenylaminu. LC/MS m/z 272,1 (MH⁺), R_t 1,19 minut.

4-Amino-3-{5-[1-(1,2,4-triazolyl)]benzimidazol-2-yl}hydrochinolin-2-on

Titulní sloučenina byla syntetizována stejným způsobem, jako je způsob popsáný v příkladu 1
 35 metoda A, za použití ethyl-2-{5-[1-(1,2,4-triazolyl)]benzimidazol-2-yl}acetatu a anthranilo-
 nitrilu. Surová látka byla shromážděna a přečištěna chromatografií na silikagelu (92 : 7 : 1,
 CH₂Cl₂ : MeOH : Et₃N). LC/MS m/z 344,3 (MH⁺), R_t 2,01 minut.

Příklad 9

Metoda B

N-(4-Chlor-2-kyanofenyl)-2-(5-morfolin-4-ylbenzimidazol-2-yl)acetamid

LiHMDS (2,5 ekv.) byl přidán k ethyl-2-[5-(2-morfolin-4-ylethoxy)benzimidazol-2-yl]acetatu
 (1,0 ekv.) v THF při -78 °C. Po 1 hodině byl přidán 2-amino-5-chlorbenzenkarbonitril
 50 (0,82 ekv.) v THF. Reakční směs byla zředěna NH₄Cl (vodný nasycený roztok) a extrahována
 EtOAc. Spojené organické vrstvy byly promyty vodou a solankou, vysušeny síranem sodným,
 přefiltrovány a odpařeny za vakua, čímž byla získána hnědá pevná látka. Surová látka byla pře-
 čištěna chromatografií na silikagelu (5 : 1, EtOAc : hexan), čímž byl získán požadovaný produkt.
 LC/MS m/z 396,1 (MH⁺), R_t 1,79 minut.

4-Amino-6-chlor-3-(5-morfolin-4-ylbenzimidazol-2-yl)hydrochinolin-2-on

N-(4-chlor-2-kyanofenyl)-2-(5-morfolin-4-ylbenzimidazol-2-yl)acetamid (1,0 ekv.) byl zahříván v NaOMe (0,5 M v MeOH, 18 ekv.) při 70 °C po dobu 2 hodin. Výsledná směs byla ochlazena a výsledná pevná látka byla přefiltrována a promyta vodou, čímž byl získán požadovaný produkt. LC/MS m/z 396,4 (MH⁺), R_t 2,13 minut.

Příklad 10

2-Nitro-5-piperidylfenylamin

Titulní sloučenina byla syntetizována stejným způsobem, jako je způsob popsán v příkladu 8 za použití piperidinu (3,0 ekv., přebytek působí jako báze namísto NaH). Požadovaný produkt byl získán jako žlutá krystalická pevná látka. LC/MS m/z 222,2 (MH⁺), R_t 2,53 minut.

Ethyl-2-(5-piperidylbenzimidazol-2-yl)acetat

Titulní sloučenina byla syntetizována stejným způsobem, jako je způsob popsán v příkladu 7, za použití 2-nitro-5-piperidylfenylaminu. Požadovaný produkt byl získán jako žlutý olej. LC/MS m/z 288,3 (MH⁺), R_t 1,31 minut.

4-Amino-3-(5-piperidylbenzimidazol-2-yl)hydrochinolin-2-on

Titulní sloučenina byla syntetizována stejným způsobem, jako je způsob popsán v příkladu 9 metoda B, za použití ethyl-2-(5-piperidylbenzimidazol-2-yl)acetatu a anthranilonitrilu. Acyklický amid byl použit v cyklizačním kroku s NaOMe surový. Po přečištění silikagelovou chromatografií byl získán požadovaný produkt (96,5 : 3,0 : 0,5, CH₂Cl₂ : MeOH : EtN, R_f 0,2). LC/MS m/z 360,4 (MH⁺), R_t 1,83 minut.

Příklad 11

[1-(3-Amino-4-nitrofenyl)pyrrolidin-3-yl]dimethylamin

Titulní sloučenina byla syntetizována stejným způsobem, jako je způsob popsán v příkladu 8, za použití 3-(dimethylamino)pyrrolidinu (3,0 ekv.), přebytečný amin byl použit jako báze místo NaH). LC/MS m/z 251,3 (MH⁺), R_t 1,25 minut.

Ethyl-2-{5-[3-(dimethylamino)pyrrolidinyl]benzimidazol-2-yl}acetat

Titulní sloučenina byla syntetizována stejným způsobem, jako je způsob popsán v příkladu 7, za použití [1-(3-amino-4-nitrofenyl)pyrrolidin-3-yl]dimethylaminu. Požadovaný produkt byl získán jako žlutý olej. LC/MS m/z 317,4 (MH⁺), R_t 1,36 minut.

2-{5-[3-(Dimethylamino)pyrrolidinyl]benzimidazol-2-yl}-N-(4-chlor-2-kyanofenyl)acetamid

Titulní sloučenina byla syntetizována stejným způsobem, jako je způsob popsán v příkladu 9 metoda B, za použití ethyl-2-{5-[3-(dimethylamino)pyrrolidinyl]benzimidazol-2-yl}acetatu. LC/MS m/z 423,4 (MH⁺), R_t 1,67 minut.

4-Amino-3-{5-[3-(dimethylamino)pyrrolidinyl]benzimidazol-2-yl}-6-chlorhydrochinolin-2-on

- 5 Titulní sloučenina byla syntetizována stejným způsobem, jako je způsob popsáný v příkladu 9 metoda B, za použití 2-{5-[3-(dimethylamino)pyrrolidinyl]benzimidazol-2-yl}-N-(4-chlor-2-kyanofenyl)acetamidu. LC/MS m/z 423,4 (MH⁺), R_t 1,71 minut.

10 Příklad 12

Ethyl-2-[5-(dimethylamino)benzimidazol-2-yl]acetat

- 15 Titulní sloučenina byla syntetizována stejným způsobem, jako je způsob popsáný v příkladu 7 za použití (3-amino-4-nitrofenyl)dimethylaminu. Výsledný žlutohnědý film byl přečištěn chromatografií na silikagelu (5 : 1 : 94, MeOH : Et₃N : CH₂Cl₂), čímž byl získán požadovaný produkt. LC/MS m/z 248,3 (MH⁺), R_t 1,24 minut.

20 2-[5-(Dimethylamino)benzimidazol-2-yl]-N-(2-kyanofenyl)acetamid

- Titulní sloučenina byla syntetizována stejným způsobem, jako je způsob popsáný v příkladu 9 metoda B, za použití ethyl-2-[5-(dimethylamino)benzimidazol-2-yl]acetatu a anthranilonitrilu. LC/MS m/z 320,2 (MH⁺), R_t 1,68 minut.

25 4-Amino-3-[5-(dimethylamino)benzimidazol-2-yl]hydrochinolin-2-on

- Titulní sloučenina byla syntetizována stejným způsobem, jako je způsob popsáný v příkladu 9 metoda B, za použití 2-[5-(dimethylamino)benzimidazol-2-yl]-N-(2-kyanofenyl)acetamidu. LC/MS m/z 320,2 (MH⁺), R_t 1,72 minut.

30

Příklad 13

Ethyl-2-(5-kyanobenzimidazol-2-yl)acetat

35

- Titulní sloučenina byla syntetizována stejným způsobem, jako je způsob popsáný v příkladu 7, za použití 4-amino-3-nitro-benzonitrilu. LC/MS m/z 230,2 (MH⁺), R_t 1,29 minut.

2-(4-Amino-2-oxo-3-hydrochinolyl)benzimidazol-5-karbonitril

40

- Titulní sloučenina byla syntetizována stejným způsobem, jako je způsob popsáný v příkladu 9 metoda B, za použití ethyl-2-(5-kyanobenzimidazol-2-yl)acetatu a anthranilonitrilu (neobjevil se žádný acyklický amid, takže nebylo potřeba kroku s NaOMe). LC/MS m/z 302,3 (MH⁺), R_t 2,62 minut.

45

Příklad 14

2-(4-Amino-2-oxo-3-hydrochinolyl)benzimidazol-5-karboxamidin

50

- 2-(4-Amino-2-oxo-3-hydrochinolyl)benzimidazol-5-karbonitril (1,0 ekv.) v EtOH byl umístěn do skleněné baňky, ochlazen na 0 °C a byl proháněn plynným HCl po dobu 15 minut. Baňka byla poté zatavena, umístěna do pokojové teploty a míchána přes noc. Rozpouštědlo bylo odpařeno za vakua. Zbytek byl rozpuštěn v EtOH ve skleněné baňce a ochlazen na 0 °C. Plynný amoniak byl touto směsí proháněn 15 minut a baňka byla zatavena a ohřívána na 80 °C na dobu 5 hodin. Roz-

55

pouštědlo bylo odstraněno za vakua a surový produkt byl přečištěn HPLC s reverzní fází. LC/MS m/z 319,2 (MH⁺), R_t 1,70 minut.

5 Příklad 15

4-Amino-3-[5-(2-morfolin-4-ylethoxy)-benzimidazol-2-yl]hydrochinolin-2-on

10 Titulní sloučenina byla syntetizována stejným způsobem, jako je způsob popsáný v příkladu 9 metoda B, za použití anthranilonitrilu. Surový acyklický amid byl poté použit bez přečištění v cyklizačním kroku s NaOMe. Surový konečný produkt byl přečištěn HPLC s reverzní fází (DMSO/5% TFA). LC/MS m/z 406,4 (MH⁺), R_t 1,56 minut.

15 Příklad 16

5-Morfolin-4-yl-2-nitrofenylamin

20 Titulní sloučenina byla syntetizována stejným způsobem, jako je způsob popsáný v příkladu 8, za použití morfolinu (3,0 ekv., přebytek aminu byl použit jako báze místo NaH). LC/MS m/z 224,1 (MH⁺), R_t 1,89 minut.

Ethyl-2-(5-morfolin-4-ylbenzimidazol-2-yl)acetat

25 Titulní sloučenina byla syntetizována stejným způsobem, jako je způsob popsáný v příkladu 7 metoda A, za použití 5-morfolin-4-yl-2-nitrofenylaminu. Surový žlutý olej byl přečištěn chromatografií na silikagelu (89,5 : 10 : 0,5, CH₂Cl₂ MeOH : Et₃N), čímž byl získán požadovaný produkt jako žlutá pevná látka. LC/MS m/z 290,3 (MH⁺), R_t 1,31 minut.

30 Metoda C

4-Hydroxy-3-(5-morfolin-4-ylbenzimidazol-2-yl)-1-benzylhydrochinolin-2-on

35 K roztoku ethyl-2-(5-morfolin-3-ylbenzimidazol-2-yl)acetatu (1,0 ekv.) v bezvodém THF při -78 °C pod atmosférou dusíku byl přidán LiHMDS (1 M v THF, 3,1 ekv.) a roztok byl míchán po dobu 1 hodiny. Poté byl přidán po kapkách roztok 1-benzylbenzo[d]1,3-oxazaperhydroin-2,4-dionu (1,05 ekv.) v bezvodém THF a výsledný roztok byl ponechán ohřát na 0 °C během 1 hodiny. Výsledná směs byla zředěna nasyceným vodným roztokem chloridu amonného a organická vrstva byla oddělena. Vodná vrstva byla extrahována CH₂Cl₂ (4 krát). Spojené organické
40 vrstvy byly vysušeny síranem sodným, odpařeny za vakua a surová látka byla rozpuštěna v toluenu a zahřívána k varu pod zpětným chladičem po dobu 16 hodin. Toluén byl odstraněn za vakua a surová látka byla poté použita bez dalšího přečištění. Byl získán produkt jako bílá pevná látka. LC/MS m/z 453,1 (MH⁺), R_t 2,91 minut.

45 4-Hydroxy-3-(5-morfolin-4-ylbenzimidazol-2-yl)hydrochinolin-2-on

Surový 4-hydroxy-3-(5-morfolin-4-ylbenzimidazol-2-yl)-1-benzylhydrochinolin-2-on (1,0 ekv.) byl rozpuštěn v kyselině trifluormethansulfonové a zahřát na 40 °C po dobu 16 hodin. Výsledná roztok byl zředěn vodou a neutralizována 6 N vodným roztokem NaOH, načež se vytvořila žlutá sraženina. Surová pevná látka byla izolována odstředěním a byla přečištěna HPLC
50 s reverzní fází, čímž byl získán požadovaný produkt jako světle žlutá pevná látka. LC/MS m/z 363,3 (MH⁺), R_t 1,77 minut.

Příklad 17

N-[1-(3-Amino-4-nitrofenyl)pyrrolidin-3-yl](terc.butoxy)karboxamid

Titulní sloučenina byla syntetizována způsobem popsaným v příkladu 8 za použití 3-(terc.-butoxykarbonylamino)pyrrolidinu (1,01 ekv.) s diisopropylethylaminem (2,0 ekv.) jako bázi (namísto NaH). Byl získán produkt jako oranžová pevná látka. LC/MS m/z 323,3 (MH⁺), R_t 2,53 minut.

Ethyl-2-{5-{3-[(terc.butoxy)karbonylamino]pyrrolidinyl}benzimidazol-2-yl}acetat

Titulní sloučenina byla syntetizována způsobem popsaným v příkladu 7 za použití N-[1-(3-amino-4-nitrofenyl)pyrrolidin-3-yl](terc.butoxy)karboxamidu. Byl získán produkt jako žlutý olej. LC/MS m/z 323,3 (MH⁺), R_t 2,53 minut.

3-[5-(3-aminopyrrolidinyl)benzimidazol-2-yl]-4-hydroxyhydrochinolin-2-on

Titulní sloučenina byla syntetizována způsobem popsaným v příkladu 16 metoda C za použití ethyl-2-{5-{3-[(terc.butoxy)karbonylamino]pyrrolidinyl}benzimidazol-2-yl}acetatu. Po odštěpení benzylové skupiny (viz proceduru v příkladu 15) byl získán produkt jako žlutá pevná látka. LC/MS m/z 362,3 (MH⁺), R_t 1,55 minut.

Příklad 18

(3-Amino-4-nitrofenyl)[2-(dimethylamino)ethyl]methylamin

Titulní sloučenina byla syntetizována stejným způsobem, jako je způsob popsaný v příkladu 8 za použití 1,1,4-trimethylethylendiaminu (1,01 ekv.) s diisopropylethylaminem (2,0 ekv.) jako s bázi (místo NaH). Byl získán produkt jako světle žlutá krystalická pevná látka. LC/MS m/z 239,3 (MH⁺), R_t 1,29 minut.

Ethyl-2-(5-{[2-(dimethylamino)ethyl]methylamino}benzimidazol-2-yl)acetat

Titulní sloučenina byla syntetizována stejným způsobem, jako je způsob popsaný v příkladu 7, za použití (3-amino-4-nitrofenyl)[2-(dimethylamino)ethyl]methylaminu. Požadovaný produkt byl získán jako žlutý olej. LC/MS m/z 305,2 (MH⁺), R_t 1,17 minut.

3-{5-{[2-(Dimethylamino)ethyl]ethylamino}benzimidazol-2-yl}-4-hydroxy-1-benzylhydrochinolin-2-on

Titulní sloučenina byla syntetizována stejným způsobem, jako je způsob popsaný v příkladu 16 metoda C, za použití ethyl-2-{5-{[2-(dimethylamino)ethyl]methylamino}benzimidazol-2-yl}-acetatu. Tento produkt byl získán jako bledě žlutá pevná látka. LC/MS m/z 468,4 (MH⁺), R_t 2,26 minut.

3-{5-{[2-(Dimethylamino)ethyl]methylamino}benzimidazol-2-yl}-4-hydroxyhydrochinolin-2-on

Titulní sloučenina byla syntetizována stejným způsobem, jako je způsob popsaný v příkladu 16 metoda C, za použití 3-{5-{[2-(dimethylamino)ethyl]methylamino}benzimidazol-2-yl}-4-hydroxy-1-benzylhydrochinolin-2-onu. Surová látka byla přečištěna HPLC s reverzní fází, čímž byl získán produkt jako žlutá pevná látka. LC/MS m/z 378,4 (MH⁺), R_t 1,99 minut.

