

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) BG

(11) 107376 A

7(51) C 07 D 403/12

C 07 D 409/12

C 07 D 413/12

A 61 K 31/505

A 61 P 35/00

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 107376

(22) Заявено на 11.12.2002

(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 00401842 (32) 28.06.2000 (33) EP

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 9 на 30.09.2003

(45) Отпечатано на

(46) Публикувано в бюлетин №
на

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):

ASTRAZENECA AB

SOEDERTAELJE (SE)

(72) Изобретател(и):

Andrew Austen Mortlock

Cheshire (GB)

Frederic Jung

Reims Cedex (FR)

(74) Представител по индустриална
собственост:

Георги Цветанов Перев, 1124 София,
ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на PCT заявка:

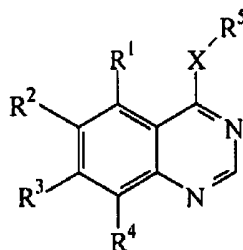
PCT/SE01/01450, 21.06.2001

(87) № и дата на PCT публикация:

WO02/00649, 03.01.2002

(54) ЗАМЕСТЕНИ ХИНАЗОЛИНОВИ ПРОИЗВОДНИ И ТЯХНОТО ИЗПОЛЗВАНЕ КАТО ИНХИБИТОРИ

(57) Изобретението се отнася до използване на съединение с формула



или негова сол, естер или амид. Във формулата X е O, или S, S(O) или S(O)₂; или NR⁶, като R⁶ е водород или C₁₋₆ алкил; R⁵ е евентуално заместен 5-членен хетероароматен пръстен, R¹, R², R³, R⁴ са независимо избрани от редицата специфицирани групи, при получаването на лекарство за използване при инхибиране на аурогa2 киназа. Изобретението се отнася и до нови заместени хиназолинови производни и до фармацевтични състави, които ги съдържат.

16 претенции

BG 107376 A

11.10.00

108 386

2375/02-GP

ЗАМЕСТЕНИ ХИНАЗОЛИНОВИ ПРОИЗВОДНИ И ТЯХНОТО ИЗПОЛЗВАНЕ КАТО ИНХИБИТОРИ

Област на техниката

Настоящото изобретение се отнася до някои хиназолинови производни за използване при лечението на някои болести, по-специално на пролиферативна болест, такава като рак и при получаването на лекарства за използване при лечение на пролиферативна болест, до нови хиназолинови съединения и до методи за тяхното получаване, както и до фармацевтични състави, които ги съдържат като активни компоненти.

Предшестващо състояние на техниката

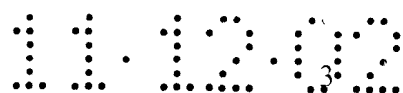
Ракът (както и други хиперпролиферативни болести) се характеризира с неконтролирана клетъчна пролиферация. Тази загуба на нормална регулация на клетъчната пролиферация изглежда често се появява като резултат от генетично увреждане на пътищата на клетъчен обмен, които контролират протичането на клетъчния цикъл.

В еукариотите клетъчният цикъл е до голяма степен контролиран от подредена каскада от протеинова фосфорилация. Понастоящем са идентифицирани някои фамилии протеинкинази, които играят критична роля в тази каскада. Активността на много

от тези кинази в туморите при хора е увеличена в сравнение с нормалната тъкан. Това може да се дължи или на увеличени нива на експресия на протеина (например в резултат на генна амплификация) или на промени в експресията на съактиватори или инхибиращи протеини.

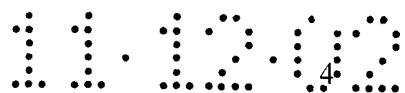
Първите идентифицирани и най-много изследвани от тези регулатори на клетъчния цикъл са циклинзависимите кинази (или CDK). Активността на специфични циклинзависими кинази в специфични моменти е важна както за иницирането, така и за координираното протичане на клетъчния цикъл. Така например протеинът CDK4 се явява контролиращ навлизането в клетъчния цикъл (преходът G0-G1-S) посредством фосфорилиране на ретинобластомния генен продукт pRb. Последният стимулира освобождаването на транскрипционния фактор E2F от pRb, който впоследствие действа за увеличаване на транскрипцията на гени, необходими за навлизането във фаза S. Каталитичната активност на CDK4 се стимулира чрез свързване към партниращия протеин, Cyclin D. Една от първите демонстрации на директна връзка между рака и клетъчния цикъл е направеното наблюдение, че в редица тумори при хора генът Cyclin D1 е амплифициран и нивата на протеина Cyclin D нарастват (а следователно нараства и активността на CDK4) (разгледано в Sherr, 1996, *Science* 274: 1672-1677; Pines, 1995, *Seminars in Cancer Biology* 6: 63-72). Други изследвания (Loda et al., 1997, *Nature Medicine* 3(2): 231-234; Gemma et al., 1996, *International Journal of Cancer* 68(5): 605-11; Elledge et al. 1996, *Trends in Cell Biology* 6: 388-392) показват, че отрицателните регулатори на функцията на CDK са често с понижена регулация в човешките тумори или са изтрити и това отново води до неподходящо активиране на тези кинази.

Напоследък са идентифицирани протеинкинази, които са структурно различни от фамилията CDK и играят критична роля в



регулацията на клетъчния цикъл и които също така изглеждат важни за онкогенезата. Те включват новите идентифицирани човешки хомолози на белтъците на *Drosophila aurora* и *S.cerevisiae* Ipl1. *Drosophila aurora* и *S.cerevisiae* Ipl1, които са силно хомоложни на ниво аминокиселинна последователност, кодират серин/треонин протеинкинази. Известно е, че и ауога, и Ipl1 участват в контрола на прехода от фаза G2 на клетъчния цикъл през митоза, центрозомно действие, образуване на митотично вретено и подходящо разделяне/сегрегация на хромозоми в дъщерни клетки. Двата човешки хомолога на тези гени, наречени ауога1 и ауога2, кодират регулиращите клетъчния цикъл протеинкинази. Те показват пикова експресия и киназна активност на границата G2/M (ауога2) и в самата митоза (ауога1). Някои наблюдения включват участието на човешките ауога протеини, и по-специално на ауога2 при рак. Генът ауога2 се картира към хромозомна 20q13 - област, която често се амплифицира в човешките тумори, в това число тумори на гърдата и на дебелото черво. Ауога2 може да е главният таргетен ген на този ампликон, тъй като в начални колоректални човешки злокачествени тумори ДНК на ауога2 е амплифицирана, а мРНК на ауога2 е свръхекспресирана с повече от 50%. В тези тумори нивата на протеина ауога2 изглежда са силно повишени в сравнение със съседната нормална тъкан. Освен това трансфекцията на фибробласти на гризачи с човешка ауога2 води до трансформация, притежаваща способността да се разраства в мек агар и да образува тумори в голи мишки (Bischoff et al., 1998, The EMBO Journal. 17(11): 3052-3065). Друга работа (Zhou et al., 1998, Nature Genetics. 20(2): 189-93) показва, че изкуствена свръхекспресия на ауога2 води до повишение на броя на центрозомите и нарастване на неконтролираното изменение на броя на хромозомите.

Важно е, че беше показано също, че елиминирането на експресията и действието на ауога2 чрез десинсибилизиращо



олигонуклеотидно третиране на човешки туморни клетъчни линии (WO 97/22702 и WO 99/37788) води до задържане на клетъчния цикъл на фаза G2 от цикъла и оказва антипролиферативен ефект в тези туморни клетъчни линии. Това показва, че инхибирането на функцията на *auroa2* ще има антипролиферативен ефект, който може да бъде полезен за лечението на тумори при хора, както и на други хиперпролиферативни болести.

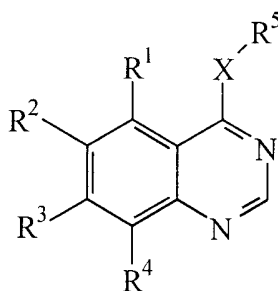
Досега са предлагани редица хиназолинови производни за приложение при инхибиране на различни кинази. Примери за такива предложения се съдържат в WO 92/20642 и EP-B-584222, които се отнасят до бициклени съединения, които инхибират рецепторна тирозинкиназа на епидермалния растежен фактор (EGF) и на произхождащия от тромбоцити растежен фактор (PDGF), в WO 95/15758, който описва използването на двупръстенни системи за селективното инхибиране на CSF-1R тирозинкиназна активност, и в WO 99/09016, WO 97/03069 и US 570158, които описват в друг контекст използването на някои хиназолинови съединения като инхибитори на тирозинкиназа.

Заявителите откриха серия съединения, които инхибират действието на *auroa2* киназа и които по този начин са от полза при лечението пролиферативна болест като рак, по-специално при такива болести като рак на колоректума и гърдата, за които е известно, че *auroa2* киназата е активна.

Техническа същност на изобретението

Настоящото изобретение предоставя приложението на съединение с формула (I)

11.12.02



(I)

или негова сол, естер или амид,

където X е O, или S, S(O) или S(O)₂; или NR⁶, където R⁶ е водород или C₁₋₆алкил;

R⁵ е евентуално заместен 5-членен хетероароматен пръстен,

R¹, R², R³, R⁴ са независимо избрани от хало, циано, нитро, трифлуорометил, C₁₋₃алкил, -NR⁷R⁸ (където R⁷ и R⁸, които могат да бъдат еднакви или различни, поотделно представляват водород или C₁₋₃алкил), или -X¹R⁹ (където X¹ представлява директна връзка, -O-, -CH₂-, -OCO-, карбонил, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR¹⁰CO-, -CONR¹¹-, -SO₂NR¹²-, -NR¹³SO₂- или -NR¹⁴- (където R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ и R¹⁴ поотделно независимо представляват водород, C₁₋₃алкил или C₁₋₃алкоксиC₂₋₃алкил), и R⁹ е избран от една от следните групи:

1) водород или C₁₋₅алкил, който може да бъде незаместен или да бъде заместен с една или повече групи, избрани от хидрокси, флуоро или amino,

2) C₁₋₅алкилX²COR¹⁵ (където X² представлява -O- или -NR¹⁶- и където R¹⁵ представлява водород, C₁₋₃алкил или C₁₋₃алкоксиC₂₋₃алкил и R¹⁶ представлява C₁₋₃алкил, -NR¹⁷R¹⁸ или -OR¹⁹ (където R¹⁷, R¹⁸ и R¹⁹, които могат да бъдат еднакви или различни, поотделно

представляват водород, C₁₋₃алкил или C₁₋₃алкоксиC₂₋₃алкил));

3) C₁₋₅алкилX³R²⁰ (където X³ представлява -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -OCO-, -NR²¹CO-, -CONR²²-, -SO₂NR²³-, -NR²⁴SO₂- или -NR²⁵- (където R²¹, R²², R²³, R²⁴ и R²⁵ поотделно независимо представляват водород, C₁₋₃алкил или C₁₋₃алкоксиC₂₋₃алкил) и R²⁰ представлява водород, C₁₋₃алкил, циклопентил, циклохексил или 5-6-членна наситена хетероциклена група с 1-2 хетероатома, избрани независимо от O, S и N, която C₁₋₃алкилова група може да носи 1 или 2 заместителя, избрани от оксо, хидрокси, халогено и C₁₋₄алкокси, и която циклична група може да носи 1 или 2 заместителя, избрани от оксо, хидрокси, халогено, C₁₋₄алкил, C₁₋₄хидроксиалкил и C₁₋₄алкокси);

4) C₁₋₅алкилX⁴C₁₋₅алкилX⁵R²⁶ (където X⁴ и X⁵, които могат да бъдат еднакви или различни, са поотделно -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR²⁷CO-, -CONR²⁸-, -SO₂NR²⁹-, -NR³⁰SO₂- или -NR³¹- (където R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰ и R³¹ поотделно независимо представляват водород, C₁₋₃алкил или C₁₋₃алкоксиC₂₋₃алкил) и R²⁶ представлява водород или C₁₋₃алкил);