Příklad 19

Metoda D

5

4-Chlor-3-(5-morfolin-4-ylbenzimidazol-2-yl)-1-benzylhydrochinolin-2-on

10 Roztok 4-hydroxy-3-(5-morfolin-4-ylbenzimidazol-2-yl)-1-benzylhydrochinolin-2-onu (1,0 ekv.) a POCl_3 v suché baňce s kulatým dnem byl zahříván při 80 °C po dobu 2 hodin. Přebytek POCl_3 byl odstraněn za vakua a surová látka byla zředěna vodou. Surový produkt byl shromážděn filtrací a přečištěn chromatografií na silikagelu (1 : 9, MeOH : CH_2Cl_2). 4-Chlor-3-(5-morfolin-4-ylbenzimidazol-2-yl)-1-benzylhydrochinolin-2-on byl izolován jako červená pevná látka. LC/MS m/z 471,4 (MH⁺), R_t 2,35 minut.

15 4-[(2-Methoxyethyl)amino]-3-(5-morfolin-4-ylbenzimidazol-2-yl)-1-benzylhydrochinolin-2-on

20 Roztok 4-chlor-3-(5-morfolin-4-ylbenzimidazol-2-yl)-1-benzylhydrochinolin-2-onu (1,0 ekv.) a EtOH byl podroben reakci s 2-methoxyethylaminem (10 ekv.) při pokojové teplotě. Výsledný roztok byl zahřát k varu pod zpětným chladičem na 16 hodin a poté bylo rozpouštědlo odstraněno za vakua. Surová pevná látka byla převedena do vody, přefiltrována, převedena do hexanů a opět přefiltrována. Surový produkt byl použit bez dalšího přečištění. LC/MS m/z 510,4 (MH⁺), R_t 2,20 minut.

25 4-[(2-Methoxyethyl)amino]-3-(5-morfolin-4-ylbenzimidazol-2-yl)hydrochinolin-2-on

30 4-[(2-Methoxyethyl)amino]-3-(5-morfolin-4-ylbenzimidazol-2-yl)-1-benzylhydrochinolin-2-on byl debenzylován za použití způsobu popsaného v příkladu 16, čímž byla získána titulní sloučenina. LC/MS m/z 420,2 (MH⁺), R_t 1,57 minut. Jako vedlejší produkt byl získán 4-[(2-hydroxyethyl)amino]-3-(5-morfolin-4-ylbenzimidazol-2-yl)hydrochinolin-2-on (viz dále).

4-[(2-Hydroxyethyl)amino]-3-(5-morfolin-4-ylbenzimidazol-2-yl)hydrochinolin-2-on

35 Titulní sloučenina byla získána jako vedlejší produkt debenzylace 4-[(2-methoxyethyl)amino]-3-(5-morfolin-4-ylbenzimidazol-2-yl)-1-benzylhydrochinolin-2-onu za použití procedury popsané v příkladu 16 a byla izolována HPLC s reverzní fází jako žlutá pevná látka. LC/MS m/z 406,2 (MH⁺), R_t 1,39 minut.

40 Příklad 20

4-(Methoxyamino)-3-(5-morfolin-4-ylbenzimidazol-2-yl)-1-benzylhydrochinolin-2-on

45 Titulní sloučenina byla syntetizována stejným způsobem, jako je způsob popsáný v příkladu 19 metoda D, za použití O-methylhydroxylaminu. Produkt byl použit bez dalšího přečištění.

4-(Methoxyamino)-3-(5-morfolin-4-ylbenzimidazol-2-yl)hydrochinolin-2-on

50 Titulní sloučenina byla získána jako žlutá pevná látka po debenzylaci 4-(methoxyamino)-3-(5-morfolin-4-ylbenzimidazol-2-yl)-1-benzylhydrochinolin-2-onu za použití procedury popsané v příkladu 16. LC/MS m/z 392,2 (MH⁺), R_t 1,82 minut.

Příklad 21

terc. Butyl-3-[[3-(5-morfolin-4-ylbenzimidazol-2-yl)-2-oxo-1-benzyl-4-hydrochinolyl]-amino]piperidinkarboxylat

Titulní sloučenina byla syntetizována stejným způsobem, jako je způsob popsáný v příkladu 19 metoda D, za použití 1-terc.butoxykarbonyl-3-aminopiperidinu. Produkt byl použit bez dalšího přečištění.

3-(5-Morfolin-4-ylbenzimidazol-2-yl)-4-(3-piperidylamino)hydrochinolin-2-on

Produkt byl získán jako žlutá pevná látka po debenzylaci terc.butyl-3-{{3-(5-morfolin-4-yl-benzimidazol-2-yl)-2-oxo-1-benzyl-4-hydrochinolyl}amino}piperidinkarboxylátu za použití procedury popsané v příkladu 16. Skupina t-butoxykarbonylu byla odstraněna za reakčních podmínek. LC/MS m/z 445,4 (MH⁺), R_t 1,73 minut.

Příklad 22

terc. Butyl-3-{{[3-(5-morfolin-4-ylbenzimidazol-2-yl)-2-oxo-1-benzyl-4-hydrochinolyl]-amino}methyl}piperidinkarboxylat

Titulní sloučenina byla syntetizována stejným způsobem, jako je způsob popsáný v příkladu 19 metoda D, za použití 1-terc.butoxykarbonyl-3-aminomethylpiperidinu. Produkt byl použit bez dalšího přechištění.

3-(5-Morfolin-4-ylbenzimidazol-2-yl)-4-[(3-piperidylamino)amino]hydrochinolin-2-on

Titulní sloučenina byla získána jako žlutá pevná látka po debenzylaci terc.butyl-3-{{[3-(5-morfolin-4-ylbenzimidazol-2-yl)-2-oxo-1-benzyl-4-hydrochinolyl]amino}methyl}piperidin-karboxylatu za použití procedury popsané v příkladu 16. LC/MS m/z 459,6 (MH⁺), R_t 1,71 min.

Příklad 23

4-[[2-(Dimethylamino)ethyl]amino}-3-(5-morfolin-4-ylbenzimidazol-2-yl)-1-benzylhydro-
chinolin-2-on

Titulní sloučenina byla syntetizována stejným způsobem, jako je způsob popsáný v příkladu 19 metoda D, za použití 1,1-dimethylethylendiaminu. Produkt byl použit bez dalšího přečištění.

4-[[2-(Dimethylamino)ethyl]amino}-3-(5-morfolin-4-ylbenzimidazol-2-yl)hydrochinolyl-1-on

Titulní sloučenina byla získána jako žlutá pevná látka po debenzylaci 4-{[2-(dimethylamino)-ethyl]amino}-3-(5-morfolin-4-ylbenzimidazol-2-yl)-1-benzylhydrochinolin-2-onu za použití procedury popsané v příkladu 16. LC/MS m/z 433,4 (MH⁺), R_t 1,55 minut.

Příklad 24

3-(5-Morfolin-4-ylbenzimidazol-2-yl)-4-[(oxolan-2-ylmethyl)amino]-1-benzylhydro-
 5 chinolin-2-on

Titulní sloučenina byla syntetizována stejným způsobem, jako je způsob popsáný v příkladu 19 metoda D, za použití 2-aminomethyltetrahydrofuranu. Produkt byl použit bez dalšího přečištění.

10 3-(5-Morfolin-4-ylbenzimidazol-2-yl)-4-[(oxalan-2-ylmethyl)amino]-hydrochinolin-2-on

Titulní sloučenina byla získána jako žlutá pevná látka po debenzylaci 3-(5-morfolin-4-ylbenzimidazol-2-yl)-4-[(oxalan-2-ylmethyl)amino]-1-benzylhydrochinolin-2-onu za použití procedury popsané v příkladu 16. LC/MS m/z 446,5 (MH⁺), R_t 2,19 minut.

15

Příklad 25

4-{[2-(Methylamino)ethyl]amino}-3-(5-morfolin-4-ylbenzimidazol-2-yl)-1-benzylhydro-
 20 chinolin-2-on

Titulní sloučenina byla syntetizována stejným způsobem, jako je způsob popsáný v příkladu 19 metoda D, za použití 1,1-dimethylethylendiaminu. Produkt byl použit bez dalšího přečištění.

25 4-{[2-(Dimethylamino)ethyl]amino}-3-(5-morfolin-4-ylbenzimidazol-2-yl)hydrochinolyl-2-on

Titulní sloučenina byla syntetizována stejným způsobem, jako je způsob popsáný v příkladu 19 metoda D, za použití 1-terc.butoxykarbonyl-1-methylethylendiaminu. Produkt byl použit bez přečištění.

30

4-{[2-(Methylamino)ethyl]amino}-3-(5-morfolin-4-ylbenzimidazol-2-yl)hydrochinolin-2-on

Titulní sloučenina byla získána jako žlutá pevná látka po debenzylaci 4-{[2-(methylamino)-ethyl]amino}-3-(5-morfolin-4-ylbenzimidazol-2-yl)-1-benzylhydrochinolin-2-onu za použití procedury popsané v příkladu 16. Skupina t-butoxykarbonylu byla odstraněna za reakčních podmínek. LC/MS m/z 419,4 (MH⁺), R_t 1,50 minut.

35

40 Příklad 26

terc. Butyl-3-{[3-(5-morfolin-4-ylbenzimidazol-2-yl)-2-oxo-1-benzyl-4-hydrochinolyl]-amino}pyrrolidinkarboxylat

45 Titulní sloučenina byla syntetizována stejným způsobem, jako je způsob popsáný v příkladu 19 metoda D, za použití 1-terc.butoxykarbonyl-3-aminopyrrolidinu. Tento produkt byl použit bez přečištění.

3-(5-Morfolin-4-ylbenzimidazol-2-yl)-4-(pyrrolidin-3-ylamino)hydrochinolin-2-on

50

Titulní sloučenina byla získána jako žlutá pevná látka po debenzylaci terc.butyl-3-{[3-(5-morfolin-4-ylbenzimidazol-2-yl)-2-oxo-1-benzyl-4-hydrochinolyl]amino}pyrrolidinkarboxylatu za použití procedury popsané v příkladu 16. LC/MS m/z 431,4 (MH⁺), R_t 1,50 minut.

55

Příklad 27

4-(((2S)-2-Amino-4-methylpentyl)amino)-3-(5-morfolin-4-ylbenzimidazol-2-yl)-1-benzylhydrochinolin-2-on

5

Titulní sloučenina byla syntetizována stejným způsobem, jako je způsob popsáný v příkladu 19 metoda D, za použití (2S)-2-terc.butoxykarbonylamino-4-methylpentylaminu. Tento produkt byl použit bez přečištění.

10

4-(((2S)-2-Amino-4-methylpentyl)amino)-3-(5-morfolin-4-ylbenzimidazol-2-yl)hydrochinolin-2-on

15

Titulní sloučenina byla získána jako žlutá pevná látka po debenzylaci 4-(((2S)-2-amino-4-methylpentyl)amino)-3-(5-morfolin-4-ylbenzimidazol-2-yl)-1-benzylhydrochinolin-2-onu za použití procedury popsané v příkladu 16. LC/MS m/z 461,4 (MH⁺), R_t 1,78 minut.

Příklad 28

20

t-Butoxykarbonylem chráněný 4-(((2S)-2-amino-3-methylbutyl)amino)-3-(5-morfolin-4-ylbenzimidazol-2-yl)-1-benzylhydrochinolin-2-on

25

Titulní sloučenina byla syntetizována stejným způsobem, jako je způsob popsáný v příkladu 19 metoda D, za použití (2S)-2-terc.butoxykarbonylamino-3-methylbutylaminu. Tento produkt byl použit bez přečištění.

4-(((2S)-2-Amino-3-methylbutyl)amino)-3-(5-morfolin-4-ylbenzimidazol-2-yl)hydrochinolin-2-on

30

Titulní sloučenina byla získána jako žlutá pevná látka po debenzylaci 4-(((2S)-2-amino-3-methylbutyl)amino)-3-(5-morfolin-4-ylbenzimidazol-2-yl)-1-benzylhydrochinolin-2-onu za použití procedury popsané v příkladu 16. Skupina t-butoxykarbonylu byla odstraněna za reakčních podmínek. LC/MS m/z 447,5 (MH⁺), R_t 2,96 minut.

35

Příklad 29

4-Amino-3-(5-morfolin-4-ylbenzimidazol-2-yl)-1-benzylhydrochinolin-2-on

40

Titulní sloučenina byla syntetizována stejným způsobem, jako je způsob popsáný v příkladu 19 metoda D, za použití amoniaku v zatavené skleněné zkumavce. Tento produkt byl použit bez přečištění.

4-Amino-3-(5-morfolin-4-ylbenzimidazol-2-yl)hydrochinolin-2-on

45

Titulní sloučenina byla získána jako světle žlutá pevná látka po debenzylaci 4-amino-3-(5-morfolin-4-ylbenzimidazol-2-yl)-1-benzylhydrochinolin-2-onu za použití procedury popsané v příkladu 16 a přečištění HPLC s reverzní fází. LC/MS m/z 362,3 (MH⁺), R_t 1,61 minut.

50

Příklad 30

3-Benzimidazol-2-yl-4-hydroxy-1-benzylhydrochinolin-2-on

Titulní sloučenina byla syntetizována stejným způsobem, jako je způsob popsáný v příkladu 16 metoda C, za použití ethyl 2-benzimidazol-2-ylacetátu. Produkt byl získán jako bílá pevná látka a byl použit bez dalšího přečištění. LC/MS m/z 368,4 (MH⁺), R_t 2,99 minut.

3-(Benzimidazol-2-yl)-4-chlor-1-benzylhydrochinolin-2-on

Titulní sloučenina byla syntetizována stejným způsobem, jako je způsob popsáný v příkladu 19 metoda D za použití 3-benzimidazol-2-yl-4-hydroxy-1-benzylhydrochinolin-2-onu. Surový produkt byl použit bez přečištění.

Příklad 31

3-Benzimidazol-2-yl-4-(methylamino)hydrochinolin-1-on

Benzylovaná titulní sloučenina byla syntetizována stejným způsobem, jako je způsob popsáný v příkladu 19 metoda D, za použití methylaminu a 3-(benzimidazol-2-yl)-4-chlor-1-benzylhydrochinolin-2-onu. Produkt byl získán po debenzylaci jako žlutá pevná látka za použití procedury popsané v příkladu 16. LC/MS m/z 291,3 (MH⁺), R_t 1,64 minut.

Příklad 32

3-Benzimidazol-2-yl-4-(ethylamino)hydrochinolin-1-on

Benzylovaná titulní sloučenina byla syntetizována stejným způsobem, jako je způsob popsáný v příkladu 19 metoda D, za použití ethylaminu a 3-(benzimidazol-2-yl)-4-chlor-1-benzylhydrochinolin-2-onu. Titulní sloučenina byla získána po debenzylaci jako žlutá pevná látka za použití procedury popsané v příkladu 16. LC/MS m/z 305,3 (MH⁺), R_t 2,01 minut.

Příklad 33

3-Benzimidazol-2-yl-4-[(oxalan-2-ylmethyl)amino]hydrochinolin-2-on

Benzylovaná titulní sloučenina byla syntetizována stejným způsobem, jako je způsob popsáný v příkladu 19 metoda D, za použití 2-aminomethyltetrahydrofuranu a 3-(benzimidazol-2-yl)-4-chlor-1-benzylhydrochinolin-2-onu. Titulní sloučenina byla získána po debenzylaci jako žlutá pevná látka za použití procedury popsané v příkladu 16. LC/MS m/z 361,2 (MH⁺), R_t 1,74 minut.

Příklad 34

3-Benzimidazol-2-yl-4-[(4-piperidylmethyl)amino]hydrochinolin-2-on

Chráněná titulní sloučenina byla syntetizována stejným způsobem, jako je způsob popsáný v příkladu 19 metoda D, za použití 1-terc.butoxykarbonyl-4-aminomethylpiperidinu a 3-(benzimidazol-2-yl)-4-chlor-1-benzylhydrochinolin-2-onu. Titulní sloučenina byla získána po

odstranění chránicích skupin a debenzylaci jako žlutá pevná látka za použití procedury popsané v příkladu 16. LC/MS m/z 374,3 (MH⁺), R_t 1,29 minut.

5 Příklad 35

3-Benzimidazol-2-yl-4-[(4-fluorfenyl)amino]hydrochinolin-2-on

10 Benzylovaná titulní sloučenina byla syntetizována stejným způsobem, jako je způsob popsáný v příkladu 19 metoda D, za použití 4-fluoranilinu a 3-(benzimidazol-2-yl)-4-chlor-1-benzylhydrochinolin-2-onu. Titulní sloučenina byla získána po debenzylaci jako žlutá pevná látka za použití způsobu popsaného v příkladu 16. LC/MS m/z 371,2 (MH⁺), R_t 1,92 minut.

15 Příklad 36

3-Benzimidazol-2-yl-4-(methoxyamino)hydrochinolin-2-on

20 Benzylovaná titulní sloučenina byla syntetizována stejným způsobem, jako je způsob popsáný v příkladu 19 metoda D, za použití O-methylhydroxylaminu a 3-(benzimidazol-2-yl)-4-chlor-1-benzylhydrochinolin-2-onu. Titulní sloučenina byla získána po debenzylaci jako žlutá pevná látka za použití způsobu popsaného v příkladu 16. LC/MS m/z 307,3 (MH⁺), R_t 1,77 minut.

25 Příklad 37

3-Benzimidazol-2-yl-4-(benzimidazol-6-ylamino)hydrochinolin-2-on

30 Benzylovaná titulní sloučenina byla syntetizována stejným způsobem, jako je způsob popsáný v příkladu 19 metoda D, za použití 5-aminobenzimidazolu a 3-(benzimidazol-2-yl)-4-chlor-1-benzylhydrochinolin-2-onu. Titulní sloučenina byla získána po debenzylaci jako žlutá pevná látka za použití způsobu popsaného v příkladu 16. LC/MS m/z 393,4 (MH⁺), R_t 1,41 minut.

35 Příklad 38

3-Benzimidazol-2-yl-4-(fenylamino)hydrochinolin-2-on

40 Benzylovaná titulní sloučenina byla syntetizována stejným způsobem, jako je způsob popsáný v příkladu 19 metoda D, za použití anilinu a 3-(benzimidazol-2-yl)-4-chlor-1-benzylhydrochinolin-2-onu. Titulní sloučenina byla získána po debenzylaci jako žlutá pevná látka za použití způsobu popsaného v příkladu 16. LC/MS m/z 353,4 (MH⁺), R_t 2,38 minut.

45 Příklad 39

3-Benzimidazol-2-yl-4-(chinuklidin-3-ylamino)hydrochinolin-2-on

50 Benzylovaná titulní sloučenina byla syntetizována stejným způsobem, jako je způsob popsáný v příkladu 19 metoda D, za použití 3-aminochinuklidinu a 3-(benzimidazol-2-yl)-4-chlor-1-benzylhydrochinolin-2-onu. Titulní sloučenina byla získána po debenzylaci jako žlutá pevná látka za použití způsobu popsaného v příkladu 16. LC/MS m/z 386,4 (MH⁺), R_t 1,82 minut.

Příklad 40

3-Benzimidazol-2-yl-4-[(imidazol-5-ylmethyl)amino]hydrochinolin-2-on

5 Benzylovaná titulní sloučenina byla syntetizována stejným způsobem, jako je způsob popsáný v příkladu 19 metoda D, za použití 4-aminomethyl-1H-imidazolu a 3-(benzimidazol-2-yl)-4-chlor-1-benzylhydrochinolin-2-onu. Titulní sloučenina byla získána po debenzylaci jako žlutá pevná látka za použití způsobu popsaného v příkladu 16. LC/MS m/z 357,4 (MH⁺), R_t 1,34 mi-
10 nut.

Příklad 41

15 3-Benzimidazol-2-yl-4-(morfolin-4-ylamino)hydrochinolin-2-on

Benzylovaná titulní sloučenina byla syntetizována stejným způsobem, jako je způsob popsáný v příkladu 19 metoda D, za použití 4-aminomorfolinu a 3-(benzimidazol-2-yl)-4-chlor-1-benzylhydrochinolin-2-onu. Titulní sloučenina byla získána po debenzylaci jako žlutá pevná
20 látka za použití způsobu popsaného v příkladu 16. LC/MS m/z 362,4 (MH⁺), R_t 1,42 minut.

Příklad 42

25 3-Benzimidazol-2-yl-4-hydrazinhydrochinolin-2-on

Benzylovaná titulní sloučenina byla syntetizována stejným způsobem, jako je způsob popsáný v příkladu 19 metoda D, za použití hydrazinu a 3-(benzimidazol-2-yl)-4-chlor-1-benzylhydro-
30 chinolin-2-onu. Titulní sloučenina byla získána po debenzylaci jako žlutá pevná látka za použití způsobu popsaného v příkladu 16. LC/MS m/z 292,3 (MH⁺), R_t 1,19 minut.

Příklad 43

35 3-Benzimidazol-2-yl-2-oxohydrochinolin-4-karbonitril

3-Benzimidazol-2-yl-4-chlor-1-benzylhydrochinolin-2-on (1 ekv.) byl rozpuštěn v DMA a v jedné dávce byl přidán CuCN (10 ekv.). Reakční směs byla míchána při 90 °C přes noc. Výsledná směs byla ochlazená na pokojovou teplotu, byla přidána voda a oranžová sraženina
40 byla odstraněna filtrací. Pevná látka byla podrobena reakcí s roztokem hydratovaného FeCl₃ při 70 °C po dobu 1 hodiny. Suspenze byla odstředěna a roztok byl odstraněn. Výsledná pevná látka byla promyta 6 N HCl (2 krát), nasyceným uhličitánem sodným (2 krát), vodou (2 krát) a byla lyofilizována. Výsledný prášek byl rozpuštěn v 1 ml kyseliny trifluormethansulfonové a zahříván
45 při 60 °C přes noc. Výsledná směs byla ochlazená na 0 °C a pomalu byla přidána voda. K suspenzi byl po kapkách přidáván nasycený LiOH až k pH 8, poté byla pevná látka odfiltrována a promyta vodou (3 krát). Přechištění HPLC s reverzní fází dalo požadovaný produkt. LC/MS m/z 287,1 (MH⁺), R_t 1,89 minut.

50 Příklad 44

Ethyl-2-(5,6-dimethylbenzimidazol-2-yl)acetat

55 Titulní sloučenina byla syntetizována stejným způsobem, jako je způsob popsáný v příkladu 1 za použití 4,5-dimethylbenzen-1,2-diaminu. Surový žlutý olej byl nejprve přechištěn chromatografií

na silikagelu (96,5 : 3,0 : 0,5, CH₂Cl₂ : MeOH : Et₃N) a poté rekrystalizací z toluenu, čímž byla získána titulní sloučenina jako bledě žlutá pevná látka. LC/MS m/z 233,1 (MH⁺), R_t 1,73 minut.

3-(5,6-Dimethylbenzimidazol-2-yl)-4-hydroxy-1-benzylhydrochinolin-2-on

Titulní sloučenina byla syntetizována stejným způsobem, jako je způsob popsáný v příkladu 16 metoda C, za použití ethyl-2-(5,6-dimethylbenzimidazol-2-yl)acetátu. Surová látka byla přečištěna chromatografií na silikagelu (98,5 : 1,5, CH₂Cl₂ : MeOH), čímž byla získána titulní sloučenina jako žlutá pevná látka. LC/MS m/z 396,2 (MH⁺), R_t 3,60 minut.

3-(5,6-Dimethylbenzimidazol-2-yl)-4-chlor-1-benzylhydrochinolin-2-on

Titulní sloučenina byla syntetizována stejným způsobem, jako je způsob popsáný v příkladu 19 metoda D, za použití 3-(5,6-dimethylbenzimidazol-2-yl)-4-hydroxy-1-benzylhydrochinolin-2-onu. Titulní sloučenina byla získána jako oranžově žlutá pevná látka. LC/MS m/z 414,2 (MH⁺), R_t 2,47 minut.

terc. Butyl-3-{{3-(5,6-dimethylbenzimidazol-2-yl)-2-oxo-1-benzyl-4-hydrochinolyl}amino}-piperidinkarboxylát

Titulní sloučenina byla syntetizována stejným způsobem, jako je způsob popsáný v příkladu 19 metoda D, za použití 1-terc.butoxykarbonyl-3-aminopiperidinu. Surová látka byla přečištěna chromatografií na silikagelu (99 : 1 CH₂Cl₂ : MeOH), čímž byla získána titulní sloučenina jako žlutá pevná látka. LC/MS m/z 578,5 (MH⁺), R_t 3,05 minut.

3-(5,6-Dimethylbenzimidazol-2-yl)-4-(3-piperidylamino)hydrochinolin-2-on

terc. Butyl-3-{{3-(5,6-dimethylbenzimidazol-2-yl)-2-oxo-1-benzyl-4-hydrochinolyl}amino}-piperidin-karboxylát byl debenzylován způsobem popsáným v příkladu 16. Surová látka byla přečištěna HPLC s reverzní fází, čímž byla získána titulní sloučenina jako bledě žlutá pevná látka. LC/MS m/z 388,4 (MH⁺), R_t 1,61 minut.

Příklad 45

3H-Imidazo[4,5-b]pyridin-2-ylacetonitril

Ethylkyanoacetat (1,5 ekv.) a 2,3-diaminopyridin (1 ekv.) byly zahřáty na 30 minut na 185 °C. Reakční směs byla ochlazená na pokojovou teplotu a černá pevná látka byla triturována s etherem. Byl tak získán požadovaný produkt jako tmavě hnědý prášek. LC/MS m/z 159,1 (MH⁺) R_t 0,44 minut.

Ethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-ylacetat

3H-Imidazo[4,5-b]pyridin-2-ylacetonitril byl převeden do suspenze v EtOH a 3 hodiny byl probubláván plynným HCl. Zdálo se, že suspenze se rozpustí, ale téměř okamžitě se začala tvořit sraženina. Reakční směs byla ochlazená na 0 °C a opatrně byl přidán nasycený roztok hydrogenuhlíčitanu sodného. Byl také přidán pevný hydrogenuhlíčitan sodný, aby byla hodnota pH upravena na 7,6. Vodná fáze byla poté extrahována EtOAc a organické extrakty byly vysušeny (síranem sodným). Po odpaření rozpouštědla za sníženého tlaku byl zbytek přečištěn chromatografií na silikagelu (10% MeOH v CH₂Cl₂ s 1 % Et₃N), čímž byl získán požadovaný produkt jako světle hnědá pevná látka. LC/MS m/z 206,1 (MH⁺), R_t 0,97 minuty.

4-Amino-3-(3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)chinolin-2(1H)-on

5 K ethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-ylacetatu (1,0 ekv.) v THF při -78 °C byl přidán LiHMDS (3,0 ekv.). Po 20 minutách byl přidán roztok 2-aminobenzenkarbonitrilu (1,1 ekv.) v THF. Výsledná směs byla ponechána ohřát na pokojovou teplotu, byla míchána 3 hodiny a poté vařena pod zpětným chladičem přes noc. Směs byla ochlazená na 0 °C a byla zředěna vodným nasyceným roztokem chloridu amonného. Vytvořená sraženina byla odfiltrována a promyta opakovaně etherem, čímž byla získána požadovaná sloučenina jako světle hnědá pevná látka. LC/MS m/z 278,2 (MH⁺), R_t 1,82 minut.

Příklad 46

15 6-Morfolin-4-yl-3-nitropyridin-2-amin

Morfolin (4 ekv.) byl přidán k suspenzi 6-chlor-3-nitropyridin-2-aminu (1 ekv.) v CH₃CN a reakční směs byla míchána při 70 °C 5 hodin. Rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku a zbytek byl triturován etherem, čímž byla získána požadovaná sloučenina jako světle žlutý prášek. LC/MS m/z 225,0 (MH⁺), R_t 1,79 minut.

Ethyl-(5-morfolin-4-yl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)acetat

25 K roztoku 6-chlor-3-nitropyridin-2-aminu (1,0 ekv.) v EtOH bylo přidáno Pd/C (0,1 ekv.). Reakční nádoba byla opakovaně propláchnuta vodíkem a poté míchána pod atmosférou vodíku (1 atm.) 18 hodin. V jedné dávce byl přidán ethyl 3-ethoxy-3-iminopropanoat hydrochlorid (2,0 ekv.) a reakční směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem přes noc. Reakční směs byla ochlazená na pokojovou teplotu, přefiltrována přes celitové lože a lože bylo propláchnuto EtOH. Po odpaření rozpouštědla za sníženého tlaku byl zbytek přečištěn chromatografií na silikagelu (5 % MeOH v CH₂Cl₂ v 1 % Et₃N), čímž byl získán požadovaný produkt jako hnědá pevná látka. LC/MS m/z 291,3 (MH⁺), R_t 1,71 minut.

4-Amino-3-(5-morfolin-4-yl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)chinolin-2(1H)-on

35 Titulní sloučenina byla syntetizována stejným způsobem, jako je způsob popsán v příkladu 45 metoda E, za použití ethyl 2-(5-morfolin-4-ylimidazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)acetatu a 2-aminobenzenkarbonitrilu s modifikovaným postupem. Po zředěním nasyceným roztokem chloridu amonného byly dvě fáze odděleny a vodná fáze byla extrahována EtOAc. Po odsátí se tvořila pevná látka a vysrážela se z organických extraktů. Tato sraženina, tmavě hnědá pevná látka byla odfiltrována a vysušena. Přečištění chromatografií s reverzní fází poskytlo požadovaný produkt jako červenavou pevnou látku. LC/MS m/z 363,2 (MH⁺), R_t 2,20 minut.

Příklad 47

45 4-Amino-5-[(2R,6S)-2,6-dimethylmorfolin-4-yl]-3-(3H-imidazolo[4,5-b]pyridin-2-yl)-chinolin-2(1H)-on

50 LiHMDS (3,0 ekv.) byl přidán k ethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-ylacetatu (1,0 ekv.) v THF při -78 °C. Po 20 minutách byl přidán roztok 2-amino-6-[(2R,6S)-2,6-dimethylmorfolin-4-yl]-benzonitrilu (1,1 ekv.) v THF. Výsledná směs byla ponechána ohřát na pokojovou teplotu, byla míchána 2 hodiny a poté byla zahřívána na 60 °C přes noc. Směs byla ochlazená na 0 °C a poté byla zředěna vodným nasyceným roztokem chloridu amonného. Vodná fáze byla extrahována CH₂Cl₂ (5 krát) a organické extrakty byly shromážděny, vysušeny (síranem sodným) a odpařeny. Surový produkt byl přečištěn HPLC. LC/MS m/z 391,2 (MH⁺), R_t 2,35 minut.