5) R³² (където R³² е 5-6-членна наситена хетероциклена група (свързана през въглерод или азот) с 1-2 хетероатома, избрани независимо от O, S и N, която хетероциклена група може да носи 1 или 2 заместителя, избрани от оксо, хидрокси, халогено, C₁₋₄алкил, C₁₋₄- хидроксиалкил, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алкоксиC₁₋₄алкил и C₁₋₄алкил-сулфонилC₁₋₄алкил);

6) C₁₋₅алкилR³² (където R³² е според дефинираното по-горе);

7) C₇₋₅алкенилR³² (където R³² е според дефинираното по-горе);

8) C₂₋₅алкинилR³² (където R³² е според дефинираното по-горе);

9) R^{33} (където R^{33} представлява пиридонова група, фенилова група или 5-6-членна ароматна хетероциклена група (свързана през въглерод или азот) с 1-3 хетероатома избрани от O, N и S, която пиридонова, фенилова или ароматна хетероциклена група може да носи до 5 заместителя при наличния въглероден атом, избрани от хидроксид, халогено, амина, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} хидроксиалкил, C_{1-4} аминоалкил, C_{1-4} алкиламино, C_{1-4} хидроксиалкокси, карбокси, трифлуорометил, циано, $-CONR^{34}R^{35}$ и $-NR^{36}COR^{37}$ (където R^{34} , R^{35} , R^{36} и R^{37} , които могат да бъдат еднакви или различни, поотделно представляват водород, C_{1-4} алкил или C_{1-3} алкокси- C_{2-3} алкил));

10) C_{1-5} алкил R^{33} (където R^{33} е според дефинираното по-горе);

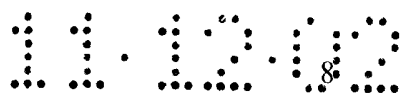
11) C_{2-5} алкенил R^{33} (където R^{33} е според дефинираното по-горе);

12) C_{2-5} алкинил R^{33} (където R^{33} е според дефинираното по-горе);

13) C_{1-5} алкил X^6R^{33} (където X^6 представлява $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^{38}CO-$, $-CONR^{39}-$, $-SO_2NR^{40}-$, $-NR^{41}SO_2-$ или $-NR^{42}-$ (където R^{38} , R^{39} , R^{40} , R^{41} и R^{42} поотделно независимо представляват водород, C_{1-3} алкил или C_{1-3} алкокси- C_{2-3} алкил) и R^{33} е според дефинираното по-горе);

14) C_{2-5} алкенил X^7R^{33} (където X^7 представлява $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^{43}CO-$, $-CONR^{44}-$, $-SO_2NR^{45}-$, $-NR^{46}SO_2-$ или $-NR^{47}-$ (където R^{43} , R^{44} , R^{45} , R^{46} и R^{47} поотделно независимо представляват водород, C_{1-3} алкил или C_{1-3} алкокси- C_{2-3} алкил) и R^{33} е според дефинираното по-горе);

15) C_{2-5} алкинил X^8R^{33} (където X^8 представлява $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^{48}CO-$, $-CONR^{49}-$, $-SO_2NR^{50}-$, $-NR^{51}SO_2-$ или $-NR^{52}-$ (където R^{48} , R^{49} , R^{50} , R^{51} и R^{52} поотделно независимо представляват водород, C_{1-3} алкил



или C_{1-3} алкокси C_{2-3} алкил) и R^{33} е според дефинираното по-горе);

16) C_{1-3} алкил X^9C_{1-3} алкил R^{33} (където X^9 представлява -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁵³CO-, -CONR⁵⁴-, -SO₂NR⁵⁵-, -NR⁵⁶SO₂- или -NR⁵⁷- (където R^{53} , R^{54} , R^{55} , R^{56} и R^{57} поотделно независимо представляват водород, C_{1-3} алкил или C_{1-3} алкокси C_{2-3} алкил) и R^{33} е според дефинираното по-горе); и

17) C_{1-3} алкил X^9C_{1-3} алкил R^{32} (където X^9 и R^{28} са според дефинираното по-горе):

при получаването на лекарство за използване при инхибиране на аурога2 киназа. По-специално такива лекарства са полезни при лечение на пролиферативна болест, такава като рак, и по-специално видове рак, където аурога 2 е свръхрегулирана, като рак на колона и гърдата.

В настоящата спецификация терминът "алкил", когато е използван самостоятелно или като наставка включва правоверижни или разклонени структури. Ако не е указано друго, тези групи могат да съдържат до 10, за предпочитане до 6 и повече предпочитано до 4 въглеродни атома. Аналогично, термините "алкенил" и "алкинил" се отнасят до ненаситени прави или разклонени структури, съдържащи например от 2 до 10, за предпочитане от 2 до 6 въглеродни атома. Циклични групи като циклоалкил, циклоалкенил и циклоалкинил са подобни по природа, но притежават най-малко 3 въглеродни атома. Термини като "алкокси" включват алкилови групи, както е прието в практиката.

Терминът "хало" включва флуоро, хлоро, бром и йодо. Цитирането на арилови групи включва ароматни карбоциклени групи като фенил и нафтил. Терминът "хетероцикл" включва ароматни или неароматни пръстени, съдържащи например от 4 до

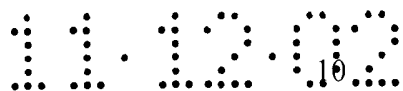
20, най-подходящо от 5 до 8 пръстенни атома, поне един от които е хетероатом като кислород, сяра или азот. Примерите за такива групи включват фурил, тиенил, пиролил, пиролидинил, имидазолил, триазолил, тиазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, пиразолил, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, хинолинил, изохинолинил, хиноксалинил, бензотиазолил, бензоксазолил, бензотиенил или бензофурил.

"Хетероарил" се отнася до тези групи, описани по-горе, които имат ароматен характер. Терминът "аралкил" се отнася до арил-заместени алкилови групи като бензил.

Другите изрази, използвани в спецификацията, включват "хидрокарбил", който се отнася до всяка структура, съдържаща въглеродни и водородни атоми. Тя може да бъде например алкил, алкенил, алкинил, арил, хетероциклил, алкокси, аралкил, циклоалкил, циклоалкенил или циклоалкинил.

Терминът "функционална група" се отнася до реактивни заместители като нитро, циано, хало, оксо, $=CR^{78}R^{79}$, $C(O)_xR^{77}$, OR^{77} , $S(O)_yR^{77}$, $NR^{78}R^{79}$, $C(O)NR^{78}R^{79}$, $OC(O)NR^{78}R^{79}$, $=NOR^{77}$, $-NR^{77}C(O)_xR^{78}$, $-NR^{77}CONR^{78}R^{79}$, $-N=CR^{78}R^{79}$, $S(O)_yNR^{78}R^{79}$ или $-NR^{77}S(O)_yR^{78}$, където R^{77} , R^{78} и R^{79} са независимо избрани от водород или евентуално заместен хидрокарбил или R^{78} и R^{79} заедно образуват евентуално заместен пръстен, който евентуално съдържа допълнителни хетероатоми като $S(O)_y$, кислород и азот, като x е цяло число със стойност 1 или 2, а y е 0 или цяло число със стойност 1 -3.

Подходящите евентуални заместители за хидрокарбиловите групи R^{77} , R^{78} и R^{79} включват хало, перхалоалкил като трифлуорометил, меркапто, хидрокси, карбокси, алкокси, арил, хетероарил, хетероарилокси, алкенилокси, алкинилокси,



алкоксиалкокси, арилокси (където ариловата група може да бъде заместена с хало, нитро или хидроксид), циано, нитро, amino, моно- или ди-алкил amino, оксимино или $S(O)_y$, където y е според дефинираното по-горе.

За предпочитане R^4 е водород.

Подходящо за случая, R^1 е водород или група, както е определена по-долу за R^2 или R^3 . Най-често R^1 е водород.

В едно предпочитано изпълнение най-малко една от групите R^1 , R^2 или R^3 , за предпочитане R^3 , съдържа верига от най-малко 3 и за предпочитане най-малко 4, евентуално заместени въглеродни атома или хетероатома като кислород, азот или сяра. Най-предпочитано веригата е заместена с полярна група, която подпомага разтварянето.

Подходящо за случая, R^3 е група X^1R^9 . За предпочитане в този случай X^1 е кислород и R^9 е избран от дадените по-горе групи за формула (1) или (10). Специални групи R^9 са тези от горната група (1), особено алкил, като метил или халозаместен алкил, или тези от горната група (10). В едно предпочитано изпълнение най-малко единият от R^2 или R^3 е група $-OC_{1-5}алкилR^{33}$ и R^{33} е хетероциклен пръстен като N-свързан морфолинов пръстен като 3-морфолинопропокси.

Подходящо за случая, R^2 е избран от, хало, циано, нитро, трифлуорометил, $C_{1-3}алкил$, $-NR^9R^{10}$ (където R^9 и R^{10} , които могат да бъдат еднакви или различни, поотделно представляват водород или $C_{1-3}алкил$) или група $-X^1R^{11}$. Предпочитаните примери за групата $-X^1R^{11}$ за R^2 включват изброените по-горе във връзка с R^3 .



Други примери за R^2 и R^3 включват метокси или 3,3,3-трифлуороетокси.

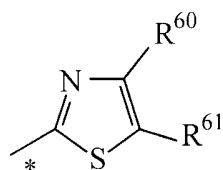
За предпочитане X е NH или O и най-предпочитано е NH.

Примери за 5-членни ароматни пръстени R^5 включват пръстени, съдържащи един или повече хетероатома избрани от сяра, кислород и азот. Такива пръстени включва пирол, пиазол, пиазолон, имидазол, оксазол, фуран, тетразол, триазол, тиазол, тиофен или тиадиазол, всеки от които може евентуално да бъде заместен. По-специално R^5 включва най-малко един азотен или серен хетероатом. Предпочитаните пръстени за R^5 включват пирол, пиазол, имидазол, триазол, тиазол, тиофен или тиадиазол.

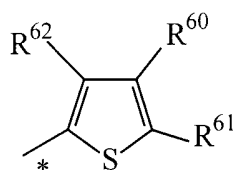
В едно специално изпълнение R^5 е сярасъдържащ пръстен. Подходящо за случая, R^5 е евентуално заместен тиазол, евентуално заместен тиофен или евентуално заместен тиадиазол и за предпочитане евентуално заместен тиазол или евентуално заместен тиофен.

Повече предпочитано R^5 е заместена тиазолова или заместена тиофенова група.

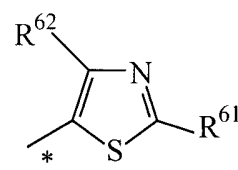
По-специално R^5 е група с формула (a), (b), (c) или (d), за предпочитане (a) или (b):



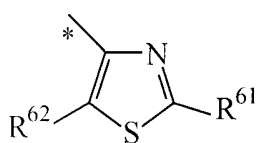
(a)



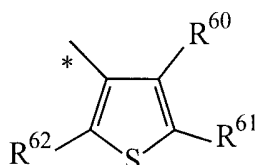
(b)



(c)



(d)

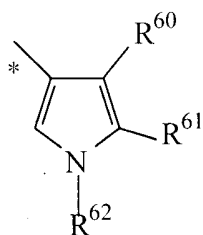


(e)

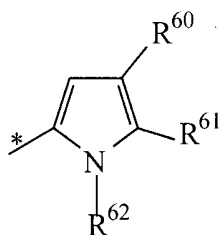
където R^{60} , R^{61} и R^{62} са независимо избрани от водород или заместваща група и * означава мястото на закрепване към групата X във формула (I). По-специално единият от R^{60} , R^{61} или R^{62} е заместваща група, а другите са или водород или нисш заместител като C_{1-3} алкил, например метил. Подходящо за случая, R^{62} е водород. За предпочитане R^{61} е различен от водород.