Příklad 48

Ethyl-5-[3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl}acetat

6-Chlor-3-nitro-2-aminopyridin (1,0 ekv.) a 3-(dimethylamino)pyrrolidin (1,1 ekv.) byly rozpuštěny v CH₃CN a byl přidán diisopropylethylamin (2,0 ekv.). Reakční směs byla zahřata na 70 °C přes noc. Roztok byl ochlazen na pokojovou teplotu a rozpouštědlo bylo odpařeno. Zbytek byl triturován s etherem a vodou a vysušen za vakua (LC/MS m/z 252,2 (MH⁺), R_t 1,09 minut). Izolovaný produkt (1,0 ekv.) a 10% Pd/C (0,1 ekv.) byly převedeny do suspenze v bezvodém EtOH při pokojové teplotě. Reakční baňka byla evakuovaná a následně naplněna vodíkem. Výsledná směs byla ponechána míchat pod vodíkovou atmosférou přes noc. Poté byl přidán ethyl-3-ethoxy-3-iminopropanoat hydrochlorid (2,0 ekv.) a výsledná směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem přes noc. Roztok byl poté přefiltrován přes Celite a odpařen za sníženého tlaku. Zbytek byl převeden do suspenze v CH₂Cl₂ a byl přidán koncentrovaný hydroxid amonný, dokud nebylo dosaženo hodnoty pH 11. Takto vytvořený chlorid amonný byl odfiltrován. Obě fáze byly odděleny a organická fáze byla vysušena (síranem sodným). Odpaření rozpouštědla a trituration etherem dala světle zelený prášek. LC/MS m/z 318,1 (MH⁺), R_t 1,11 minuty.

4-Amino-3-{5-[3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl}-chinolin-2(1H)-on

LiHMDS (3,5 ekv.) byl přidán k ethyl-5-[3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl}acetatu (1,0 ekv.) v THF při -40 °C. Po 10 minutách byl přidán roztok 2-aminobenzenkarbonitrilu (1,1 ekv.) v THF. Výsledná směs byla ponechána ohřát na pokojovou teplotu, míchána po dobu 1 hodiny a poté byla zahřata na 60 °C přes noc. Směs byla ochlazená na pokojovou teplotu a zředěna chloridem amonným (vodný nasycený roztok). Vodná fáze byla extrahována CH₂Cl₂ (5 krát). Produkt vypadal z organického roztoku během extrakcí. Odpaření rozpouštědla za sníženého tlaku dalo hnědou pevnou látku, která byla opakovaně triturována s MeOH a acetonem, čímž byl získán žlutý zelenavý prášek. LC/MS m/z 390,2 (MH⁺), R_t 1,48 minuty.

Příklad 49

2-(4-Ethylpiperaziny)-6-nitrobenzenkarbonitril

2,6-Dinitrobenzenkarbonitril (1,0 ekv.) a ethylpiperazin (3,6 ekv.) byly rozpuštěny v DMF. Výsledný roztok byl zahřát na 2 hodiny na 90 °C. Roztok byl ochlazen na pokojovou teplotu a nalit do vody. Vytvořila se sraženina, která byla odfiltrována, čímž byl získán požadovaný produkt jako hnědá pevná látka. LC/MS m/z 260,1 (MH⁺), R_t 1,69 minuty.

6-Amino-2-(4-ethylpiperaziny)benzenkarbonitril

2-(4-Ethylpiperaziny)-6-nitrobenzenkarbonitril (1,0 ekv.) byl rozpuštěn v EtOH a EtOAc. Baňka byla propláchnuta vodíkem a bylo přidáno 10% Pd/C (0,1 ekv.). Baňka byla evakuována a propláchnuta třikrát vodíkem. Výsledná směs byla míchána přes noc při pokojové teplotě. Směs byla přefiltrována přes Celite a filtrační lože bylo propláchnuto EtOAc. Rozpouštědlo bylo odstraněno za vakua, čímž byl získán požadovaný produkt jako žlutá pevná látka. LC/MS m/z 231,2 (MH⁺), R_t 1,42 minuty.

4-Amino-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-(4-ethylpiperazin-1-yl)chinolin-2(1H)-on

- 5 t-BuLi (3,1 ekv.) bylo přidáno k ethyl 2-benzimidazol-2-ylacetatu (1,0 ekv.) a 6-amino-2-(4-ethylpiperazinyl)benzenkarbonitrilu (1,0 ekv.) v THF při 0 °C. Reakční směs byla míchána přes noc. Výsledná směs byla zředěna chloridem amonným (vodný nasycený roztok) a extrahována EtOAc. Spojené organické vrstvy byly promyty vodou a solankou, vysušeny síranem sodným, přefiltrovány a odpařeny za vakua, čímž byla získána hnědá pevná látka. Surová látka byla triturována s CH₂Cl₂ a MeOH, čímž byla získána žlutohnědá pevná látka. LC/MS m/z 389,1 (MH⁺),
10 R_t 1,80 minuty.

Příklady 50 až 154

- 15 2-Aminobenzonitril nebo anhydridy kyseliny isatové jako výchozí látky k syntézám z příkladů 50 až 154 jsou snadno dostupné odborníkům v oboru. Jsou buď komerčně dostupné, nebo je možno je syntetizovat podle výše uvedených příkladů (například příkladů 1, 2 a 49). Anhydrid 6-chlor-1-(fenylmethyl)-2H-3,1-benzoxazin-2,4(1H)-dionu byl syntetizován obecnou přípravou isatoanhydridu popsaném v J. Med. Chem. 1981, 24 (6), 735 a J. Heterocycl. Chem. 1975,
20 12(3), 565.

- Benzimidazolacetaty byly vytvořeny reakcí aryldiaminů s hydrochloridem ethyl-3-ethoxy-3-iminopropanoatu, jak je uvedeno v příkladu 1. Diaminy použité při syntézách jsou také snadno získatelné odborníkem v oboru a mohou být syntetizovány způsobem 1 až 9. Isatoanhydridy byly
25 podrobeny reakci s benzimidazolacetaty za použití metod C a D. 2-Aminobenzonitrily byly podrobeny reakci (kondenzaci) s benzimidazolacetaty za použití metody B, metody z příkladu 49 a obecného postupu, který je uveden níže.

Metoda E

- 30 LiHMDS (3-4 ekv.) byl přidán k benzimidazolacetatu (1,0 ekv.) v THF (při konstantní teplotě v rozmezí od -78 do 0 °C). Po 20 minutách byl přidán roztok 2-aminobenzonitrilu (1,1 ekv.) v THF. Výsledná směs byla ponechána ohřát na pokojovou teplotu, byla míchána 1 až 3 hodiny a poté byla zahřáta na asi 40 až 65 °C (1 hodina až 12 hodin). Směs byla ochlazená na 0 °C a zředěna chloridem amonným (vodný nasycený roztok). Vodná fáze byla extrahována CH₂Cl₂
35 a EtOAc a organické extrakty byly shromážděny, vysušeny (síranem sodným) a přefiltrovány. Odpaření rozpouštědla za sníženého tlaku a přečištění zbytku chromatografií na silikagelu nebo HPLC dalo 4-aminochinolinové produkty.

Př.	Jméno	LC/MS m/z (MH+)
50	4-amino-3-{5-[(3S)-3- -(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]-1H- benzimidazol-2-yl}chinolin-2(1H)-on	389,4
51	4-[(3S)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3- -(1H-benzimidazol-2-yl)-6-chlorchinolin- 2(1H)-on	420
52	4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3- -(1H-benzimidazol-2-yl)-6-chlorchinolin- 2(1H)-on	420
53	3-(1H-benzimidazol-2-yl)-4-[(3R)-3- -(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]chinolin- 2(1H)-on	374,2
54	3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-chlor-4-[(3R)-3- -(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]chinolin- 2(1H)-on	408,1

55	4-amino-3-[5-(4-ethylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1-methylchinolin-2(1H)-on	403,2
56	4-amino-3-(6-piperazin-1-yl-1H-benzimidazol-2-yl)chinolin-2(1H)-on	361,2
57	4-amino-3-[6-(pyridin-4-ylmethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]chinolin-2(1H)-on	368,2
58	4-amino-3-{5-[(3R,5S)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}chinolin-2(1H)-on	389,4
59	4-amino-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]chinolin-2(1H)-on	375,2
60	4-amino-3-(6-methyl-5-morfolin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)chinolin-2(1H)-on	376
61	4-amino-3-{5-[(1-methylpiperidin-3-yl)oxy]-1H-benzimidazol-2-yl}chinolin-2(1H)-on	390,1
62	4-amino-3-{5-[(2R,6S)-2,6-dimethylmorfolin-4-yl]-6-fluor-1H-benzimidazol-2-yl}chinolin-2(1H)-on	408,2
63	4-amino-3-{5-[(1-methylpyrrolidin-3-yl)oxy]-1H-benzimidazol-2-yl}chinolin-2(1H)-on	376,2
64	4-amino-3-[5-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]chinolin-2(1H)-on	389,2
65	4-amino-3-{5-[(3R)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}chinolin-2(1H)-on	389,2
66	4-amino-6-chlor-3-{5-[(3R)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}chinolin-2(1H)-on	423
67	ethyl-{4-[2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-yl)-1H-benzimidazol-6-yl]piperazin-1-yl}acetat	447,2

68	4-amino-3-{6-[methyl(1-methylpiperidin-4-yl)amino]-1H-benzimidazol-2-yl}chinolin-2(1H)-on	403,1
69	3-[6-(4-acetylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-4-aminochinolin-2(1H)-on	403,3
70	4-amino-3-[6-(1,4'-bipiperidin-1'-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]chinolin-2(1H)-on	443,3
71	kyselina 2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-yl)-1H-benzimidazol-6-karboxylová	321,2
72	4-amino-5-(methyloxy)-3-[6-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]chinolin-2(1H)-on	405,3
73	4-amino-3-{6-[4-(1-methylethyl)piperazin-1-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}chinolin-2(1H)-on	403,3
74	kyselina {4-[2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-yl)-1H-benzimidazol-6-yl]piperazin-1-yl}octová	419,2
75	4-[(3S)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-1H-benzimidazol-2-yl}chinolin-2(1H)-on	386,1
76	4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)chinolin-2(1H)-on	386,1
77	4-amino-3-[5-(4-ethylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]chinolin-2(1H)-on	389,1
78	4-amino-3-(5-{(2S,5S)-2-[(dimethylamino)methyl]-5-methylmorfolin-4-yl}-1H-benzimidazol-2-yl)chinolin-2(1H)-on	433,3
79	4-amino-6-chlor-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]chinolin-2-(1H)-on	409,2
80	4-amino-6-chlor-3-{5-[(3S)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]-1H-	423,1

	-benzimidazol-2-yl}chinolin-2(1H)-on	
81	4-amino-5,6-dichlor-3-{5-[(3S)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}chinolin-2(1H)-on	457,2
82	4-amino-5,6-dichlor-3-{5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl}chinolin-2(1H)-on	443,2
83	4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-[(pyridin-2-ylmethyl)oxy]chinolin-2(1H)-on	384,2
84	4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-[(2R,6S)-2,6-dimethylmorpholin-4-yl]chinolin-2(1H)-on	390,1
85	4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-morpholin-4-ylchinolin-2(1H)-on	362,2
86	4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-[(1-methylpiperidin-3-yl)oxy]chinolin-2(1H)-on	390,2
87	4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-[(pyridin-2-ylmethyl)oxy]chinolin-2(1H)-on	384,1
88	4-amino-3-(5-morpholin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-5-[(pyridin-4-ylmethyl)oxy]chinolin-2(1H)-on	469,2
89	4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-methoxychinolin-2(1H)-on	307,1
90	4-amino-3-(5-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-5-methoxychinolin-2(1H)-on	321,1
91	4-amino-3-{5-[(2R,6S)-2,6-dimethylmorpholin-4-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}-5-methoxychinolin-2(1H)-on	420,2
92	4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-morpholin-4-yl-5-morpholin-4-ylchinolin-2(1H)-on	362,2
93	4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-[(2R,6S)-2,6-dimethylmorpholin-4-yl]chinolin-2(1H)-on	390,2

94	4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-(4-methylpiperazin-1-yl)chinolin-2(1H)-on	375,1
95	4-amino-5,6-dichlor-3-(5-morfolin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)chinolin-2(1H)-on	430
96	3-{5-[(2-morfolin-4-ylethyl)oxy]-1H-benzimidazol-2-yl}chinolin-2(1H)-on	391,3
97	4-amino-3-{5-[(3-pyrrolidin-1-ylpropyl)oxy]-1H-benzimidazol-2-yl}chinolin-2(1H)-on	404
98	4-amino-3-{5-[(3-morfolin-4-ylpropyl)oxy]-1H-benzimidazol-2-yl}chinolin-2(1H)-on	420,4
99	4-amino-6-fluor-3-(5-morfolin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)chinolin-2(1H)-on	380
100	4-amino-3-{5-[3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}-6-fluorchinolin-2(1H)-on	407
101	4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-fluorchinolin-2(1H)-on	295
102	4-amino-3-(6-fluor-5-morfolin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)chinolin-2(1H)-on	380
103	4-amino-3-{5-[(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)oxy]-1H-benzimidazol-2-yl}chinolin-2(1H)-on	377
104	4-amino-6-fluor-3-{6-fluor-5-morfolin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl}chinolin-2(1H)-on	398
105	4-amino-3-[6-fluor-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]chinolin-2(1H)-on	393
106	4-amino-3-(5-{[2-(methoxy)ethyl]oxy}-1H-benzimidazol-2-yl)chinolin-2(1H)-on	351
107	4-amino-3-[4,6-difluor-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]chinolin-2(1H)-on	411

108	4-amino-3-{5-[3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}-5-fluorochinolin-2(1H)-on	407,1
109	4-amino-5-fluor-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]chinolin-2(1H)-on	393,1
110	4-amino-5-chlor-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]chinolin-2(1H)-on	409,1
111	4-amino-3-{5-[3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]-6-fluor-1H-benzimidazol-2-yl}chinolin-2(1H)-on	407,1
112	4-amino-5-chlor-3-{5-[3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}chinolin-2(1H)-on	423,1
113	4-amino-6-chlor-3-{5-[3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]-6-fluor-1H-benzimidazol-2-yl}chinolin-2(1H)-on	441
114	4-amino-5-[(2R,6S)-2,6-dimethylmorpholin-4-yl]-3-(3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)chinolin-2(1H)-on	391,2
115	4-amino-3-(6-thiomorpholin-4-yl)-1H-benzimidazol-2-yl)chinolin-2(1H)-on	378,4
116	4-amino-3-[5-(4-cyklohexylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]chinolin-2(1H)-on	443,1
117	4-amino-3-{6-[3-(diethylamino)pyrrolidin-1-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}chinolin-2(1H)-on	417,1
118	4-amino-3-[6-(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]chinolin-2(1H)-on	438,3
119	4-amino-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]chinolin-2(1H)-on	376,3

120	4-amino-6-chlor-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]chinolin-2(1H)-on	410,2
121	2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-yl)-N-methyl-N-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-benzimidazol-5-karboxamid	431,3
122	4-amino-3-(5-{[4-(1-methylethyl)piperazin-1-yl]karbonyl}-1H-benzimidazol-2-yl)chinolin-2(1H)-on	431,3
123	4-amino-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-6-nitrochinolin-2(1H)-on	420,2
124	4-amino-3-[5-(1,4'-bipiperidin-1'-ylkarbonyl)-1H-benzimidazol-2-yl] chinolin-2(1H)-on	471,1
125	4-amino-3-(5-[(4-methylpiperazin-1-yl)karbonyl]-1H-benzimidazol-2-yl)chinolin-2(1H)-on	403,3
126	4-amino-3-[5-(1-oxidothiomorfolin-4-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]chinolin-2(1H)-on	394,5
127	3-{5-[(4-acetylpiperazin-1-yl)karbonyl]-1H-benzimidazol-2-yl}-4-aminochinolin-2(1H)-on	431,3
128	4-amino-3-(5-{[(3R)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]karbonyl}-1H-benzimidazol-2-yl)chinolin-2(1H)-on	417,4
129	4-amino-3-(5-{[(3S)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]karbonyl}-1H-benzimidazol-2-yl)chinolin-2(1H)-on	417,4
130	4-amino-3-(5-{[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]karbonyl}-1H-benzimidazol-2-yl)chinolin-2(1H)-on	431,4
131	4-methyl 2-(4-amino-5-fluor-2-oxo-1,2-	353,2

	di hydrochinolin-3-yl)-1H-benzimidazol-6- karboxylat	
132	4-amino-3-[5-(1,3'-bipyrrolidin-1'-yl)-1H- benzimidazol-2-yl]chinolin-2(1H)-on	415,5
133	4-amino-3-[5-(pyridin-3-yloxy)-1H- benzimidazol-2-yl]chinolin-2(1H)-on	370,2
134	4-amino-5,6-bis(methyloxy)-3-[5-(4- methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2- yl]chinolin-2(1H)-on	435,5
135	2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-yl)- N-[2-(dimethylamino)ethyl]-N-methyl-1H- benzimidazol-5-karboxamid	405,3
136	2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-yl)- N-methyl-N-(1-methylpyrrolidin-3-yl)-1H- benzimidazol-5-karboxamid	417,2
137	4-amino-3-{5-[(5-methyl-2,5- diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl)karbonyl]-1H- benzimidazol-2-yl }chinolin-2(1H)-on	415,2
138	4-amino-3-{5-[(4-cyklohexylpiperazin-1- yl)karbonyl]-1H-benzimidazol-2-yl}chinolin- 2(1H)-on	471,6
139	4-amino-3-{5-[(2-piperidin-1-ylethyl)amino]- 1H-benzimidazol-2-yl}chinolin-2(1H)-on	403,2
140	ethyl 4-{[2-(4-amino-2-oxo-1,2- dihydrochinolin-3-yl)-1H-benzimidazol-5- yl]amino}piperidin-1-karboxylat	447,3
141	4-amino-3-[5-({(5R)-5- [(methyloxy)methyl]pyrrolidin-3-yl}amino)- 1H-benzimidazol-2-yl}chinolin-2(1H)-on	405,2
142	4-amino-3-{5-[(pyridin-2-ylmethyl)amino]-1H- benzimidazol-2-yl}chinolin-2(1H)-on	383,3