Алтернативно, R^5 е евентуално заместен азотсъдържащ пръстен като група с формула (f), (g), (h), (i) или (j):

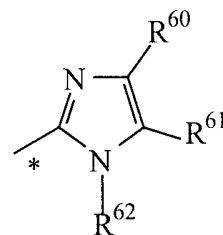
11.12.02



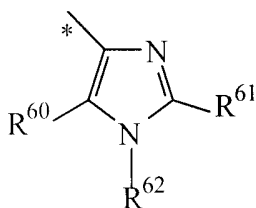
(f)



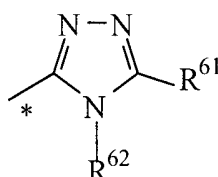
(g)



(h)



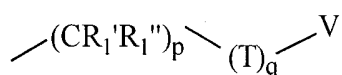
(i)



(j)

Подходящите заместители за групите R^5 включват евентуално замесен хидрокарбил, евентуално замесен хетероцикл или функционална група според дефинираното по-горе.

По-специално, R^{60} , R^{61} или R^{62} е група с подформула (k)



(k)

където p и q са независимо 0 или 1 и където R_1' и R_1'' са независимо водород, хидрокси, евентуално замесен алкил, евентуално замесен циклоалкил, халоген, циано, евентуално замесен алкил, евентуално замесен алкенил. Евентуално заместеният алкил или алкинил може да бъде замесен с хало, нитро, циано, хидрокси, трифлуорометил, amino, карбокси, карбамоил, меркапто, сулфамоил, C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} циклоалкенил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алканоил, C_{1-4} алканоилокси, $N-(C_{1-4}\text{алкил})$, $N-(C_{1-4}\text{алкил})_2$, C_{1-4}



алканоиламино, $(C_{1-4}\text{алканоил})_2\text{амино}$, $N-(C_{1-4}\text{алкил})\text{карбамоил}$, $N,N-(C_{1-4})_2\text{карбамоил}$, $C_{1-4}S$, $C_{1-4}S(O)$, $(C_{1-4}\text{алкил})S(O)_2$, $(C_{1-4})\text{-алкоксикарбонил}$, $N-(C_{1-4}\text{алкил})\text{сулфамойл}$, $N,N-(C_{1-4}\text{ алкил})\text{-сулфамойл}$, $C_{1-4}\text{алкилсулфониламино}$ или хетероциклил. R е за предпочитане $C_{1-4}\text{алкил}$, $C_{2-4}\text{алкенил}$ или $C_{2-4}\text{алкинил}$ и R_1' може да образува с R_1'' 3- до 6-членен пръстен.

T е $C=O$, SO_n , $C(=NOR)CO$, $C(O)C(O)$, $C=NCN$, $CV=NO$ или където $n = 0, 1$ или 2 и V е независимо R^{63} или $N(R^{63})R^{64}$, където R^{63} и R^{64} са независимо избрани от водород, евентуално заместен хидрокарбил или евентуално заместен хетероциклил, или R^{63} и R^{64} заедно с азотния атом, към който са прикачени, образуват евентуално заместен хетероциклен пръстен.

Примерите за групи за R^{63} и R^{64} включват групата $-(CH_2)_qR^{70}$, където q и R^{70} са според дефинираното по-долу във връзка с формула (II).

Подходящо за случая, единият от R^{63} и R^{64} е водород или метил, етил или пропил, евентуално заместен с хидрокси, и за предпочитане единият от R^{63} и R^{64} е водород. В този случай другият е уместно да бъде по-висш заместител, например с най-малко 4 въглеродни или хетероатома, и е евентуално заместен хидрокарбил или евентуално заместен хетероциклил. По-специално евентуално заместени хидрокарбиловите групи за R^{63} или R^{64} включват алкил, циклоалкил, алкенил или арил, всеки от които е евентуално заместен с функционална група според дефинираното по-горе, или в случая на арилови групи - с алкилова група, а в случая на алкилова група - с арилова или хетероциклена група, всяка от които може от своя страна да бъде евентуално заместена с алкил или с

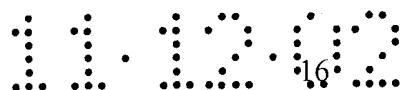
функционална група. Примерите за евентуално заместени арилови групи R^{63} или R^{64} включват фенил, евентуално заместен с една или повече групи, избрани от C_{1-6} алкилова група като метил или етил, (всяка от които може евентуално да бъде заместена с функционална група като хидроксид), или функционална група според дефинираното по-горе (като хало, например флуоро, хлоро или бром, хидроксид, алкоксид като метоксид, трифлуорометил, нитро, циано, трифлуорометоксид, $CONH_2$, $C(O)CH_3$, аминоксид или диметил-амино).

Когато R^{63} или R^{64} е евентуално заместена алкилова група, уместно е тя да бъде C_{1-6} алкилова група, евентуално заместена с една или повече функционални групи (като циано, хидроксид, алкоксид, по-специално метоксид, COO алкил като $COOCH_3$) или арил, евентуално заместен с функционална група според дефинираното по-горе (по-точно във връзка със самия R^{63} или R^{64}), или евентуално заместена хетероциклена група като N -метилпирол.

Когато R^{63} или R^{64} е евентуално заместен циклоалкил, подходящо е той да бъде циклохексил, евентуално заместен с функционална група като хидроксид.

Когато R^{63} или R^{64} е евентуално заместен алкенил, подходящо е той да бъде проп-2-енил.

Когато R^{63} или R^{64} е евентуално заместен хетероциклил, или R^{63} и R^{64} заедно образуват хетероциклена група, тя може да бъде ароматна или неароматна и включва, по-специално, пиперидин, пиперазин, морфолин, пиролидин или пиридин, всеки от които може евентуално да бъде заместен с функционална група като хидроксид, алкоксид като метоксид, или алкил като метил, всеки от които може от своя страна да бъде заместен например с хидроксид



група.

Алтернативно най-малко единият от R^{60} , R^{61} или R^{62} е функционална група и по-специално, единият от R^{60} , R^{61} или R^{62} е функционална група с формула $(CR_2)_pC(O)_xR^{77}$, където R , p , x и R^{77} са според дефинираното по-горе и по-специално, x е 2 и R^{77} е водород или алкил като метил.

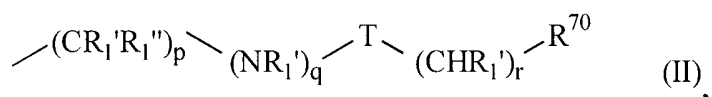
Алтернативно, R^5 е заместен с една или повече групи, избрани от нитро, хало, C_{1-6} алкил, евентуално заместен C_{1-6} алкокси, C_{1-4} алкоксиметил, ди(C_{1-4} алкокси)метил, C_{1-6} алканоил, трифлуорометил, циано, amino, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, фенилова група, бензилова група или 5-6-членна хетероциклена група с 1-3 хетероатома, избрани независимо от O, S и N, която хетероциклена група може да бъде ароматна или неароматна и може да бъде наситена (свързана чрез пръстенен въглероден или азотен атом) или ненаситена (свързана чрез пръстенен въглероден атом) и която фенилова, бензилова или хетероциклена група може да носи при един или повече пръстенни въглеродни атоми до 5 заместителя, избрани от хидрокси, халогено, C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алканоилокси, трифлуорометил, циано, amino, нитро, C_{2-4} алканоил, C_{1-4} алканоиламино, C_{1-4} алкоксикарбонил, C_{1-4} алкилсулфанил, C_{1-4} алкилсулфинил, C_{1-4} алкилсулфонил, карбамоил, N- C_{1-4} алкилкарбамоил, N,N-ди(C_{1-4} алкил)карбамоил, аминосулфонил, N- C_{1-4} алкиламиносулфонил, N,N-ди(C_{1-4} алкил)аминосулфонил, C_{1-4} алкилсулфонамино, и наситена хетероциклена група, избрана от морфолин, тиоморфолино, пиролидинил, пиперазинил, пиперидинил, имидазолидинил и пиразолидинил, която наситена хетероциклена група може да носи 1 или 2 заместителя, избрани от



оксо, хидрокси, халогено, C₁₋₃алкил, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃алканоилокси, трифлуорометил, циано, amino, нитро и C₁₋₄алкоксикарбонил.

Подходящо за случая, R⁵ е заместен с най-малко една група, която има най-малко 4 атома, които могат да бъдат въглеродни или хетероатоми, образуващи верига. По-специален пример за такъв заместител е евентуално заместен алкокси или алкоксиметил. Подходящите заместители за алкокси групата включват изброените по-горе във връзка с R⁷⁷, R⁷⁸ и R⁷⁹.

Допълнително предпочитана заместваща група за R⁵ е група с подформула (II)



където p и q са независимо 0 или 1 и r е 0, 1, 2, 3 или 4 и R₁', R₁'' и T са според дефинираното по-горе;

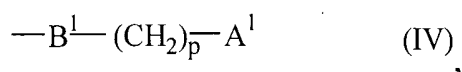
R⁷⁰ е водород, хидрокси (освен когато q е 0), C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкокси, amino, N-C₁₋₆алкиламино, N,N-(C₁₋₆алкил)₂амино, хидрокси-C₂₋₆алкокси, C₁₋₆алкоксиC₂₋₆алкокси, aminoC₂₋₆алкокси, N-C₁₋₆алкиламиноC₂₋₆алкокси, N,N-(C₁₋₆алкил)₂аминоC₂₋₆алкокси или C₃₋₇циклоалкил,

или R⁷⁰ е с формула (III):

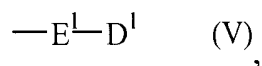


където J е арил, хетероарил или хетероциклил и K е връзка, окси, имино, N-(C₁₋₆алкил)имино, оксиC₁₋₆алкилен, иминоC₁₋₆алкилен, N-(C₁₋₆алкил)иминоC₁₋₆алкилен, -NHC(O)-, -SO₂NH-, -NH-SO₂- или -NHC(O)-C₁₋₆алкилен-,

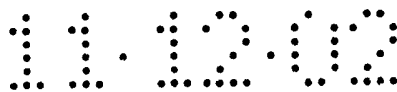
като всяка арилова, хетероарилова или хетероциклилова група в групата R^{70} може евентуално да бъде заместена с една или повече групи, избрани от хидроксид, хало, трифлуорометил, циано, меркапто, нитро, amino, карбокси, карбамоил, формил, сулфамойл, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{1-6} алкокси, $-O-(C_{1-3}алкил)-O-$, $C_{1-6}алкилS(O)_n$ (където n е 0-2), $N-C_{1-6}алкиламино$, $N,N-(C_{1-6}алкил)_2амино$, $C_{1-6}алкоксикарбонил$, $N-C_{1-6}алкилкарбамоил$, $N,N-(C_{1-6}алкил)_2карбамоил$, $C_{2-6}алканоил$, C_{1-6} алканоилокси, $C_{1-6}алканоиламино$, $N-C_{1-6}алкилсулфамойл$, $N,N-(C_{1-6}алкил)_2сулфамойл$, $C_{1-6}алкилсулфониламино$ и $C_{1-6}алкилсулфонил-N-(C_{1-6}алкил)амино$, или всяка арилова, хетероарилова или хетероциклилова група в групата R^{70} може евентуално да бъде заместена с една или повече групи с формула (IV):