143	4-amino-3-[5-(piperidin-3-ylamino)-1H-benzimidazol-2-yl]chinolin-2(1H)-on	375,2
144	4-amino-5-fluor-3-{5-[(pyridin-2-ylmethyl)amino]-1H-benzimidazol-2-yl}chinolin-2(1H)-on	401,3
145	ethyl 4-{[2-(4-amino-5-fluor-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-yl)-1H-benzimidazol-5-yl]amino}piperidin-1-karboxylat	465,5
146	4-amino-5-fluor-3-[5-(piperidin-3-ylamino)-1H-benzimidazol-2-yl]chinolin-2(1H)-on	393,3
147	4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-bromchinolin-2(1H)-on	357,1
148	4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-7-bromchinolin-2(1H)-on	357,1
149	4-amino-3-(5-brom-1H-benzimidazol-2-yl)chinolin-2(1H)-on	357,1
150	N,N-dimethyl-2-(2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-yl)-1H-benzimidazol-5-karboxamid	333,1
151	4-amino-3-(5-thien-2-yl-1H-benzimidazol-2-yl)chinolin-2(1H)-on	359,2
152	2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-yl)-N,N-dimethyl-1H-benzimidazol-5-sulfonamid	384,1
153	4-amino-6-jod-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]chinolin-2(1H)-on	501,1
154	4-amino-3-(5-{2-[(dimethylamino)methyl]-morfolin-4-yl}-1H-benzimidazol-2-yl)chinolin-2(1H)-on	419,2

Příklady 155 až 270

5 Sloučeniny z příkladu 155 až 270 uvedené v následující tabulce byly syntetizovány za použití metod popsaných výše, jako jsou metody 1 až 15, metod uvedených ve schématech a jiných příkladech nebo způsobů modifikovaných způsobem zřejmým odborníkovi v oboru za použití komerčně dostupných látek.

Příklad	Jméno	LC/MS m/z (MH ⁺)
155	4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-7-chlor-6-jodchinolin-2(1H)-on	547
156	4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-nitrochinolin-2(1H)-on	431
157	4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-methylchinolin-2(1H)-on	401
158	4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6,7-difluorchinolin-2(1H)-on	422
159	4-[(3S)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-7-chlorchinolin-2(1H)-on	421
160	4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-bromchinolin-2(1H)-on	465
161	4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-6-karbonitril	411
162	4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-fluorchinolin-2(1H)-on	404
163	4-[(3S)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-	447

	-(1H-benzimidazol-2-yl)-6,7- bis(methyloxy)chinolin-2(1H)-on	
164	4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3- -(1H-benzimidazol-2-yl)-6,7-dichlorchinolin- 2(1H)-on	455
165	1-[4-[(3S)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3- ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-fluor-2- oxo-1,2-dihydrochinolin-7-yl]piperidin-4- karboxamid	531
166	4-[(3S)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3- -(1H-benzimidazol-2-yl)-6-fluor-7-[(3- hydroxypropyl)amino]chinolin-2(1H)-on	478
167	4-[(3S)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3- -(1H-benzimidazol-2-yl)-7-(dimethylamino)-6- fluorchinolin-2(1H)-on	448
168	4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3- -(1H-benzimidazol-2-yl)-5-fluorchinolin- 2(1H)-on	404
169	4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3- -(1H-benzimidazol-2-yl)-6-(4- nitrofenyl)chinolin-2(1H)-on	508
170	4-[(3S)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3- -(1H-benzimidazol-2-yl)-7-[[2- (dimethylamino)ethyl]amino]-6-fluorchinolin- 2(1H)-on	491
171	4-[(3S)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3- -(1H-benzimidazol-2-yl)-6-fluor-7-(1H- imidazol-1-chinolin-2(1H)-on	471
172	4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3- -(1H-benzimidazol-2-yl)-6-[4- methoxy)fenyl]chinolin-2(1H)-on	493

173	4-[(3S)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamin]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-fluor-7-morfolin-4-ylchinolin-2(1H)-on	490
174	4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-6,7-difluor-3-(3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)chinolin-2(1H)-on	423
175	4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-(3-nitrofenyl)chinolin-2(1H)-on	508
176	1-[4-[(3S)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-fluor-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-7-yl]piperidin-3-karboxamid	531
177	4-[(3S)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-methylchinolin-2(1H)-on	401
178	6-(3-acetylfenyl)-4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)chinolin-2(1H)-on	506
179	4-[(3S)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-chlorchinolin-2(1H)-on	421
180	4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-6-fluor-3-(3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)-7-morfolin-4-ylchinolin-2(1H)-on	491
181	4-[(3S)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-7-(cyklopropylamino)-6-fluorchinolin-2(1H)-on	460
182	N-{3-[4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-6-yl]fenyl}acetamid	521

183	4-[(3S)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-fluor-7-(4-methylpiperazin-1-yl)chinolin-2(1H)-on	503
184	4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-6-fluor-7-(1H-imidazol-1-yl)-3-(3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)chinolin-2(1H)-on	472
185	4-[(3S)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-fluor-7-[(2-pyridin-2-ylethylamino)chinolin-2(1H)-on	525
186	4-[(3S)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-fluor-7-piperidin-1-ylchinolin-2(1H)-on	488
187	6-chlor-3-(3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)chinolin-2(1H)-on	298
188	ethyl 1-[4-[(3S)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-fluor-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-7-yl]piperidin-4-karboxylat	560
189	4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-(1-benzothien-2-yl)chinolin-2(1H)-on	519
190	4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-fluor-7-pyrrolidin-1-ylchinolin-2(1H)-on	474
191	4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)-6-[2-(trifluormethyl)fenyl]chinolin-2(1H)-on	532
192	4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)-6-[2-(methoxy)fenyl]chinolin-2(1H)-on	494
193	ethyl 1-[4-[(3S)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-	560

	ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-fluor-2- oxo-1,2-dihydrochinolin-7-yl]piperidin-3- karboxylat	
194	4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3- (1H-benzimidazol-2-yl)-6-(4- ethylfenyl)chinolin-2(1H)-on	491
195	4-[(3S)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3- (1H-benzimidazol-2-yl)-6-fluor-7-[(2- methylpropyl)amino]chinolin-2(1H)-on	476
196	4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3- (1H-benzimidazol-2-yl)-5-methylchinolin- 2(1H)-on	401
197	4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-6- (2,4-dichlorfenyl)-3-(3H-imidazo[4,5- b]pyridin-2-yl)chinolin-2(1H)-on	532
198	4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3- (1H-benzimidazol-2-yl)-6-[3- trifluormethyl)fenyl]chinolin-2(1H)-on	531
199	3-(1H-benzimidazol-2-yl)-4- dimethylamino)chinolin-2(1H)-on	305
200	4-hydroxy-3-(1H-imidazo[4,5-f]chinolin-2- yl)chinolin-2(1H)-on	329
201	4-hydroxy-3-(1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2- yl)chinolin-2(1H)-on	279
202	kyselina 4-[4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt- 3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-fluor- 2-oxo-1,2-dihydrochinolin-6-yl]benzoová	525
203	4-[4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3- ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-fluor-2- oxo-1,2-dihydrochinolin-6-yl]benzamid	524
204	N-{3-[4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-	538

	-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-fluor-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-6-yl]fenyl}acetamid	
205	kyselina 3-[4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt- -3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-fluor-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-6-yl]benzoová	525
206	kyselina 4-[4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt- -3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-7-fluor-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-6-yl]benzoová	525
207	N-{3-[4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3- -ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-7-fluor-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-6-yl]fenyl}acetamid	538
208	4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3- -(1H-benzimidazol-2-yl)-7-chlor-6-(2-methylfenyl)chinolin-2(1H)-on	511
209	4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3- -(1H-benzimidazol-2-yl)-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-7-karbonitril	411
210	4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3- -(1H-benzimidazol-2-yl)-7-(methyloxy)chinolin-2(1H)-on	417
211	4-[4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3- -ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-7-yl]benzamid	506
212	4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3- -(1H-benzimidazol-2-yl)-6-fluor-7-(methyloxy)chinolin-2(1H)-on	434
213	4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3- -(1H-benzimidazol-2-yl)-6-chlor-7-dimethylamino)chinolin-2(1H)-on	464
214	4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3- -(1H-benzimidazol-2-yl)-7-(dimethylamino)-6-	555

	jod chinolin-2(1H)-on	
215	kyselina 3-[4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt- 3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-7-(1H- imidazol-1-yl)-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-6- benzoová	573
216	kyselina 4-[4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt- 3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-2-oxo-7- piperidin-1-yl -1,2-dihydrochinolin-6- yl] benzoová	590
217	4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3- (1H-benzimidazol-2-yl)-7-(methyloxy)-6-[4- (methylsulfonyl)fenyl] chinolin-2(1H)-on	571
218	4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3- (1H-benzimidazol-2-yl)-8-methyl chinolin- 2(1H)-on	401
219	4-[(3S)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3- (1H-benzimidazol-2-yl)-6,7-difluor chinolin- 2(1H)-on	422
220	3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-methyl-4- (piperidin-3-ylamino) chinolin-2(1H)-on	374
221	4-[(3S)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3- (1H-benzimidazol-2-yl)-6-[2- (methyloxy)fenyl] chinolin-2(1H)-on	493
222	4-[(3S)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3- (1H-benzimidazol-2-yl)-6-[3- (methyloxy)fenyl] chinolin-2(1H)-on	493
223	3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6,7-difluor-4- (piperidin-4-ylamino) chinolin-2(1H)-on	396
224	3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6,7-difluor-4- (pyrrolidin-3-ylamino) chinolin-2(1H)-on	382
225	3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-chlor-4-[(3- morfolin-4-ylpropyl)amino] chinolin-2(1H)-on	439

226	6-chlor-3-(5-morfolin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-4-(piperidin-4-ylamino)chinolin-2(1H)-on	480
227	6-chlor-3-(5-morfolin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-4-[(piperidin-2-ylmethyl)amino]chinolin-2(1H)-on	494
228	4-[(3S)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-6-chlor-3-(5-morfolin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)chinolin-2(1H)-on	506
229	6-chlor-3-(5-morfolin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-4-(piperidin-3-ylamino)chinolin-2(1H)-on	480
230	6-chlor-4-{[2-(dimethylamino)ethyl]amino}-3-(5-morfolin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)chinolin-2(1H)-on	468
231	4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-6-chlor-3-(5-morfolin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)chinolin-2(1H)-on	506
232	6-chlor-3-(5-morfolin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-4-[(piperidin-3-ylmethyl)amino]chinolin-2(1H)-on	494
233	6-chlor-3-(5-morfolin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-4-[(piperidin-4-ylmethyl)amino]chinolin-2(1H)-on	494
234	4-{[(1R,2R)-2-aminocyklohexyl]amino}-6-chlor-3-(5-morfolin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)chinolin-2(1H)-on	494
235	4-[(4-aminocyklohexyl)amino]-6-chlor-3-(5-morfolin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)chinolin-2(1H)-on	494

236	4-[[(2S)-2-amino-3-methylbutyl]amino]-6-chlor-3-(5-morfolin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)chinolin-2(1H)-on	482
237	4-([4-(aminomethyl)fenyl]methyl)amino)-6-chlor-3-(5-morfolin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)chinolin-2(1H)-on	516
238	6-chlor-3-(5-morfolin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-4-[(pyrrolidin-2-yl)methylamino]chinolin-2(1H)-on	480
239	4-[[(1R)-1-(aminomethyl)propyl]amino]-6-chlor-3-(5-morfolin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)chinolin-2(1H)-on	468
240	4-[[(1S)-2-amino-1-(fenylmethyl)ethyl]amino]-6-chlor-3-(5-morfolin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)chinolin-2(1H)-on	530
241	6-chlor-4-[[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl]amino]-3-(5-morfolin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)chinolin-2(1H)-on	537
242	6-chlor-3-(5-morfolin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-4-[[1-(fenylmethyl)piperidin-4-yl]amino]chinolin-2(1H)-on	570
243	6-chlor-3-(5-morfolin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-4-[(3-morfolin-4-ylpropyl)amino]chinolin-2(1H)-on	524
244	6-chlor-3-(5-morfolin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-4-[(2-piperidin-1-ylethyl)amino]chinolin-2(1H)-on	508
245	6-chlor-3-(5-morfolin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-4-[(pyridin-3-ylmethylamino]chinolin-2(1H)-on	488
246	6-chlor-4-[[3-(1H-imidazol-1-	505

	-yl)propyl]amino}-3-(5-morfolin-4-yl-1H- -benzimidazol-2-yl)chinolin-2(1H)-on	
247	6-chlor-3-(5-morfolin-4-yl-1H-benzimidazol- -2-yl)-4-[(pyridin-4-ylmethyl)amino]chinolin- -2(1H)-on	488
248	6-chlor-4-{[2-(methylamino)ethyl]amino}-3- -(5-morfolin-4-yl-1H-benzimidazol-2- -yl)chinolin-2(1H)-on	454
249	6-chlor-4-{[(2-methyl-1-piperidin-4-yl-1H- -benzimidazol-5-yl)methyl]amino}-3-(5- -morfolin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)chinolin- -2(1H)-on	624
250	6-chlor-3-(5-morfolin-4-yl-1H-benzimidazol- -2-yl)-4-[(2-pyrrolidin-1- -ylethyl)amino]chinolin-2(1H)-on	494
251	6-chlor-3-(5-morfolin-4-yl-1H-benzimidazol- -2-yl)-4-(pyrrolidin-3-ylamino)chinolin- -2(1H)-on	466
252	4-{[(1R,2R)-2-aminocyklohexyl]amino}-6- -chlor-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H- -benzimidazol-2-yl]chinolin-2(1H)-on	507
253	4-[(4-aminocyklohexyl)amino]-6-chlor-3-[5- -(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2- -yl]chinolin-2(1H)-on	507
254	4-{[[4-(aminomethyl)fenyl]methyl]amino}-6- -chlor-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H- -benzimidazol-2-yl]chinolin-2(1H)-on	529
255	6-chlor-4-{[2-(methylamino)ethyl]amino}-3- -[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol- -2-yl]chinolin-2(1H)-on	467
256	6-chlor-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H- -benzimidazol-2-yl]-4-{[3-(4-methylpiperazin-	550

	1-yl)propyl]amino}chinolin-2(1H)-on	
257	6-chlor-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-4-([1-(fenylmethyl)piperidin-4-yl]amino}chinolin-2(1H)-on	583
258	6-chlor-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-4-[(2-pyrrolidin-1-ylethyl)amino}chinolin-2(1H)-on	507
259	6-chlor-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-4-(pyrrolidin-3-ylamino}chinolin-2(1H)-on	479
260	6-chlor-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-4-(piperidin-4-ylamino}chinolin-2(1H)-on	493
261	6-chlor-3-(5-morfolin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-4-[(2-piperidin-2-ylethyl)amino}chinolin-2(1H)-on	508
262	4-[(3S)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-7-chlor-3-(5-morfolin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)chinolin-2(1H)-on	506
263	7-chlor-3-(5-morfolin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-4-(piperidin-3-ylamino}chinolin-2(1H)-on	480
264	6-chlor-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-4-[(piperidin-2-methyl)amino}chinolin-2(1H)-on	507
265	6-chlor-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-4-[(2S)-pyrrolidin-2-ylmethyl]amino}chinolin-2(1H)-on	493
266	6-chlor-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-4-[(2R)-pyrrolidin-2-	493

	ylmethyl}amino}chinolin-2(1H)-on	
267	6-chlor-4- { [(2S)-1-ethylpyrrolidin-2- yl]methyl}amino}-3-[5-(4-methylpiperazin-1- yl)-1H-benzimidazol-2-yl]chinolin-2(1H)-on	521
268	6-chlor-4- { [(2R)-1-ethylpyrrolidin-2- yl]methyl}amino}-3-[5-(4-methylpiperazin-1- yl)-1H-benzimidazol-2-yl]chinolin-2(1H)-on	521
269	4-[(3S)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3- (1H-benzimidazol-2-yl)-6-[4- methyloxy)fenyl]chinolin-2(1H)-on	493
270	6-(3-aminofenyl)-4-[(3S)-1- azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H- benzimidazol-2-yl]chinolin-2(1H)-on	478

In vitro kinázové zkoušky pro receptory tyrozinkináz

Kinázová aktivita různých proteintyrozinkináz může být měřena poskytnutím ATP a vhodného substrátu obsahujícího peptid nebo protein a zkouškou transferu fosfátové části do tyrozinového zbytku. Rekombinantní proteiny odpovídající cytoplazmatickým doménám receptorů flt-1, (VEGFR1), KDR (VEGFR2) a bFGF byly získány expresí ve hmyzích buňkách Sf9 za použití Bacilovirového expresního systému (In Vitrogen) a přečištěny interakcí Glu protilátky (pro Glu-epitopově zaměřené konstrukty) nebo chromatografií s kovovými ionty (pro His6 zaměřené konstrukty). Pro každou zkoušku byly testované sloučeniny zředěny v DMSO a smíchány s vhodným kinázovým reakčním pufrém a ATP. Kinázový protein a vhodný biotinylovaný peptidový substrát byly přidány k získání celkového objemu 100 µl. Reakční směs byla inkubována 1 až 2 hodiny při pokojové teplotě a reakce byla zastavena přidávkem 50 µl 45 mM EDTA, 50 mM Hepes pH 7,5. Zastavená reakční směs (75 µl) byla přenesena na streptavidinem pokrytou mikrotitrační destičku (Boehringer Mannheim) a inkubována po dobu 1 hodiny. Fosforylovaný peptidový produkt byl měřen pomocí DELFIA fluorescenčního systému (Wallac) za použití Eu-značné anti-fosfotyrozinové protilátky PT66 s tou modifikací, že pufr pro zkoušku DELFIA byl nahrazen 1mM MgCl₂ pro zředění protilátky. Časově závislá fluorescence byla stanovena na DELFIA fluorometru Wallac 1232. Koncentrace každé sloučeniny pro 50% inhibici (IC₅₀) byla vypočtena nelineární regresí za použití analytického software XL Fit data.

Kinázy Flt-1, KDR a bFGFR byly analyzovány v 50 mM Hepes pH 7,0, 2 mM MgCl₂, 10 mM MnCl₂, 1 mM NaF, 1 mM DTT, 1 mg/ml BSA, 2 µM ATP a 0,42 µM biotin-GGGGQDG-KDYIVLPI-NH₂. Kinázy Flt-1, KDR a bFGFR byly přidány v množství 0,1 µg/ml, 0,05 µg/ml nebo 0,1 µg/ml.

Každá z níže uvedených sloučenin byla syntetizována a testována za použití výše popsaného způsobu:

3-{5-[2-(ethylamino)ethoxy]-1H-benzimidazol-2-yl}-4-hydroxy-2(1H)-chinolinon; 3-[5-(4-aminofenoxy)-1H-benzimidazol-2-yl]-4-hydroxy-2(1H)-chinolinon; 3-{6-[2-(dimethylamino)ethyl](methylamino)-1H-benzimidazol-2-yl}-4-hydroxy-2(1H)-chinolinon; 4-hydroxy-3-[5-(4-morfolinyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-2(1H)-chinolinon; 3-[5-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-4-hydroxy-2(1H)-chinolinon; N,N-dimethyl-2-(2-oxo-

1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-benzimidazol-5-karboxamid; 3-{5-[2-(4-morfoliny)ethoxy]-1H-benzimidazol-2-yl}-2(1H)-chinolinon; 3-{5-[3-(dimethylamino)-1-pyrrolidiny]-1H-benzimidazol-2-yl}-2(1H)-chinolinon; 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-4-chinolinkarbonitril; 4-amino-3-{5-[2-(4-morfoliny)ethoxy]-1H-benzimidazol-2-yl}-2(1H)-chinolinon; 4-amino-3-[6-(3-amino-1-pyrrolidiny)-1H-benzimidazol-2-yl]-2(1H)-chinolinon; 2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-benzimidazol-5-karbonitril; 2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-N,N-dimethyl-1H-benzimidazol-5-karboxamid; 4-amino-3-{5-[3-(dimethylamino)-1-pyrrolidiny]-1H-benzimidazol-2-yl}-2(1H)-chinolinon; 2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihydro-3-chinoliny)-1H-benzimidazol-6-karboximidamid; 4-amino-3-[5-(4-morfoliny)karbonyl]-1H-benzimidazol-2-yl]-2(1H)-chinolinon; 4-amino-3-[5-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-2(1H)-chinolinon; 4-amino-3-[5-(dimethylamino)-1H-benzimidazol-2-yl]-2(1H)-chinolinon; 4-amino-3-[5-(1-piperidiny)-1H-benzimidazol-2-yl]-2(1H)-chinolinon; 4-amino-3-[5-(2-thienyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-2(1H)-chinolinon; 4-amino-3-{5-[3-(1-pyrrolidiny)propoxy]-1H-benzimidazol-2-yl}-2(1H)-chinolinon; 4-amino-3-{5-[3-(4-morfoliny)propoxy]-1H-benzimidazol-2-yl}-2(1H)-chinolinon; 4-amino-3-[5-{3,5-dimethyl-1-piperaziny)-1H-benzimidazol-2-yl]-2(1H)-chinolinon; 4-amino-3-[5-(2,6-dimethyl-4-morfoliny)-1H-benzimidazol-2-yl]-2(1H)-chinolinon; 4-amino-3-[5-(4-methyl-1-piperaziny)-1H-benzimidazol-2-yl]-2(1H)-chinolinon; 4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-[hydroxy(oxido)amino]-2(1H)-chinolinon; 4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-[2-(4-morfoliny)ethoxy]-2(1H)-chinolinon; 4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-(4-methyl-1-piperaziny)-2(1H)-chinolinon; 4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-[(1-methyl-3-piperidiny)oxy]-2(1H)-chinolinon; 4-amino-6-chlor-3-[5-(4-morfoliny)-1H-benzimidazol-2-yl]-2(1H)-chinolinon; 4-amino-6-chlor-3-{5-[3-(dimethylamino)-1-pyrrolidiny]-1H-benzimidazol-2-yl}-2(1H)-chinolinon; 4-amino-6-[hydroxy(oxido)amino]-3-{5-[2-(4-morfoliny)ethoxy]-1H-benzimidazol-2-yl}-2(1H)-chinolinon; 4-amino-5-[2-(4-morfoliny)ethoxy]-3-{5-[2-(4-morfoliny)ethoxy]-1H-benzimidazol-2-yl}-2(1H)-chinolinon; 4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-(2-pyridiny)methoxy)-2(1H)-chinolinon; 4-amino-6-fluor-3-[5-(4-morfoliny)-1H-benzimidazol-2-yl]-2(1H)-chinolinon; 4-amino-3-{5-[3-(dimethylamino)-1-pyrrolidiny]-1H-benzimidazol-2-yl}-6-fluor-2(1H)-chinolinon; 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-4-[(tetrahydro-2-furanylmethyl)amino]-2(1H)-chinolinon; 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-4-(methylamino)-2(1H)-chinolinon; 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-4-(ethylamino)-2(1H)-chinolinon; 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-4-{[2-(1-methyl-2-pyrrolidiny)ethyl]amino}-2(1H)-chinolinon; 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-4-[(4-piperidiny)methyl]amino)-2(1H)-chinolinon; 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-4-(4-fluoranilino)-2(1H)-chinolinon; 4-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino)-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-2(1H)-chinolinon; 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-4-(1H-benzimidazol-6-ylamino)-2(1H)-chinolinon; 4-anilino-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-2(1H)-chinolinon; 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-4-(methoxyamino)-2(1H)-chinolinon; 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-4-[(1H-imidazol-5-ylmethyl)amino]-2(1H)-chinolinon; 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-4-(4-morfoliny)lamino)-2(1H)-chinolinon; 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-4-hydrazino-2(1H)-chinolinon; 4-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino)-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-2(1H)-chinolinon; 4-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino)-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-2(1H)-chinolinon; 4-[(2-methoxyethyl)amino]-3-[6-(4-morfoliny)-1H-benzimidazol-2-yl]-2(1H)-chinolinon; 4-[(2-hydroxyethyl)amino]-3-[5-(4-morfoliny)-1H-benzimidazol-2-yl]-2(1H)-chinolinon; 4-(methoxyamino)-3-[5-(4-morfoliny)-1H-benzimidazol-2-yl]-2(1H)-chinolinon; 3-[5-(4-morfoliny)-1H-benzimidazol-2-yl]-4-(3-piperidiny)lamino)-2(1H)-chinolinon; 3-[5-(4-morfoliny)-1H-benzimidazol-2-yl]-4-[(3-piperidiny)methyl]amino)-2(1H)-chinolinon; 4-{[2-(dimethylamino)ethyl]amino}-3-[5-(4-morfoliny)-1H-benzimidazol-2-yl]-2(1H)-chinolinon; 3-[5-(4-morfoliny)-1H-benzimidazol-2-yl]-4-[(tetrahydro-2-furanylmethyl)amino]-2(1H)-chinolinon; 4-{[2-(methylamino)ethyl]amino}-3-[5-(4-morfoliny)-1H-benzimidazol-2-yl]-2(1H)-chinolinon; 3-[5-(4-morfoliny)-1H-benzimidazol-2-yl]-4-(3-pyrrolidiny)lamino)-2(1H)-chinolinon; 4-[(2-amino-4-methylpentyl)amino]-3-[5-(4-morfoliny)-1H-benzimidazol-2-yl]-2(1H)-chinolinon; 4-[(2-amino-3-methylbutyl)amino]-3-[5-(4-morfoliny)-1H-benzimidazol-2-yl]-2(1H)-chinolinon; 3-(5,6-dimethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-4-(3-piperidiny)lamino)-2(1H)-chinolinon; 4-[(2-aminocyklohexyl)amino]-3-

[5-(4-morfolinyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-2(1H)-chinolinon; 4-[(2-aminocyklohexyl)amino]-3-[5-(4-morfolinyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-2(1H)-chinolinon; 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-4-hydroxybenzo[g]chinolin-2(1H)-on; 4-amino-3-(3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)chinolin-2(1H)-on; 4-amino-3-(5-morfolin-4-yl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)chinolin-2(1H)-on; 4-amino-5-[(2R,6S)-2,6-dimethylmorfolin-4-yl]-3-(3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)chinolin-2(1H)-on; 4-amino-3-{5-[3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl}chinolin-2(1H)-on; 4-amino-3-{5-[(3S)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}chinolin-4-[(3S)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-chlorchinolin-2(1H)-on; 4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-chlorchinolin-2(1H)-on; 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-4-[(3R)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]chinolin-2(1H)-on; 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-chlor-4-[(3R)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]chinolin-2(1H)-on; 4-amino-3-[5-(4-ethylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1-methylchinolin-2(1H)-on; 4-amino-3-(6-piperazin-1-yl-1H-benzimidazol-2-yl)chinolin-2(1H)-on; 4-amino-3-[6-(pyridin-4-ylmethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]chinolin-2(1H)-on; 4-amino-3-{5-[(3R,5S)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}-2(1H)-on; 4-amino-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]chinolin-2(1H)-on; 4-amino-3-(6-methyl-5-morfolin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)chinolin-2(1H)-on; 4-amino-3-{5-[(1-methylpiperidin-3-yl)oxy]-1H-benzimidazol-2-yl}-2(1H)-on; 4-amino-3-{5-[(2R,6S)-2,6-dimethylmorfolin-4-yl]-6-fluor-1H-benzimidazol-2-yl}chinolin-2(1H)-on; 4-amino-3-{5-[(1-methylpyrrolidin-3-yl)oxy]-1H-benzimidazol-2-yl}chinolin-2(1H)-on; 4-amino-3-[5-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]chinolin-2(1H)-on; 4-amino-3-{5-[(3R)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}chinolin-2(1H)-on; 4-amino-6-chlor-3-{5-[(3R)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}chinolin-2(1H)-on; ethyl-{4-[2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-yl)-1H-benzimidazol-6-yl]piperazin-1-yl}acetat; 4-amino-3-{6-[methyl(1-methylpiperidin-4-yl)-amino]-1H-benzimidazol-2-yl}chinolin-2(1H)-on; 3-[6-(4-acetylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-4-aminochinolin-2(1H)-on; 4-amino-3-[6-(1,4'-bipiperidin-1'-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]chinolin-2(1H)-on; kyselina 2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-yl)-1H-benzimidazol-6-karboxylová; 4-amino-5-(methyloxy)-3-[6-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]chinolin-2(1H)-on; 4-amino-3-{6-[4-(1-methylethyl)piperazin-1-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}chinolin-2(1H)-on; kyselina {4-[2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-yl)-1H-benzimidazol-6-yl]piperazin-1-yl}octová; 4-[(3S)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)chinolin-2(1H)-on; 4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)chinolin-2(1H)-on; 4-amino-3-[5-(4-ethylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]chinolin-2(1H)-on; 4-amino-3-(5-{(2S,5S)-2-[(dimethylamino)methyl]-5-methylmorfolin-4-yl}-1H-benzimidazol-2-yl)chinolin-2(1H)-on; 4-amino-6-chlor-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]chinolin-2(1H)-on; 4-amino-6-chlor-3-{5-[(3S)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}chinolin-2(1H)-on; 4-amino-5,6-dichlor-3-{5-[(3S)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}chinolin-2(1H)-on; 4-amino-5,6-dichlor-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]chinolin-2(1H)-on; 4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-[(pyridin-2-ylmethyl)oxy]chinolin-2(1H)-on; 4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-[(2R,6S)-2,6-dimethylmorfolin-4-yl]chinolin-2(1H)-on; 4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-morfolin-4-ylchinolin-2(1H)-on; 4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-[(1-methylpiperidin-3-yl)oxy]chinolin-2(1H)-on; 4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-[(pyridin-2-ylmethyl)oxy]chinolin-2(1H)-on; 4-amino-3-(5-morfolin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-5-[(pyridin-4-ylmethyl)oxy]chinolin-2(1H)-on; 4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-(methyloxy)chinolin-2(1H)-on; 4-amino-3-(5-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-5-(methyloxy)chinolin-2(1H)-on; 4-amino-3-{5-[(2R,6S)-2,6-dimethylmorfolin-4-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}-5-(methyloxy)chinolin-2(1H)-on; 4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-morfolin-4-ylchinolin-2(1H)-on; 4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-[(2R,6S)-2,6-dimethylmorfolin-4-yl]-1H-on; 4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-(4-methylpiperazin-1-yl)chinolin-2(1H)-on; 4-amino-5,6-dichlor-3-(5-morfolin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)chinolin-2(1H)-on; 3-{5-[(2-morfolin-4-ylethyl)oxy]-1H-benzimidazol-2-yl}chinolin-2(1H)-on; 4-amino-3-{5-[(3-morfolin-1-ylpropyl)oxy]-1H-benzimidazol-2-yl}chinolin-2(1H)-on; 4-amino-3-[(3-morfolin-4-