където A^1 е хало, хидроксид, C_{1-6} алкокси, циано, amino, $N-C_{1-6}алкиламино$, $N,N-(C_{1-6}алкил)_2амино$, карбокси, $C_{1-6}алкоксикарбонил$, карбамоил, $N-C_{1-6}алкилкарбамоил$ или $N,N-(C_{1-6}алкил)_2карбамоил$, p е 1 - 6 и V^1 е връзка, оксид, имино, $N-(C_{1-6}алкил)имино$ или $-NHC(O)-$ при условие, че p е 2 или повече, освен ако V^1 е връзка или $-NHC(O)-$; или всяка арилова, хетероарилова или хетероциклилова група в групата R^{70} може евентуално да бъде заместена с една или повече групи с формула (V):



където D^1 е арил, хетероарил или хетероциклил и E^1 е връзка, $C_{1-6}алкилен$, $оксиC_{1-6}алкилен$, оксид, имино, $N-(C_{1-6}алкил)имино$,



19

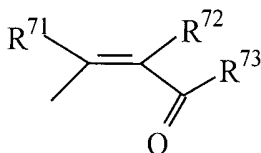
иминоC₁₋₆алкилен, *N*-(C₁₋₆алкил)-иминоC₁₋₆алкилен, C₁₋₆алкилен-оксиC₁₋₆алкилен, C₁₋₆алкилен-иминоC₁₋₆алкилен, C₁₋₆алкилен-*N*-(C₁₋₆-алкил)-иминоC₁₋₆алкилен, -NHC(O)-, -NH₂SO₂-, -SO₂NH- или -NHC(O)-C₁₋₆алкилен-, като всяка арилова, хетероарилова или хетероциклилова група в заместителя при D¹ може евентуално да бъде заместена с една или повече групи, избрани от хидрокси, хало, C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкокси, карбокси, C₁₋₆алкоксикарбонил, карбамоил, *N*-C₁₋₆алкилкарбамоил, *N*-(C₁₋₆алкил)₂карбамоил, C₂₋₆алканоил, amino, *N*-C₁₋₆алкиламино и *N,N*-(C₁₋₆алкил)₂амино и всяка C₃₋₇циклоалкилова или хетероциклилова група в групата R⁷⁰ може евентуално да бъде заместена с един или два оксо- или тиоксо-заместителя,

и всяка от групите R⁷⁰, дефинирани по-горе, която съдържа CH₂-група, която е прикачена към 2 въглеродни атома, или CH₃-група, която е прикачена към въглероден атом, може евентуално да носи при всяка спомената CH₂- или CH₃-група заместител, избран от хидрокси, amino, C₁₋₆алкокси, *N*-C₁₋₆алкиламино, *N,N*-(C₁₋₆алкил)₂-амино и хетероциклил.

Предпочитан пример за заместител с формула (II) е група, в която q е 0.

По-конкретен пример за група R⁷⁰ във формула (II) е фенил.

Друга предпочитана заместваща група за R⁵ е група с формула (VI)



(VI)

където R^{71} и R^{72} са независимо избрани от водород или C_{1-4} алкил или R^{71} и R^{72} заедно образуват връзка и R^{73} е група OR^{74} , $NR^{75}R^{76}$, където R^{74} , R^{75} и R^{76} са независимо избрани от евентуално заместени хидрокарбилови или евентуално заместени хетероциклени групи и R^{75} и R^{76} могат допълнително да образуват заедно с азотния атом, към който са прикачени, ароматен или неароматен хетероциклен пръстен, който може да съдържа допълнителен хетероатом.

Подходящи евентуални заместители за хидрокарбиловите или хетероциклените групи R^{74} , R^{75} и R^{76} включват функционални групи според дефинираното по-горе. Хетероциклените групи R^{74} , R^{75} и R^{76} могат да бъдат допълнително заместени с хидрокарбилови групи.

По-специално R^{71} и R^{72} в подформула (VI) са водород.

По-конкретни примери за R^{73} са групи OR^{74} , където R^{74} е C_{1-4} -алкил.

Допълнителни примери за R^{73} са групи с формула $NR^{75}R^{76}$, където единият от R^{75} или R^{76} е водород, а другият е евентуално заместен C_{1-6} алкил, евентуално заместен арил или евентуално заместен хетероциклил.

По-специално единият от R^{75} или R^{76} е водород, а другият е C_{1-6} алкил, евентуално заместен с трифлуорометил, C_{1-3} алкокси като метокси, циано, тио C_{1-4} алкил като метилтио, или хетероциклил, евентуално заместен с хидрокарбил, като индан, фуран, евентуално заместен с C_{1-4} алкил като метил.

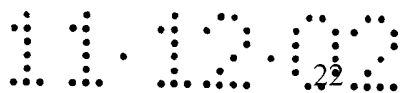
В друго изпълнение единият от R^{75} или R^{76} е водород, а другият е евентуално заместена хетероциклена група като пиридинова или фенилова група, евентуално заместена например с

една или повече групи, избрани от хало, нитро, алкил като метил или алкокси като метокси.

Подходящите фармацевтично приемливи соли на съединенията с формула (I) или формула (IA) включват киселинно присъединителни соли като метансулфонат, фумарат, хидрохлорид, хидробромид, цитрат, малеат и соли, получени с фосфорната и сярната киселина. В зависимост от въведените функционални групи и от валентността на катионите и анионите е възможно да има повече от един катион или анион. Когато съединението с формула (I) или формула (IA) включва киселинна група, солите могат да бъдат алкални, като сол на алкален метал, например натриева, сол на алкалоземен метал, например калциева или магнезиева, сол на органичен амин, например триетиламин, морфолин, *N*-метилпиперидин, *N*-етилпиперидин, прокаин, дибензиламин, *N,N*-дибензилетиламин или на аминокиселини, например лизин. Предпочитана фармацевтично приемлива сол е натриевата сол.

Хидролизиращ се *in vivo* естер на съединение с формула (I) или формула (IA) съдържащ карбоксилна или хидроксилна група например е фармацевтично приемлив естер, който в човешкото или животинското тяло се хидролизира, давайки изходната киселина или алкохол.

Подходящите фармацевтично приемливи естери за карбокси групата включват C_{1-6} алкилови естери, като метилов или етилов естер, C_{1-6} алкоксиметилови естери, например метоксиметилов, C_{1-6} алканоилоксиметилови естери, например пивалоилоксиметилов и фталидилов естер, C_{3-8} циклоалкокси-карбонилокси C_{1-6} алкилови естери, например 1-циклохексилкарбонилоксиетил; 1,3-диоксолен-2-онилметилестери, например 5-метил-1,3-диоксолен-2-онилметил; и C_{1-6} алкоксикарбонилоксиетилови естери, например 1-метокси-



карбонилоксиетил, и могат да бъдат получени при всяка карбоксилна група в съединенията от изобретението.

Един хидролизиращ се *in vivo* естер на съединение с формула (I) или формула (IA), съдържащ хидроксидна група, включва неорганични естери, като фосфатни естери и α -ацилоксиалкилови етери и сродни съединения, които вследствие на хидролизата *in vivo* на естера се разрушават, давайки изходната хидроксидна група. Примерите за α -ацилоксиалкилетери включват ацетоксиметокси и 2,2-диметил-пропионилоксиметокси. Изборът на хидролизиращи се *in vivo* естерообразуващи групи за хидроксидна група включва алканоил, бензоил, фенилацетил и заместен бензоил- и фенилацетил, алкоксикарбонил (давайки алкилкарбонатни естери), диалкилкарбамоил и N-(диалкиламиноетил)-N-алкилкарбамоил (давайки карбамати), диалкиламиноацетил и карбоксиацетил.

Подходящите амиди се получават от съединения с формула (I) или формула (IA), които притежават карбоксилна група, която е превърната в амид, като N-C₁₋₆алкил- и N,N-ди-(C₁₋₆алкил)амид, като N-метил, N-етил, N-пропил, N,N-диметил, N-етил-N-метил или N,N-диетиламид.

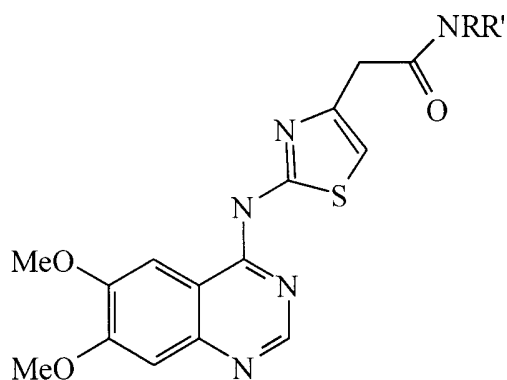
Предпочитани съединения с формула (I) или формула (IA) са тези, които са стабилни в миши, плъши или човешки серум, за предпочитане тези, които са стабилни в човешки серум.

Естери, които не се хидролизират *in vivo*, могат да бъдат полезни като междинни съединения при производството на съединенията с формула (I) или формула (IA).

Отделни примери на съединения с формула (I) или формула (IA) са дадени по-долу в Таблицы 1-30.

11.12.02

Таблица 1



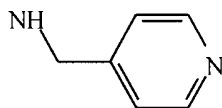
Съединение №

NRR'

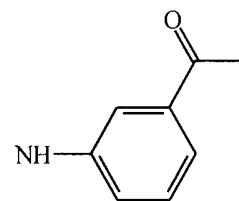
Съединение №

NRR'

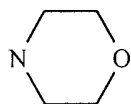
1



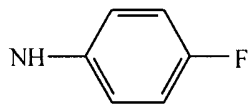
15



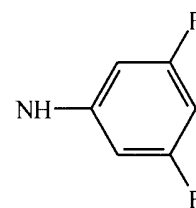
2



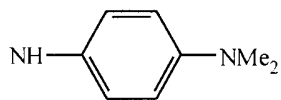
3



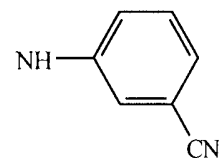
16



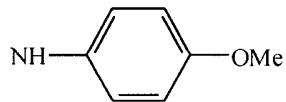
4



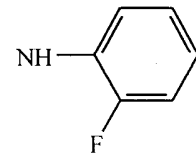
17



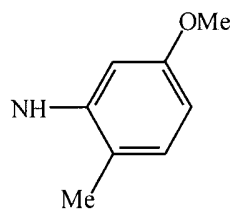
5



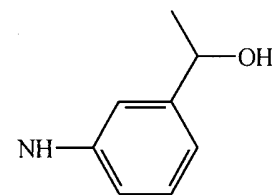
18



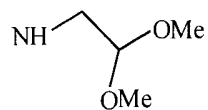
6



19



7



20

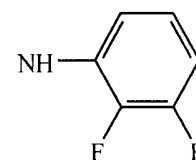


Таблица 1 - продължение

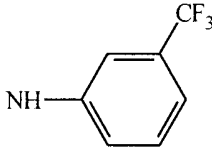
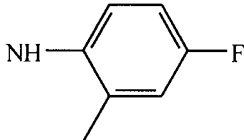
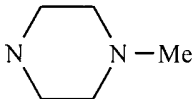
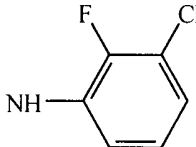
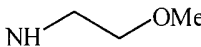
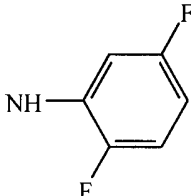
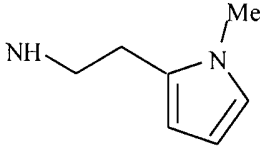
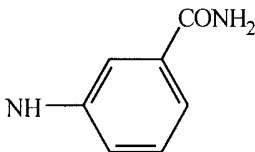
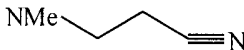
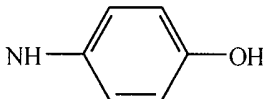
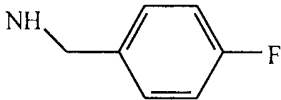
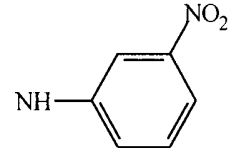
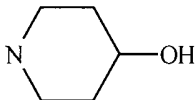
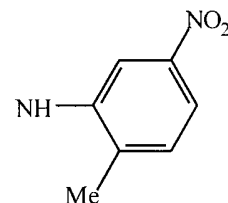
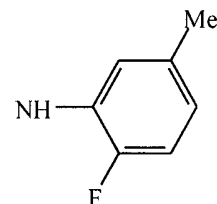
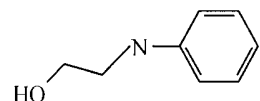
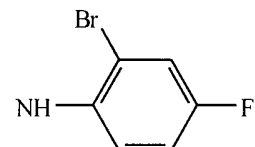
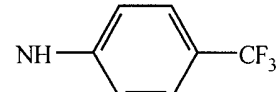
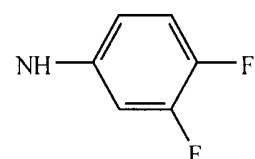
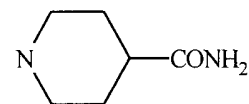
Съединение №	NRR'	Съединение №	NRR'
8		21	
9		22	
10		23	
11		24	
12		25	
13		39	
14		40	
26		41	
27		42	
28			
29			