ylpropyl)oxy]-1H-benzimidazol-2-yl} chinolin-2(1H)-on; 4-amino-6-fluor-3-(5-morfolin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl) chinolin-2(1H)-on; 4-amino-3-{5-[3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}-6-fluorchinolin-2(1H)-on; 4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-fluorchinolin-2(1H)-on; 4-amino-3-(6-fluor-5-morfolin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl) chinolin-2(1H)-on; 4-amino-3-{5-[(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)oxy]-1H-benzimidazol-2-yl} chinolin-2(1H)-on; 4-amino-6-fluor-3-(6-fluor-5-morfolin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl) chinolin-2(1H)-on; 4-amino-3-[6-fluor-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl] chinolin-2(1H)-on; 4-amino-3-(5-{[2-(methyloxy)ethyl]oxy}-1H-benzimidazol-2-yl)-chinolin-2(1H)-on; 4-amino-3-[4,6-difluor-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl] chinolin-2(1H)-on; 4-amino-3-{5-[3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}-5-fluorchinolin-2(1H)-on; 4-amino-5-fluor-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl] chinolin-2(1H)-on; 4-amino-5-chlor-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl] chinolin-2(1H)-on; 4-amino-3-{5-[3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]-6-fluor-1H-benzimidazol-2-yl} chinolin-2(1H)-on; 4-amino-5-chlor-3-{5-[3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]-1H-benzimidazol-1-yl]yl} chinolin-2(1H)-on; 4-amino-6-chlor-3-{5-[3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]-6-fluor-1H-benzimidazol-2-yl} chinolin-2(1H)-on; 4-amino-5-[(2R,6S)-2,6-dimethylmorfolin-4-yl]-3-(3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl) chinolin-2(1H)-on; 4-amino-3-(6-thiomorfolin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl) chinolin-2(1H)-on; 4-amino-3-[5-(4-cyklohexylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl] chinolin-2(1H)-on; 4-amino-3-{6-[3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]-1H-benzimidazol-2-yl} chinolin-2(1H)-on; 4-amino-3-[6-(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl] chinolin-2(1H)-on; 4-amino-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl] chinolin-2(1H)-on; 4-amino-6-chlor-3-(5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl) chinolin-2(1H)-on; 2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-yl)-N-methyl-N-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-benzimidazol-5-karboxamid; 4-amino-3-(5-{[4-(1-methylethyl)piperazin-1-yl]-karbonyl}-1H-benzimidazol-2-yl) chinolin-2(1H)-on; 4-amino-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-6-nitrochinolin-2(1H)-on; 4-amino-3-[5-(1,4'-bipiperidin-1'-yl)karbonyl]-1H-benzimidazol-2-yl} chinolin-2(1H)-on; 4-amino-3-{5-[(4-methylpiperazin-1-yl)karbonyl]-1H-benzimidazol-2-yl} chinolin-2(1H)-on; 4-amino-3-[5-(1-oxidithiomorfolin-4-yl)-1H-benzimidazol-2-yl] chinolin-2(1H)-on; 3-{5-[(4-acetyl piperazin-1-yl)-karbonyl]-1H-benzimidazol-2-yl}-4-aminochinolin-2(1H)-on; 4-amino-3-(5-{[(3R)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]karbonyl}-1H-benzimidazol-2-yl) chinolin-2(1H)-on; 4-amino-3-(5-{[(3S)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]karbonyl}-1H-benzimidazol-2-yl) chinolin-2(1H)-on; 4-amino-3-(5-{[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]karbonyl}-1H-benzimidazol-2-yl) chinolin-2(1H)-on; methyl 2-(4-amino-5-fluor-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-yl)-1H-benzimidazol-6-karboxylat; 4-amino-3-[5-(1,3'-bipyrrolidin-1'-yl)-1H-benzimidazol-2-yl] chinolin-2(1H)-on; 4-amino-3-[5-(pyridin-3-yloxy)-1H-benzimidazol-2-yl] chinolin-2(1H)-on; 4-amino-5,6-bis(methyloxy)-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl] chinolin-2(1H)-on; 2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-yl)-N-[2-(dimethylamino)-ethyl]-N-methyl-1H-benzimidazol-5-karboxamid; 2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-yl)-N-methyl-N-(1-methylpyrrolidin-3-yl)-1H-benzimidazol-5-karboxamid; 4-amino-3-{5-[(5-methyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl)karbonyl]-1H-benzimidazol-2-yl} chinolin-2(1H)-on; 4-amino-3-{5-[(4-cyklohexylpiperazin-1-yl)karbonyl]-1H-benzimidazol-2-yl} chinolin-2(1H)-on; 4-amino-3-{5-[(2-piperidin-1-ylethyl)amino]-1H-benzimidazol-2-yl} chinolin-2(1H)-on; ethyl 4-{[2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-yl)-1H-benzimidazol-5-yl]amino} piperidin-1-karboxylat; 4-amino-3-[5-[(5R)-5-[(methyloxy)methyl]-pyrrolidin-3-yl]amino]-1H-benzimidazol-2-yl} chinolin-2(1H)-on; 4-amino-3-{5-[(pyridin-2-ylmethyl)amino]-1H-benzimidazol-2-yl} chinolin-2(1H)-on; 4-amino-3-[5-(piperidin-3-ylamino)-1H-benzimidazol-2-yl] chinolin-2(1H)-on; 4-amino-5-fluor-3-{5-[(pyridin-2-ylmethyl)amino]-1H-benzimidazol-2-yl} chinolin-2(1H)-on; ethyl 4-{[2-(4-amino-5-fluor-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-yl)-1H-benzimidazol-5-yl]amino} piperidin-1-karboxylat; 4-amino-5-fluor-3-[5-(piperidin-3-ylamino)-1H-benzimidazol-2-yl] chinolin-2(1H)-on; 4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-bromchinolin-2(1H)-on; 4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-7-bromchinolin-2(1H)-on; 4-amino-3-(5-brom-1H-benzimidazol-2-yl) chinolin-2(1H)-on; N,N-dimethyl-2-(2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-yl)-1H-benzimidazol-5-karbox-

amid; 4-amino-3-(5-thien-2-yl-1H-benzimidazol-2-yl)chinolin-2(1H)-on; 2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-yl)-N,N-dimethyl-1H-benzimidazol-5-sulfonamid; 4-amino-6-jod-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]chinolin-2(1H)-on; 4-amino-3-(5-{2-[(dimethylamino)methyl]morfolin-4-yl}-1H-benzimidazol-2-yl)chinolin-2(1H)-on; 4-
 5 [(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-7-chlor-6-jodchinolin-2(1H)-on; 4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-nitrochinolin-2(1H)-on; 4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-methylchinolin-2(1H)-on; 4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6,7-difluorchinolin-2(1H)-on; 4-[(3S)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-
 10 (1H-benzimidazol-2-yl)-7-chlorchinolin-2(1H)-on; 4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-bromchinolin-2(1H)-on; 4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-6-karbonitril; 4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-fluorchinolin-2(1H)-on; 4-[(3S)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6,7-bis(methyloxy)-
 15 chinolin-2(1H)-on; 4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6,7-dichlorchinolin-2(1H)-on; 1-[4-[(3S)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-fluor-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-7-yl]piperidin-4-karboxamid; 4-[(3S)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-fluor-7-[(3-hydroxypropyl)-amino]chinolin-2(1H)-on; 4-[(3S)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-7-(dimethylamino)-6-fluorchinolin-2(1H)-on; 4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-fluorchinolin-2(1H)-on; 4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-(4-nitrofenyl)chinolin-2(1H)-on; 4-[(3S)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-7-{[2-(dimethylamino)ethyl]-amino}-6-fluorchinolin-2(1H)-on; 4-[(3S)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-fluor-7-(1H-imidazol-1-yl)chinolin-2(1H)-on; 4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-[4-(methyloxy)fenyl]chinolin-2(1H)-on; 4-[(3S)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-fluor-7-morfolin-4-ylchinolin-2(1H)-on; 4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-6,7-difluor-3-(3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)chinolin-2(1H)-on; 4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-(3-nitrofenyl)chinolin-2(1H)-on; 1-[4-[(3S)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-fluor-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-7-yl]-piperidin-3-karboxamid; 4-[(3S)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-methylchinolin-2(1H)-on; 6-(3-acetylfenyl)-4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)chinolin-2(1H)-on; 4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-chlorchinolin-2(1H)-on; 4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-6-fluor-3-(3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)-7-morfolin-4-ylchinolin-2(1H)-on; 4-[(3S)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-7-(cyklopropylamino)-6-fluorchinolin-2(1H)-on; N-{3-[4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-6-yl]fenyl}acetamid; 4-[(3S)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-fluor-7-(4-methylpiperazin-1-yl)chinolin-2(1H)-on; 4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-6-fluor-7-(1H-imidazol-1-yl)-3-(3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)chinolin-2(1H)-on; 4-[(3S)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-fluor-7-[(2-pyridin-2-ylethyl)-amino]chinolin-2(1H)-on; 4-[(3S)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-fluor-7-piperidin-1-ylchinolin-2(1H)-on; 6-chlor-3-(3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)chinolin-2(1H)-on; ethyl 1-[4-[(3S)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-fluor-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-7-yl]piperidin-4-karboxylat; 4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-(1-benzothien-2-yl)chinolin-2(1H)-on; 4-[(3S)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-fluor-7-pyrrolidin-1-ylchinolin-2(1H)-on; 4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)-6-[2-(trifluormethyl)fenyl]chinolin-2(1H)-on; 4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)-6-[2-(methyloxy)fenyl]chinolin-2(1H)-on; ethyl 1-[4-[(3S)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-fluor-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-7-yl]piperidin-3-karboxylat; 4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-(4-ethylfenyl)chinolin-2(1H)-on; 4-

[(3S)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-fluor-7-[(2-methylpropyl)amino]chinolin-2(1H)-on; 4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-methylchinolin-2(1H)-on; 4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-6-(2,4-dichlorfenyl)-3-(3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)chinolin-2(1H)-on; 4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-[3-(trifluormethyl)fenyl]chinolin-2(1H)-on; 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-4-(dimethylamino)chinolin-2(1H)-on; 4-hydroxy-3-(1H-imidazo[4,5-f]chinolin-2-yl)chinolin-2(1H)-on; 4-hydroxy-3-(1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)chinolin-2(1H)-on; 4-[4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-fluor-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-6-yl]benzoová kyselina; 4-[4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-fluor-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-6-yl]benzamid; N-{3-[4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-fluor-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-6-yl]fenyl}acetamid; 3-[4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-fluor-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-6-yl]benzoová kyselina; 4-[4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-7-fluor-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-6-yl]benzoová kyselina; N-{3-[4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-7-fluor-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-6-yl]fenyl}acetamid; 4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-7-chlor-6-(2-methylfenyl)chinolin-2(1H)-on; 4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-7-karbonitril; 4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-7-(methyloxy)chinolin-2(1H)-on; 4-[4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-7-yl]benzamid; 4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-fluor-7-(methyloxy)chinolin-2(1H)-on; 4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-chlor-7-(dimethylamino)chinolin-2(1H)-on; 4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-7-(dimethylamino)-6-jodchinolin-2(1H)-on; 3-[4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-7-(1H-imidazol-1-yl)-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-6-yl]benzoová kyselina; 4-[4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-2-oxo-7-piperidin-1-yl-1,2-dihydrochinolin-6-yl]benzoová kyselina; 4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-7-(methyloxy)-6-[4-(methylsulfonyl)fenyl]chinolin-2(1H)-on; 4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-8-methylchinolin-2(1H)-on; 4-[(3S)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6,7-difluorchinolin-2(1H)-on; 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-methyl-4-(piperidin-3-ylamino)chinolin-2(1H)-on; 4-[(3S)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-[2-(methyloxy)fenyl]chinolin-2(1H)-on; 4-[(3S)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-[3-(methyloxy)fenyl]chinolin-2(1H)-on; 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6,7-difluor-4-(piperidin-4-ylamino)chinolin-2(1H)-on; 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6,7-difluor-4-(pyrrolidin-3-ylamino)chinolin-2(1H)-on; 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-chlor-4-[(3-morfolin-4-ylpropyl)amino]chinolin-2(1H)-on; 6-chlor-3-(5-morfolin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-4-(piperidin-4-ylamino)chinolin-2(1H)-on; 6-chlor-3-(5-morfolin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-4-[(piperidin-2-ylmethyl)amino]chinolin-2(1H)-on; 4-[(3S)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-6-chlor-3-(5-morfolin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)chinolin-2(1H)-on; 6-chlor-3-(5-morfolin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-4-(piperidin-3-ylamino)chinolin-2(1H)-on; 6-chlor-4-[[2-(dimethylamino)ethyl]amino]-3-(5-morfolin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)chinolin-2(1H)-on; 4-[(3R)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-6-chlor-3-(5-morfolin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)chinolin-2(1H)-on; 6-chlor-3-(5-morfolin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-4-[(piperidin-3-ylmethyl)amino]chinolin-2(1H)-on; 6-chlor-3-(5-morfolin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-4-[(piperidin-4-ylmethyl)amino]chinolin-2(1H)-on; 4-[[[(1R,2R)-2-aminocyklohexyl]amino]-6-chlor-3-(5-morfolin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)chinolin-2(1H)-on; 4-[(4-aminocyklohexyl)amino]-6-chlor-3-(5-morfolin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)chinolin-2(1H)-on; 4-[[[(2S)-2-amino-3-methylbutyl]amino]-6-chlor-3-(5-morfolin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)chinolin-2(1H)-on; 4-[[4-(aminomethyl)fenyl]methyl]amino]-6-chlor-3-(5-morfolin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)chinolin-2(1H)-on; 6-chlor-3-(5-morfolin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-4-[(pyrrolidin-2-ylmethyl)amino]chinolin-2(1H)-on; 4-[[[(1R)-1-(aminomethyl)propyl]amino]-6-chlor-3-(5-morfolin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)chinolin-

2(1H)-on; 4-[[[(1S)-2-amino-1-(fenylmethyl)ethyl]amino]-6-chlor-3-(5-morfolin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)chinolin-2(1H)-on; 6-chlor-4-{[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl]-amino}-3-(5-morfolin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)chinolin-2(1H)-on; 6-chlor-3-(5-morfolin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-4-{[1-(fenylmethyl)piperidin-4-yl]amino} chinolin-2(1H)-on; 6-chlor-3-(5-morfolin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-4-[(3-morfolin-4-ylpropyl)-amino]chinolin-2(1H)-on; 6-chlor-3-(5-morfolin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-4-[(2-piperidin-1-ylethyl)amino]chinolin-2(1H)-on; 6-chlor-3-(5-morfolin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-4-[(pyridin-3-ylmethyl)amino]chinolin-2(1H)-on; 6-chlor-4-{[3-(1H-imidazol-1-yl)-propyl]amino}-3-(5-morfolin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)chinolin-2(1H)-on; 6-chlor-3-(5-morfolin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-4-[(pyridin-4-ylmethyl)amino]chinolin-2(1H)-on; 6-chlor-4-{[2-(methylamino)ethyl]amino}-3-(5-morfolin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)chinolin-2(1H)-on; 6-chlor-4-{[(2-methyl-1-piperidin-4-yl-1H-benzimidazol-5-yl)methyl]-amino}-3-(5-morfolin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)chinolin-2(1H)-on; 6-chlor-3-(5-morfolin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-4-[(2-pyrrolidin-1-ylethyl)amino]chinolin-2(1H)-on; 6-chlor-3-(5-morfolin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-4-(pyrrolidin-3-ylamino)chinolin-2(1H)-on; 4-[[[(1R,2R)-2-aminocyklohexyl]amino]-6-chlor-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]chinolin-2(1H)-on; 4-[(4-aminocyklohexyl)amino]-6-chlor-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]chinolin-2(1H)-on; 4-({[4-(aminomethyl)-fenyl]methyl}amino)-6-chlor-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]chinolin-2(1H)-on; 6-chlor-4-{[2-(methylamino)ethyl]amino}-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]chinolin-2(1H)-on; 6-chlor-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-4-{[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl]amino} chinolin-2(1H)-on; 6-chlor-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-4-{[1-(fenylmethyl)piperidin-4-yl]-amino} chinolin-2(1H)-on; 6-chlor-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-4-[(2-pyrrolidin-1-ylethyl)amino]chinolin-2(1H)-on; 6-chlor-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-4-(pyrrolidin-3-ylamino)chinolin-2(1H)-on; 6-chlor-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-4-(piperidin-4-ylamino)chinolin-2(1H)-on; 6-chlor-3-(5-morfolin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-4-[(2-piperidin-2-ylethyl)amino]chinolin-2(1H)-on; 4-[(3S)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-7-chlor-3-(5-morfolin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)chinolin-2(1H)-on; 7-chlor-3-(5-morfolin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl)-4-(piperidin-3-ylamino)chinolin-2(1H)-on; 6-chlor-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-4-[(piperidin-2-ylmethyl)amino]chinolin-2(1H)-on; 6-chlor-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-4-{[(2S)-pyrrolidin-2-ylmethyl]amino} chinolin-2(1H)-on; 6-chlor-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-4-{[(2R)-pyrrolidin-2-ylmethyl]amino} chinolin-2(1H)-on; 6-chlor-4-({[(2S)-1-ethylpyrrolidin-2-yl]methyl}-amino)-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]chinolin-2(1H)-on; 6-chlor-4-({[(2R)-1-ethylpyrrolidin-2-yl]methyl}amino)-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]chinolin-2(1H)-on; 4-[(3S)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-6-[4-(methyloxy)fenyl]chinolin-2(1H)-on; a 6-(3-aminofenyl)-4-[(3S)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylamino]-3-(1H-benzimidazol-2-yl)chinolin-2(1H)-on.

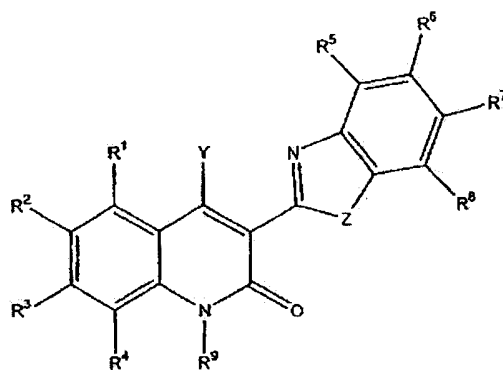
Každá z výše uvedených sloučenin vykazuje hodnotu IC_{50} menší než 10 μ M ve vztahu k VEGFR1, VEGFR2 a bFGF.

Je třeba zdůraznit, že organické sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou vykazovat jev tautomerie. Přestože chemické struktury v rámci tohoto popisu mohou představovat jen jednu z možných tautomerních forem, rozumí se, že tento vynález zahrnuje jakoukoli tautomerní formu uvedené struktury.

Vynález není omezen na výše uvedená provedení, která jsou zde uvedena pro ilustraci, ale zahrnuje všechna svá provedení, která jsou uvedena v následujících nárocích.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučenina vzorce I, tautomer této sloučeniny, farmaceuticky přijatelná sůl této sloučeniny
 5 nebo farmaceuticky přijatelná sůl uvedeného tautomeru



(I)

ve kterém

- Y je vybrána ze skupiny sestávající ze skupin $-NR^{12}R^{13}$ a dimethylaminopyrrolidinylové
 10 skupiny,

Z je skupina NR^{14} ;

- R^1 , R^2 , R^3 a R^4 mohou být stejné nebo různé a jsou nezávisle vybrány ze skupiny sestávající z H,
 15 Cl, Br, F, I, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, skupin $-OR^{15}$, skupin $-NR^{16}R^{17}$, alkylových skupin s 1 nebo 2 atomy uhlíku, fenylové skupiny, která je substituovaná nebo nesubstituovaná nesubstituovanými alkylovými skupinami s 1 nebo 2 atomy uhlíku, nesubstituovanými alkoxy skupinami s 1 nebo 2 atomy uhlíku, $-NO_2$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)NH_2$, $-NH_2$, $-NHC(O)CH_3$, trifluormethylem, Cl, F, Br, I, $-C(O)OH$ nebo $-SO_2CH_3$, heterocyklylových skupin zvolených z pyridylové, morfolinylové, piperidinylové, piperazinylové, imidazolylové, benzothienylové nebo pyrrolidinylové skupiny, které jsou nesubstituované a substituované nesubstituovanými alkylovými skupinami s 1 nebo 2 atomy uhlíku, nesubstituovanými alkoxy skupinami s 1 nebo 2 atomy uhlíku, $-NO_2$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)CH_2CH_3$, $-C(O)OCH_2CH_3$, $-C(O)NH_2$, $-NH_2$, $-NHC(O)CH_3$, trifluormethylem, Cl, F, Br, I nebo $-C(O)OH$, aminoalkylových skupin, kde alkylem je nesubstituovaná alkylová skupina s 1 nebo 2 atomy uhlíku, alkylaminoalkylových skupin, kde každým alkylem je nezávisle alkylová skupina s 1 nebo 2 atomy uhlíku, která je nesubstituovaná nebo substituovaná Cl, F, Br, I, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)_2$ nebo nesubstituovanými alkoxy skupinami s 1 nebo 2 atomy uhlíku, heterocyklylalkylových skupin, kde alkylem je nesubstituovaná alkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku a heterocyklyl je vybrán z pyridylové, morfolinylové, piperidinylové, piperazinylové, imidazolylové nebo pyrrolidinylové skupiny, které jsou nesubstituované a substituované nesubstituovanými alkylovými skupinami s 1 nebo 2 atomy uhlíku, nesubstituovanými alkoxy skupinami s 1 nebo 2 atomy uhlíku, $-NO_2$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2CH_3$, $-C(O)NH_2$, $-NH_2$, $-NHC(O)CH_3$, trifluormethylem, Cl, F, Br, I nebo $-C(O)OH$, a skupin $-C(=O)R^{18}$;

- R^5 , R^6 , R^7 a R^8 mohou být stejné nebo různé a jsou nezávisle vybrány ze skupiny sestávající z H,
 35 Cl, Br, F, I, $-NO_2$, $-OH$, skupin $-OR^{19}$, skupin $-NR^{20}R^{21}$, skupin $-S(=O)_2R^{24}$, $-CN$, amidinylových skupin, nesubstituovaných alkylových skupin s 1 nebo 2 atomy uhlíku, z heterocyklylových skupin vybraných z thienylové, oxidothiomorfolinylové, diazepanylové, morfolinylové, pyridylové, piperidinylové, bipiperidinylové, bipyrrolidinylové, piperazinylové nebo pyrrolidinylové skupiny, které jsou nesubstituované nebo substituované nesubstituovanými alkylovými skupinami s 1 až 3 atomy uhlíku, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2C(O)CH_3$, $-CH_2C(O)OH$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)OCH_3$ nebo $-C(O)OCH_2CH_3$, nesubstituovaných heterocyklylalkylových

skupin, kde alkylem je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku a heterocyklylem je tetrahydrofuranylová, pyridylová, pyrrolidinylová nebo morfolinylová skupina, a skupin $-C(=O)R^{25}$,

R^9 a R^{14} jsou oba atom vodíku,

R^{12} je atom vodíku,

R^{13} je vybrán ze skupiny sestávající z atomu vodíku, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, které jsou nesubstituované a substituované $-OH$, $-NH_2$, benzoylovou, aminomethylfenylovou skupinou, fenylových skupin, které jsou nesubstituované nebo substituované F, Cl, Br nebo I, heterocyklylových skupin zvolených z benzimidazolylové, chinuklidinylové, pyrazolylové, pyrrolidinylové nebo piperidinylové skupiny, které jsou nesubstituované nebo substituované nesubstituovanou alkylovou skupinou s 1 nebo 2 atomy uhlíku, benzoylovou skupinou, nesubstituovaných alkoxy skupin s 1 nebo 2 atomy uhlíku, heterocyklylalkylových skupin, kde alkylem je nesubstituovaná alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku a heterocyklyl je vybrán z morfolinylové, pyrrolidinylové, benzimidazolylové, imidazolylové, pyridylové, tetrahydrofuranylové nebo piperidinylové skupiny, které jsou nesubstituované a substituované nesubstituovanou alkylovou skupinou s 1 nebo 2 atomy uhlíku, piperidinylové nebo benzylové skupiny, alkylaminoalkylových skupin, kde každou alkylovou skupinou je nezávisle nesubstituovaná alkylová skupina s 1 nebo 2 atomy uhlíku a dialkylaminoalkylových skupin, kde každou alkylovou skupinou je nezávisle nesubstituovaná alkylová skupina s 1 nebo 2 atomy uhlíku,

R^{15} a R^{19} mohou být stejné nebo různé a jsou nezávisle vybrány ze skupiny sestávající z nesubstituovaných alkylových skupin s 1 nebo 2 atomy uhlíku, heterocyklylových skupin zvolených z piperidinylové, pyridylové nebo pyrrolidinylové skupiny, které jsou nesubstituované nebo substituované nesubstituovanými alkylovými skupinami s 1 nebo 2 atomy uhlíku, nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, kde alkylem je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku a heterocyklylem je tetrahydrofuranylová, pyridylová, pyrrolidinylová nebo morfolinylová skupina a alkoxyalkylových skupin, kde každým alkylem je nezávisle nesubstituovaná alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku,

R^{16} a R^{20} mohou být stejné nebo různé a jsou nezávisle vybrány ze skupiny sestávající z atomu vodíku a alkylových skupin s 1 až 6 atomy uhlíku nesubstituovaných nebo substituovaných skupinou $-OH$,

R^{17} a R^{21} mohou být stejné nebo různé a jsou nezávisle vybrány z atomu vodíku, alkylových skupin s 1 až 6 atomy uhlíku, které jsou nesubstituované nebo substituované skupinou $-OH$, heterocyklylových skupin, které jsou zvoleny z piperidinylové nebo pyrrolidinylové skupiny, které jsou nesubstituované nebo substituované nesubstituovanými alkylovými skupinami s 1 nebo 2 atomy uhlíku, $-CH_2OCH_3$ nebo $-C(O)OCH_2CH_3$, nesubstituovaných heterocyklylalkylových skupin, kde alkylem je alkylová skupina s 1 nebo 2 atomy uhlíku a heterocyklylem je pyridylová skupina, a dialkylaminoalkylových skupin, kde každým alkylem je nezávisle alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku,

R^{18} , R^{24} a R^{25} mohou být stejné nebo různé a jsou nezávisle vybrány ze skupiny sestávající z atomu vodíku, $-NH_2$, skupin $-N(alkyl)_2$, kde každým alkylem je nezávisle alkylová skupina s 1 nebo 2 atomy uhlíku, která je nesubstituovaná nebo substituovaná s $N(CH_3)_2$, skupin $-N(heterocyklyl)(alkyl)$, kde alkylem je nesubstituovaná alkylová skupina s 1 nebo 2 atomy uhlíku a heterocyklylem je pyrrolidinylová skupina, která je nesubstituovaná nebo substituovaná nesubstituovanými alkylovými skupinami s 1 nebo 2 atomy uhlíku, a heterocyklylových skupin zvolených z diazabicykloheptylové, morfolinylové nebo piperazinylové skupiny, které jsou nesubstituované nebo substituované nesubstituovanou alkylovou skupinou s 1 nebo 2 atomy uhlíku, nebo cyklohexylové skupiny.

2. Sloučenina podle nároku 1, kde Y je skupina $-NR^{12}R^{13}$.

3. Sloučenina podle nároku 1, kde R^1 je vybrána ze skupiny sestávající z atomu vodíku, heterocyklylových skupin zvolených z pyridylové, morfolinylové, piperidinylové, piperazinylové, imidazolylové, benzothienylové, pyrrolidinylové skupiny, které jsou nesubstituované nebo
 5 substituované nesubstituovanými alkylovými skupinami s 1 nebo 2 atomy uhlíku, nesubstituovanými alkoxy skupinami s 1 nebo 2 atomy uhlíku, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$, trifluormethylem, Cl, F, Br, I nebo $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$.
- 10 4. Sloučenina podle nároku 1, kde R^2 je vybrána ze skupiny sestávající z H, F, Cl, NO_2 a heterocyklylových skupin, zvolených z pyridylové, morfolinylové, piperidinylové, piperazinylové, imidazolylové, benzothienylové, pyrrolidinylové skupiny, které jsou nesubstituované a substituované nesubstituovanými alkylovými skupinami s 1 nebo 2 atomy uhlíku, nesubstituovanými alkoxy skupinami s 1 nebo 2 atomy uhlíku, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, trifluormethylem, Cl, F, Br, I nebo $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$.
- 15 5. Sloučenina podle nároku 1, kde R^6 nebo R^7 je nesubstituovaná alkylová skupina s 1 nebo 2 atomy uhlíku.
- 20 6. Sloučenina podle nároku 1, kde R^6 nebo R^7 je skupina $-\text{OR}^{19}$ a R^{19} je nesubstituovaná alkylová skupina s 1 nebo 2 atomy uhlíku, heterocyklylová skupina vybraná z piperidinylové, pyridylové nebo pyrrolidinylové skupiny, která je nesubstituovaná nebo substituovaná nesubstituovanými alkylovými skupinami s 1 nebo 2 atomy uhlíku, nesubstituovaná heterocyklylalkylová skupina, kde alkylem je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku a heterocykylem je tetrahydrofuranylová, pyridylová, pyrrolidinylová nebo morfolinylová skupina.
- 25 7. Farmaceutický prostředek, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje sloučeninu podle nároku 1 v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem.
- 30 8. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 1, pro použití jako farmaceutický prostředek působící jako inhibitor receptorové tyrozinkinázy vaskulárního endoteliálního růstového faktoru.

35

Seznam sekvencí

- <110> CHIRON CORPORATION
 RENHOWE, PAUL A.
 40 MACHAJEWSKI, TIMOTHY D.
 SCHAFER, CYNTHIA M.
 TAYLOR, CLARKE
 MCCREA, WILLIAM R. JR
 MCBRIDE, CHRISTOPHER
 45 JAZAN, ELISA
- <120> Chinolinonové deriváty
- <130> 072121/0142
- 50 <140> PCT/US01/42131
 <141> 2001-09-11
- <150> 60/232,159
 55 <151> 2000-09-11

<160> 2

<170> PatentIn Ver. 2.1

5

<210> 1

<211> 15

<212> PRT

<213> Umělá sekvence

10

<220>

<223> Popis umělé sekvence: syntetický peptid

<220>

15

<223> C-terminální, amidováno

<400> 1

Gly Gly Gly Gly Gln Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Val Leu Pro Ile
1 5 10 15

20

<210> 2

<211> 6

<212> PRT

<213> Umělá sekvence

25

<220>

<223> Popis umělé sekvence: syntetická 6X
His tag

30

<400> 2

His His His His His His
1 5

35

Konec dokumentu