Таблица 1 - продължение

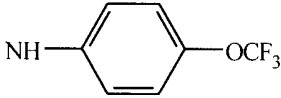
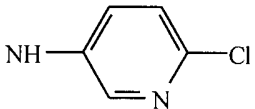
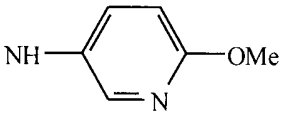
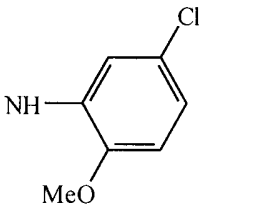
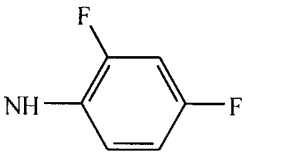
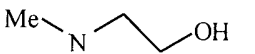
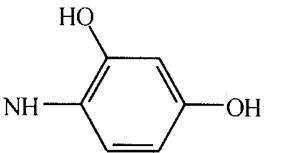
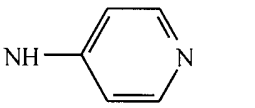
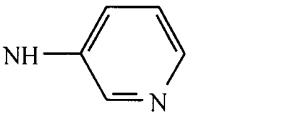
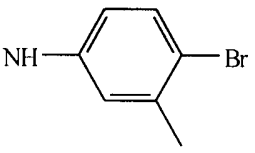
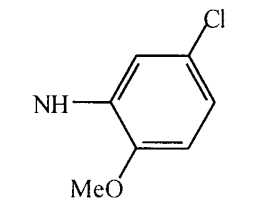
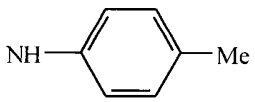
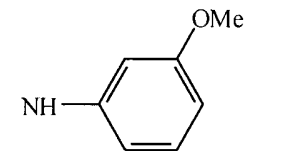
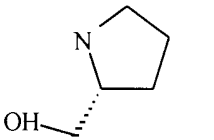
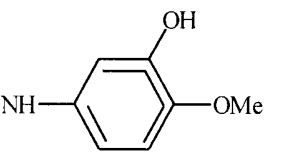
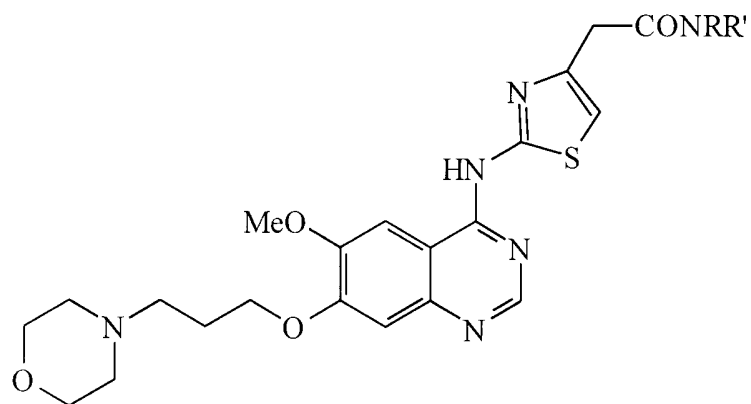
Съединение №	NRR'	Съединение №	NRR'
30		43	
31		44	
32		45	
33		46	
34		47	
35		48	
36		49	
37		50	
38			

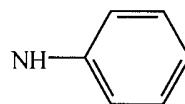
Таблица 2



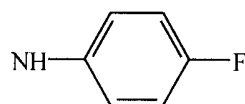
Съединение №

NRR'

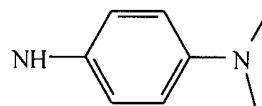
51



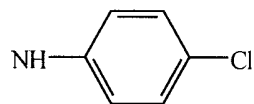
52



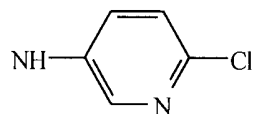
53



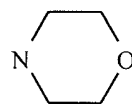
54



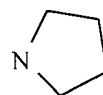
55



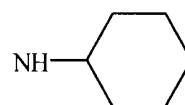
56



57

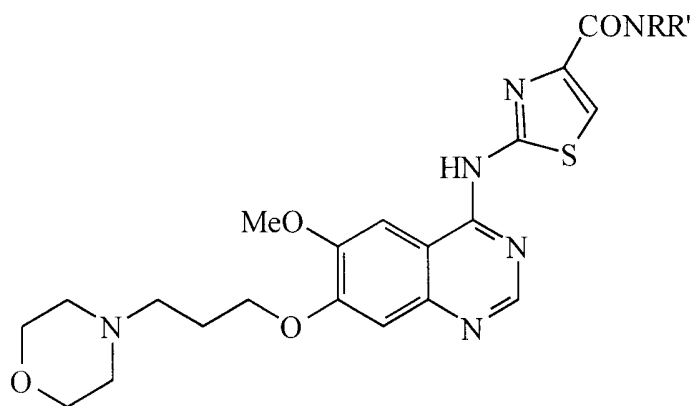


58



11.12.02

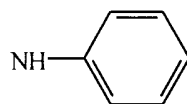
Таблица 3



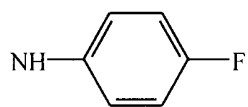
Съединение №

NRR'

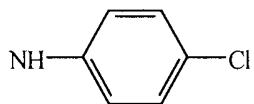
59



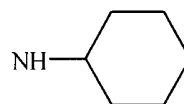
60



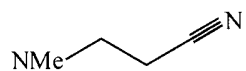
61



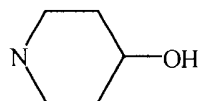
62



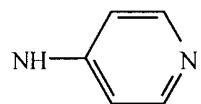
63



64



65



66

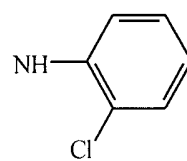
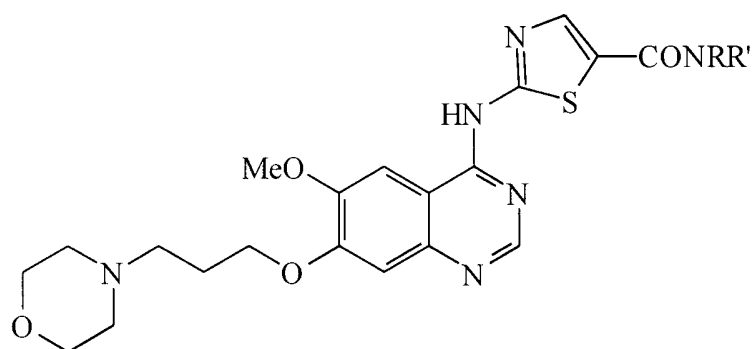


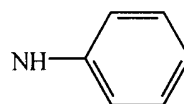
Таблица 4



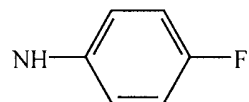
Съединение №

NRR'

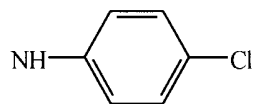
67



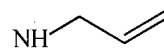
68



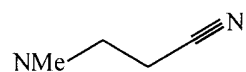
69



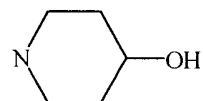
70



71



72



73

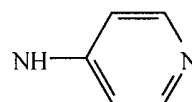
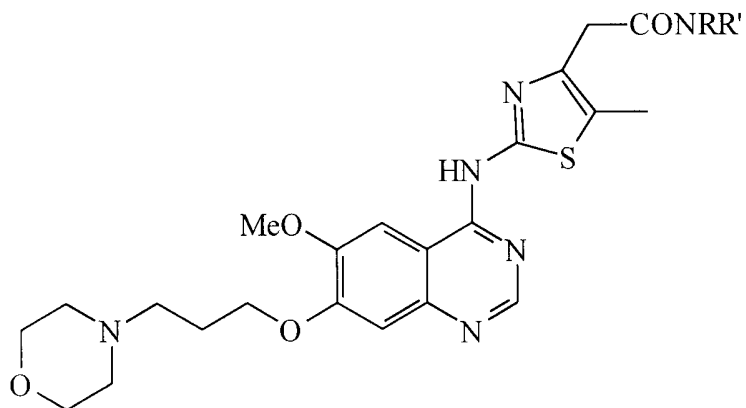


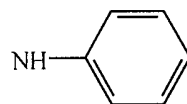
Таблица 5



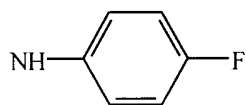
Съединение №

NRR'

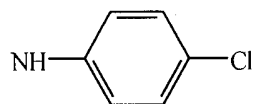
74



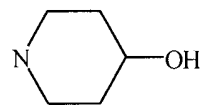
75



76



77



78

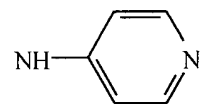
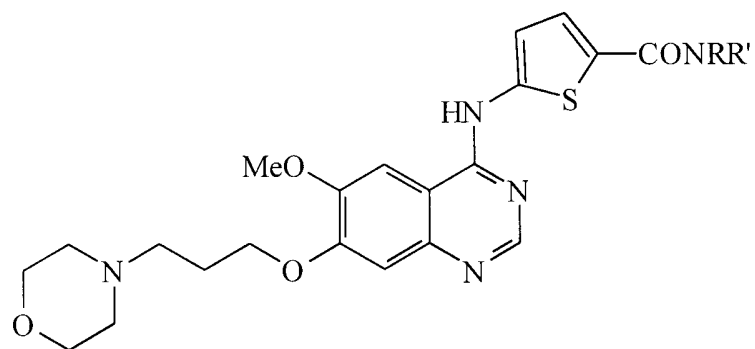


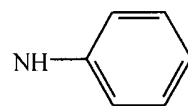
Таблица 6



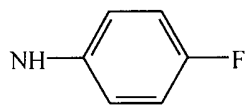
Съединение №

NRR'

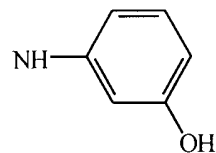
79



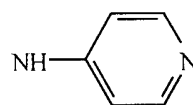
80



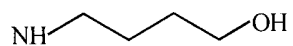
81



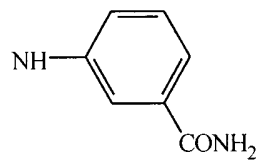
82



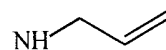
83



84



85



86

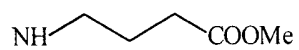
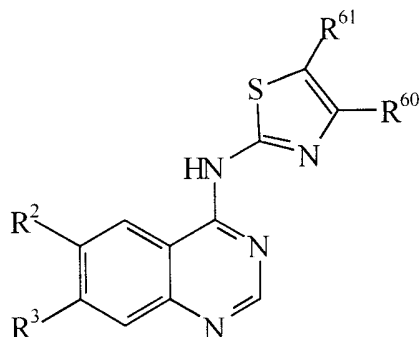


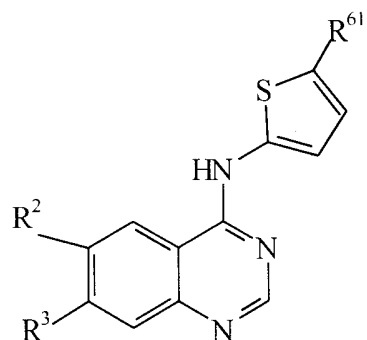
Таблица 7



№	R ²	R ³	R ⁶⁰	R ⁶¹
200	OCH ₃	OCH ₃	CH ₂ COOCH ₂ CH ₃	H
201	OCH ₃	OCH ₃	CH ₂ COOH	H
202	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	COOCH ₂ CH ₃
203	OCH ₃	O(CH ₂) ₃ -N-морфолино	CH ₃	COOCH ₂ CH ₃
204	OCH ₃	O(CH ₂) ₃ -N-морфолино	CH ₃	COOH
205	OCH ₃	O(CH ₂) ₃ -N-морфолино	CH ₂ COOCH ₂ CH ₃	H
206	OCH ₃	O(CH ₂) ₃ -N-морфолино	COOCH ₂ CH ₃	H
207	OCH ₃	O(CH ₂) ₃ -N-морфолино	COOH	H
208	OCH ₃	O(CH ₂) ₃ -N-морфолино	H	COOCH ₂ CH ₃
209	OCH ₃	O(CH ₂) ₃ -N-морфолино	H	COOH
210	OCH ₃	O(CH ₂) ₃ -N-морфолино	CH ₂ COOCH ₂ CH ₃	CH ₃
211	OCH ₃	O(CH ₂) ₃ -N-морфолино	CH ₂ COOH	CH ₃

11.12.02

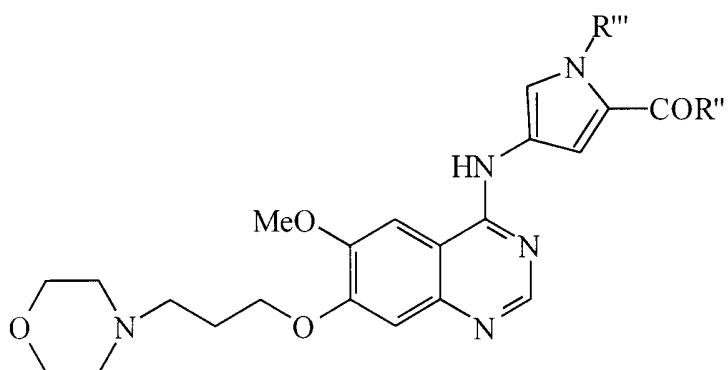
Таблица 8



№	R^2	R^3	R^{61}
212	OCH_3	$O(CH_2)_3$ -N-морфолино	$COOH$
213	Chemical structure for entry 213: A quinazoline derivative. The benzene ring is substituted with two methoxy groups (MeO) at positions 6 and 7. The nitrogen at position 4 is connected via an NH group to a thiophene ring, which is further substituted with an ethyl ester group ($COOEt$) at position 2.		
214	OCH_3	OCH_3	$COOH$

11.12.02

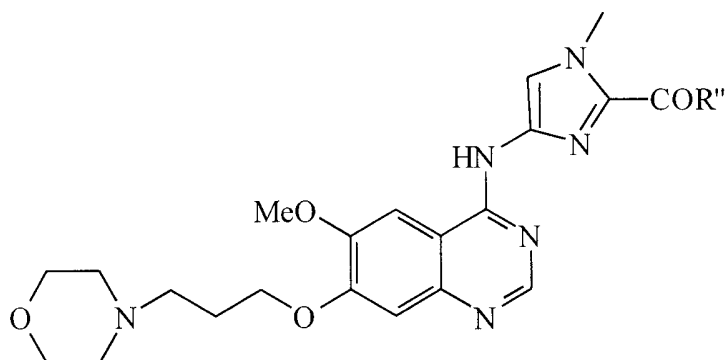
Таблица 9



Съединение №	R'''	R''
250	CH ₃	OCH ₃
251	CH ₃	OH
252	CH ₃	
253	CH ₃	
254	CH ₃	
255	CH ₃	
256	H	OCH ₂ CH ₃
257	H	OH
258	H	
259	H	

11.12.02³⁴

Таблица 10



Съединение №

R''

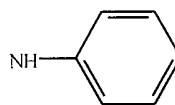
260

COOEt₃

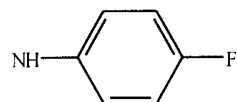
261

COOH

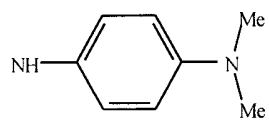
262



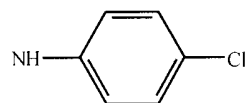
263



264



265



266



267

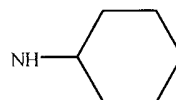
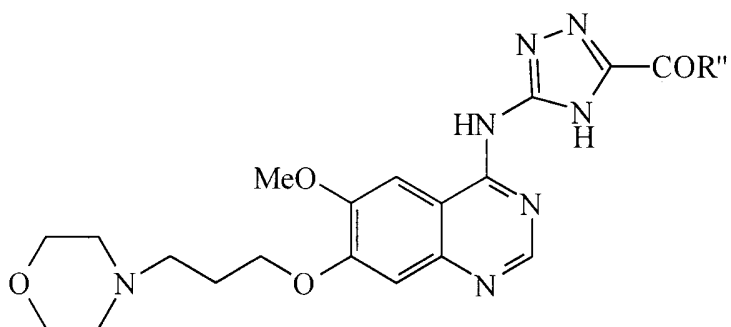


Таблица 11



Съединение №

R''

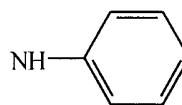
268

COOCH₂CH₃

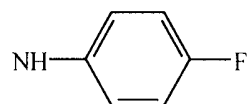
269

COOH

270



271



272

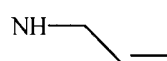
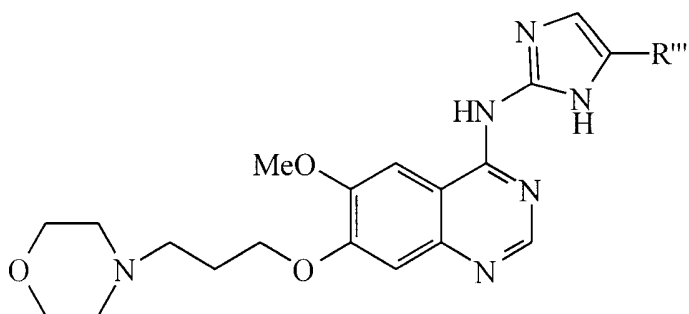


Таблица 12



Съединение №

R'''

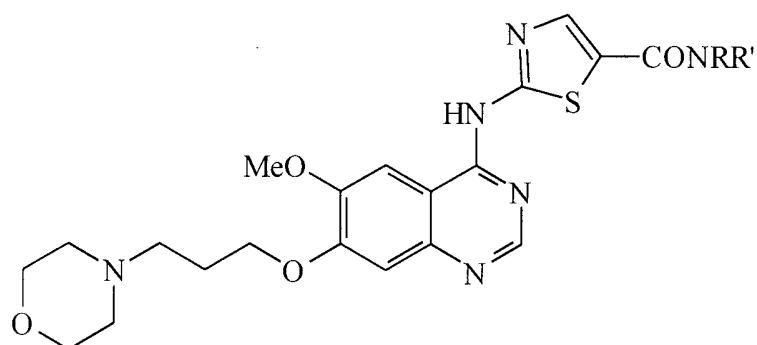
300

H

301

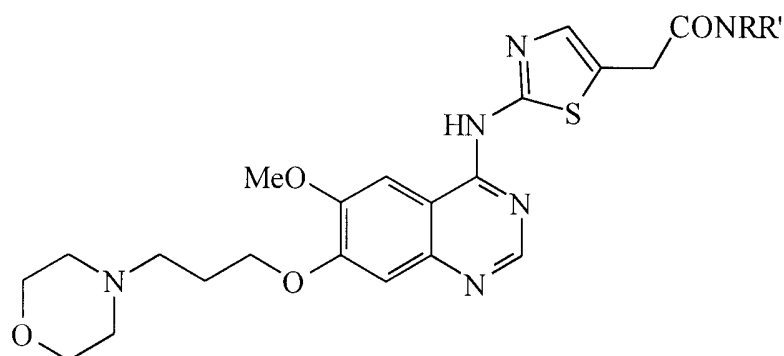
COOCH₂CH₃

Таблица 13



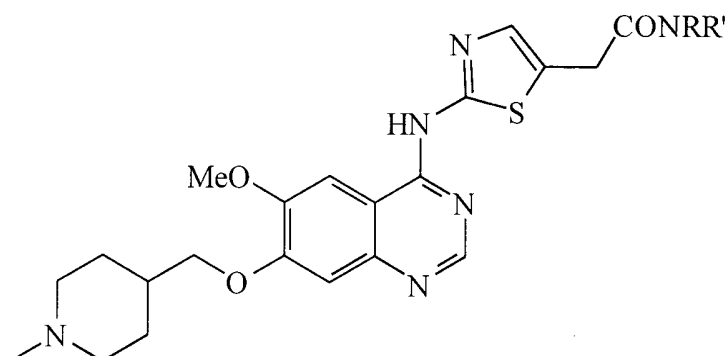
№	NRR'	№	NRR'
302	4-метоксианилин	320	2-метил-4-флуороанилин
303	4-метиланилин	321	2-флуоро-5-метиланилин
304	2-аминопиридин	322	4-флуоробензиламин
305	2-аминобензилов спирт	323	3,4-дифлуоробензиламин
306	4-метоксибензиламин	324	3-метиланилин
307	3-нитроанилин	325	2-(метилтио)анилин
308	аминоацетонитрил	326	5-аминоиндол
309	2-метил-5-нитроанилин	327	3-аминобензонитрил
310	циклопропиламин	328	2,4-дифлуоробензиламин
311	4-нитробензиламин	329	3-(2-аминоэтил)пиридин
312	2-анилиноэтанол	330	N-метилизобутиламин
313	фурфуриламин	331	2-аминобензиламин
314	3-хлороанилин	332	3-метилбутиламин
315	2-метоксианилин	333	1-аминаметил-1-циклогексанол
316	тиофен-2-метиламин	334	2-аминаметилпиазин
317	неопентиламин	335	3-метоксианилин
318	2,6-дифлуоробензиламин	336	4-хлоробензиламин
319	2-метилалиламин		

Таблица 14



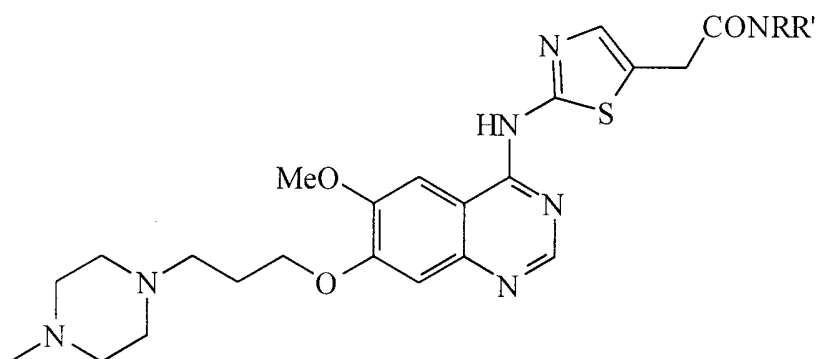
№	NRR'	№	NRR'
337	анилин	357	2-метоксианилин
338	3-хлоро-4-флуороанилин	358	2-флуороанилин
339	4-хлороанилин	359	тиофен-2-метиламин
340	3,4-дифлуороанилин	360	2-амино-1-фенилетанол
341	3-метоксианилин	361	3-(1-гидроксиетил)анилин
342	2-хлороанилин	362	неопентиламин
343	4-метоксианилин	363	3-флуоро-4-метоксианилин
344	4-метиланилин	364	2-метил-4-флуороанилин
345	2-метиланилин	365	2,5-дифлуороанилин
346	2-аминопиридин	366	2-флуоро-4-хлороанилин
347	2-аминобензилалкохол	367	2-флуоро-4-метиланилин
348	2-амино-3-метил-1-бутанол	368	3-метиланилин
349	2-анилино этанол	369	2-(метилтио)анилин
350	3-хлоро-4-метиланилин	370	5-аминоиндол
351	3-нитроанилин	371	2,4-дифлуороанилин
352	аминоацетонитрил	372	2-флуоро-4-метиланилин
353	2-метил-5-нитроанилин	373	3-цианоанилин
354	2-амино-5-хлоропиридин	374	2-метил-5-флуороанилин
355	4-трифлуорометиланилин	375	2-метил-5-хлороанилин
356	3-хлороанилин		

Таблица 15



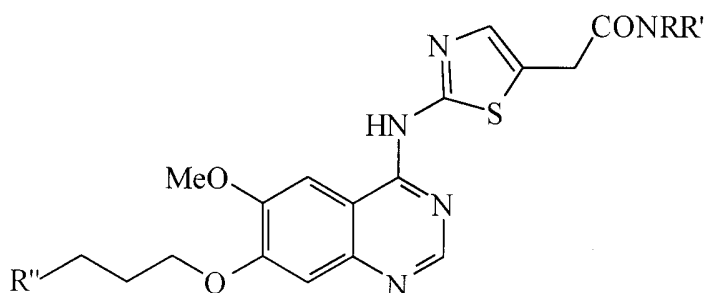
№	NRR'	№	NRR'
376	анилин	390	3-флуоро-4-метоксианилин
377	3-хлоро-4-флуороанилин	391	2-метил-4-флуороанилин
378	2-аминопиридин	392	2-амино-4-метилпиридин
379	3,4-дифлуороанилин	393	2,5-дифлуороанилин
380	2-хлороанилин	394	2-флуоро-4-хлороанилин
381	4-метиланилин	395	2-флуоро-5-метиланилин
382	2-метиланилин	396	3-метиланилин
383	4-хлороанилин	397	2,4-дифлуороанилин
384	4-флуороанилин	398	2-флуоро-4-метиланилин
385	2-амино-6-метилпиридин	399	3-цианоанилин
386	3-метоксианилин	400	2-метил-5-флуороанилин
387	2-амино-5-хлоропиридин	401	3,5-дифлуороанилин
388	3-хлороанилин	402	3-флуороанилин
389	2-флуороанилин		

Таблица 16



№	NRR'	№	NRR'
403	Анилин		
404	3,4-дифлуороанилин		
405	2-аминопиридин	418	2-флуоро-4-метиланилин
406	3-хлоро-4-флуороанилин	419	3-флуоро-4-метоксианилин
407	2-хлороанилин		
408	4-метиланилин	420	2-метил-4-флуороанилин
409	2-метиланилин	421	2-амино-4-метилпиридин
410	4-хлороанилин	422	2,5-дифлуороанилин
411	4-флуороанилин	423	2-флуоро-4-хлороанилин
412	2-амино-6-метилпиридин	424	2-флуоро-5-метиланилин
413	3-метоксианилин	425	3-метиланилин
414	2-амино-5-хлоропиридин	426	2,4-дифлуороанилин
415	3-хлороанилин	427	2-метил-5-флуороанилин
416	2-флуороанилин	428	3,5-дифлуороанилин
417	3-цианоанилин	429	3-флуороанилин

Таблица 17



№	R''	NRR'
430	пиролидин	3-хлороанилин
431	пиролидин	3,4-дифлуороанилин
432	диметиламин	3,5-дифлуороанилин
433	2-амино-2-метил-1-пропанол	3-хлоро-4-флуороанилин
434	2-амино-2-метил-1-пропанол	3-флуороанилин
435	4-гидроксипиперидин	3,4-дифлуороанилин
436	N,N-диметилетилендиамин	3,4-дифлуороанилин
437	пиперидин	3,4-дифлуороанилин
438	2-метиламиноэтанол	3,4-дифлуороанилин
439	1,2-диамино-2-метилпропан	3,4-дифлуороанилин
440	циклохексиламин	3,4-дифлуороанилин
441	N,N,N'-триметилетилендиамин	3,4-дифлуороанилин
442	D-пролинол	3,4-дифлуороанилин
443	L-пролинол	3,4-дифлуороанилин
444	3-пиролидинол	3,4-дифлуороанилин
445	1-(2-аминоэтил)пиролидин	3,4-дифлуороанилин
446	1-ацетилпиперазин	3,4-дифлуороанилин

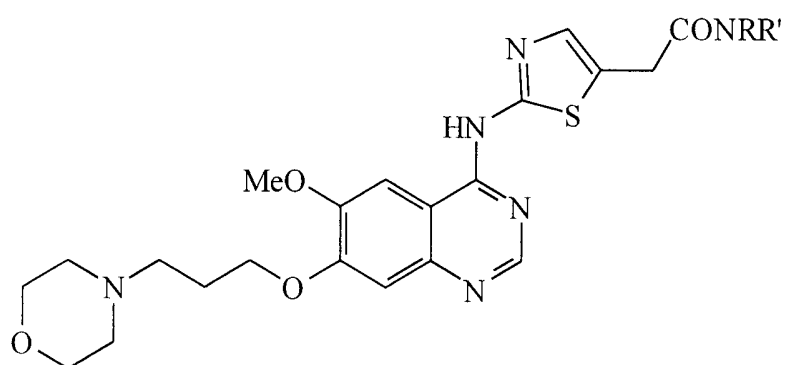
447 1-(2-морфолиноэтил)пиперазин	3,4-дифлуороанилин
448 2-(2-хидроксиэтил)пиперидин	3,4-дифлуороанилин
449 1-(2-хидроксиэтил)пиперазин	3,4-дифлуороанилин
450 циклопентиламин	3,4-дифлуороанилин
451 4-(2-хидроксиэтил)пиперидин	3,4-дифлуороанилин
452 L-аламин трет-бутилестер	3,4-дифлуороанилин
453 3-хидроксипиперидин	3,4-дифлуороанилин
454 4-хидроксиметилпиперидин	3,4-дифлуороанилин
455 1-амино-2-пропанол	3,4-дифлуороанилин
456 L-аланин трет-бутилестер	3-хлороанилин
457 2-метиламиноэтанол	3-хлороанилин
458 1,2-диамино-2-метилпропан	3-хлороанилин
459 циклогексиламин	3-хлороанилин
460 N,N-диметилэтилендиамин	3-хлороанилин
461 N,N,N'-триметилэтилендиамин	3-хлороанилин
462 D-пролинол	3-хлороанилин
463 L-пролинол	3-хлороанилин
464 4-хидроксипиперидин	3-хлороанилин
465 3-пирролидинол	3-хлороанилин
466 1-(2-аминоэтил)пирролидин	3-хлороанилин
467 4-хидроксиметилпиперидин	3-хлороанилин
468 1-(2-хидроксиэтил)пиперазин	3-хлороанилин
469 циклопентиламин	3-хлороанилин
470 4-(2-хидроксиэтил)пиперидин	3-хлороанилин
471 3-хидроксипиперидин	3-хлороанилин

472 (S)-1-амино-2-пропанол	3-хлороанилин
473 (R)-1-амино-2-пропанол	3-хлороанилин
474 пиперазин	3-хлороанилин
475 2-(2-гидроксиетил)пиперидин	3-хлороанилин
476 2-амино-2-метил-1-пропанол	3-хлороанилин
477 1-(2-диметиламиноэтил)пиперазин	3-хлороанилин
478 диметиламин	3-хлороанилин
479 аминометилциклопропан	3-хлороанилин
480 пиперидин	3-хлороанилин
481 1-(2-диметиламиноэтил)пиперазин	3,5-дифлуороанилин
482 (S)-(+)-2-пиролидинметанол	3,5-дифлуороанилин
483 4-гидроксипиперидин	3,5-дифлуороанилин
484 3-пиролидинол	3,5-дифлуороанилин
485 1-(2-аминоэтил)пиролидин	3,5-дифлуороанилин
486 4-гидроксиметилпиперидин	3,5-дифлуороанилин
487 2-(2-гидроксиетил)пиперидин	3,5-дифлуороанилин
488 1-(2-гидроксиетил)пиперазин	3,5-дифлуороанилин
489 4-(2-гидроксиетил)пиперидин	3,5-дифлуороанилин
490 3-гидроксипиперидин	3,5-дифлуороанилин
491 N,N,N'-триметилэтилендиамин	3,5-дифлуороанилин
492 пиперидин	3,5-дифлуороанилин
493 пиролидин	3,5-дифлуороанилин
494 2-амино-2-метил-1-пропанол	3,5-дифлуороанилин
495 2-метиламиноэтанол	3,5-дифлуороанилин
496 N,N-диметилэтилендиамин	3,5-дифлуороанилин

497 (S)-(+)-1-амино-2-пропанол	3,5-дифлуороанилин
498 (R)-(-)-1-амино-2-пропанол	3,5-дифлуороанилин
499 пиперазин	3,5-дифлуороанилин
500 N-алилпиперазин	3,5-дифлуороанилин
501 (R)-(-)-2-пиролидинметанол	3,5-дифлуороанилин
502 циклопентиламин	3,5-дифлуороанилин
503 2-метиламиноэтанол	3-хлоро-4-флуороанилин
504 N,N,N'-триметилетилендиамин	3-хлоро-4-флуороанилин
505 N-алилпиперазин	3-хлоро-4-флуороанилин
506 4-гидроксипиперидин	3-хлоро-4-флуороанилин
507 3-пиролидинол	3-хлоро-4-флуороанилин
508 1-(2-аминоэтил)пиролидин	3-хлоро-4-флуороанилин
509 N-ацетилпиперазин	3-хлоро-4-флуороанилин
510 2-(2-гидроксиэтил)пиперидин	3-хлоро-4-флуороанилин
511 1-(2-гидроксиэтил)пиперазин	3-хлоро-4-флуороанилин
512 циклопентиламин	3-хлоро-4-флуороанилин
513 4-(2-гидроксиэтил)пиперидин	3-хлоро-4-флуороанилин
514 3-гидроксипиперидин	3-хлоро-4-флуороанилин
515 4-гидроксиметилпиперидин	3-хлоро-4-флуороанилин
516 1-амино-2-пропанол	3-хлоро-4-флуороанилин
517 пиперазин	3-хлоро-4-флуороанилин
518 1-(2-морфолиноэтил)пиперазин	3-хлоро-4-флуороанилин
519 пиролидин	3-хлоро-4-флуороанилин
520 2-метиламиноэтанол	3-флуороанилин
521 1,2-диамино-2-метилпропан	3-флуороанилин

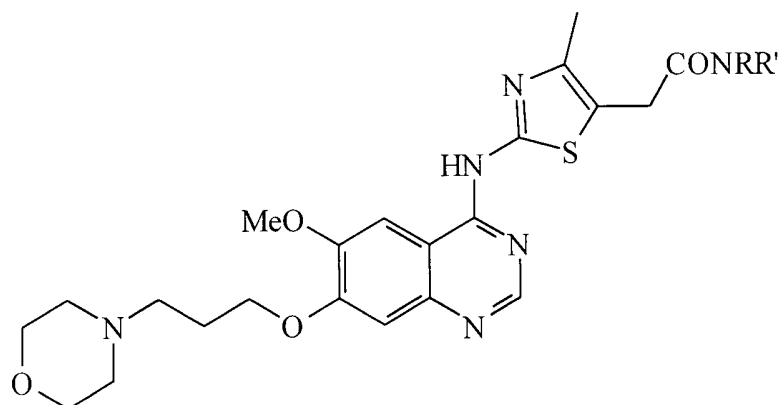
522 N,N-диметилендиамин	3-флуороанилин
523 N,N,N'-триметилендиамин	3-флуороанилин
524 N-алилпиперазин	3-флуороанилин
525 4-гидроксипиперидин	3-флуороанилин
526 3-пиролидинол	3-флуороанилин
527 1-(аминоэтил)пиридин	3-флуороанилин
528 N-ацетилпиперазин	3-флуороанилин
529 1-(2-гидроксиэтил)пиперазин	3-флуороанилин
530 циклопентиламин	3-флуороанилин
531 4-(2-гидроксиэтил)пиперидин	3-флуороанилин
532 3-гидроксипиперидин	3-флуороанилин
533 4-гидроксиэтилпиперидин	3-флуороанилин
534 1-амино-2-пропанол	3-флуороанилин
535 (R)-(-)-2-пиридинметанол	3-флуороанилин
536 (S)-(+)-2-пиридинметанол	3-флуороанилин
537 пиперазин	3-флуороанилин
538 1-(2-морфолиноэтил)пиперазин	3-флуороанилин
539 2-амино-2-метил-1-пропанол	3-флуороанилин

Таблица 18



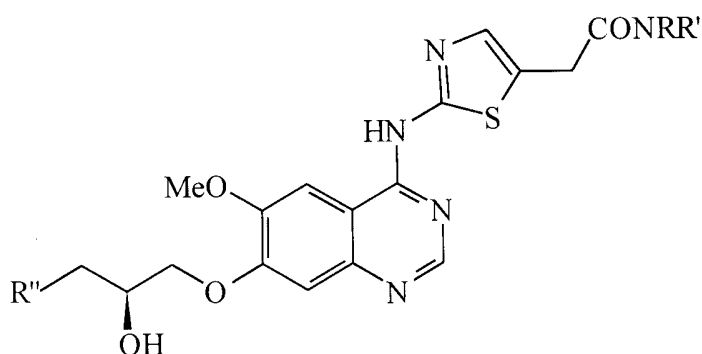
№	NRR'
540	N-этиланилин
541	3-хлоро-4-флуоро-N-метиланилин
542	етил-2-(3-хлоро-4-флуороанилино)ацетат
543	2-анилиноацетонитрил
544	3-анилинопропонитрил
545	N-(2-трет-бутоксietил)-3-хлоро-4-флуороанилин
546	N-алиланилин
547	N-етил-3,4-(метилметокси)анилин
548	етил-4-(N-бутиламино)бензоат
549	N-етил-M-толуидин
550	N-(2-хидроксietил)-3-хлоро-4-флуороанилин

Таблица 19



№	NRR'
551	анилин
552	3-хлоро-4-флуороанилин
553	2-аминопиридин
554	3,4-дифлуороанилин

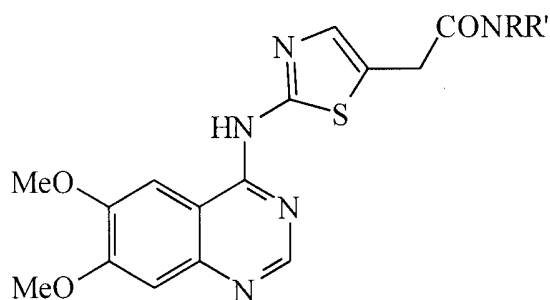
Таблица 20



№	R''	NRR'
555	пиперидин	3-хлоро-4-флуороанилин
556	пиролидин	3-хлоро-4-флуороанилин
557	4-гидроксипиперидин	3-хлоро-4-флуороанилин
558	пиперазин	3-хлоро-4-флуороанилин
559	циклопентиламин	3-хлоро-4-флуороанилин
560	2-амино-2-метил-1-пропанол	3-хлоро-4-флуороанилин
561	пиперидин	3,4-дифлуороанилин
562	пиролидин	3,4-дифлуороанилин
563	4-гидроксипиперидин	3,4-дифлуороанилин
565	циклопентиламин	3,4-дифлуороанилин
566	пиролидин	3-хлороанилин
567	4-гидроксипиперидин	3-хлороанилин
568	циклопентиламин	3-хлороанилин
569	2-амино-2-метил-1-пропанол	3-хлороанилин
570	пиперазин	3-хлороанилин
571	OMe	3-хлороанилин
572	пиперидин	3-хлороанилин
573	пиперидин	3,5-дифлуороанилин
574	пиролидин	3,5-дифлуороанилин
575	2-амино-2-метил-1-пропанол	3,5-дифлуороанилин

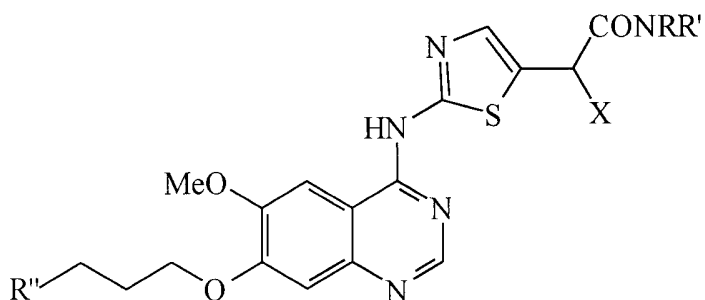
576	пиперазин (ацетат)	3,5-дифлуороанилин
577	пиперазин	3,5-дифлуороанилин
578	пиридин	3-флуороанилин
579	пиперидин	3-флуороанилин
580	пиперазин	3-флуороанилин
581	пиперазин (ацетат)	3-флуороанилин
582	циклопентиламин	3-флуороанилин

Таблица 21



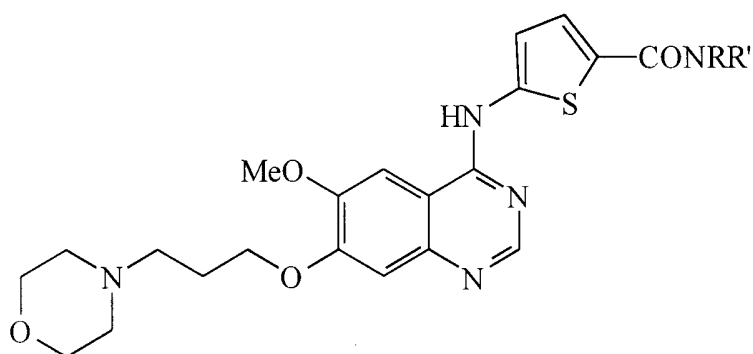
№	NRR'
583	3,5-дифлуороанилин
584	3-хлороанилин
585	3-хлоро-4-флуороанилин
586	3,4-дифлуороанилин

Таблица 22



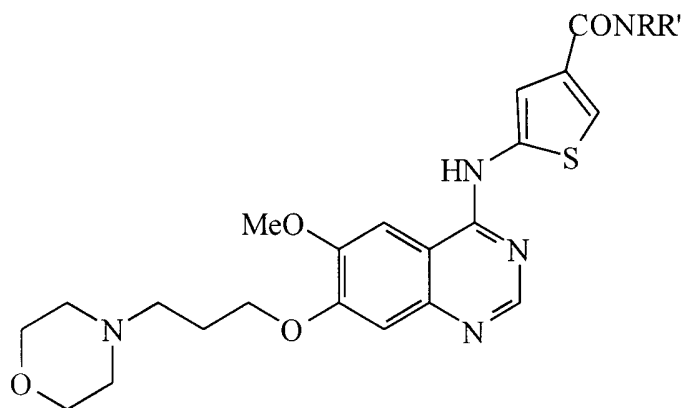
№	R''	X	NRR'
587	морфолин	ОН	анилин
588	морфолин	ОН	3,4-дифлуороанилин
589	N-Me-пиперазин	ОН	3,4-дифлуороанилин
590	пиперидин	ОН	3-флуороанилин
591	пиперидин	ОН	3-хлороанилин
592	N-Me-пиперазин	=N-OH	3,4-дифлуороанилин

Таблица 23



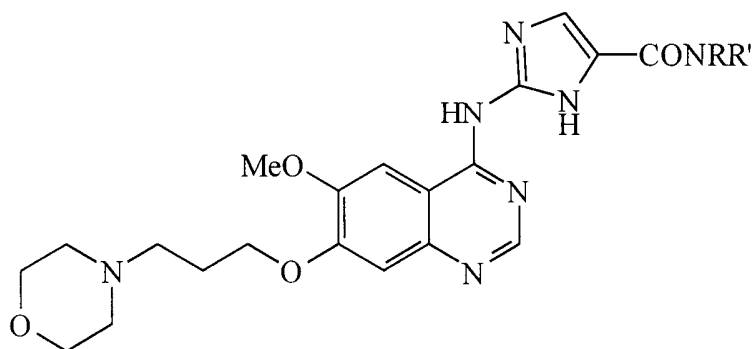
№	NRR'	№	NRR'
593	2-аминопиридин	601	2-метоксианилин
594	4-метиланилин	602	3-(2-гидроксиэтил)анилин
595	2-метиланилин	603	3-флуоро-4-метоксианилин
596	3-метоксианилин	604	2-метил-4-флуороанилин
597	2-гидроксиметиланилин	605	2-флуоро-5-метиланилин
598	3-нитроанилин	606	3-цианоанилин
599	4-трифлуорометиланилин	607	изоамиламин
600	3-хлороанилин	608	2-хлороанилин

Таблица 24



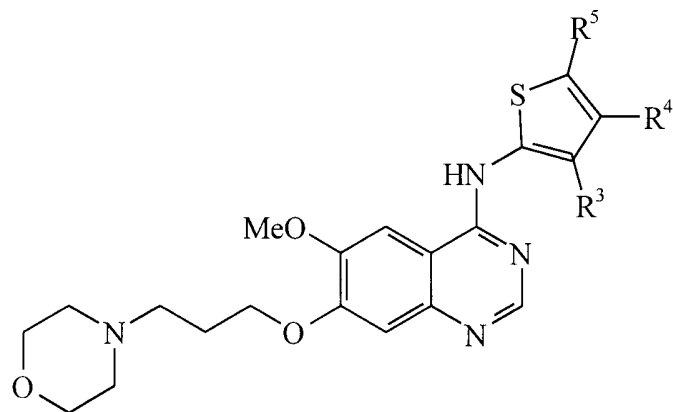
№	NRR'
609	анилин
610	4-флуороанилин
611	3-хидроксианилин
612	3-(метилтио)анилин
613	4-флуоро-3-хлороанилин
614	2,4-дифлуоробензиламин
615	3-флуороанилин

Таблица 25



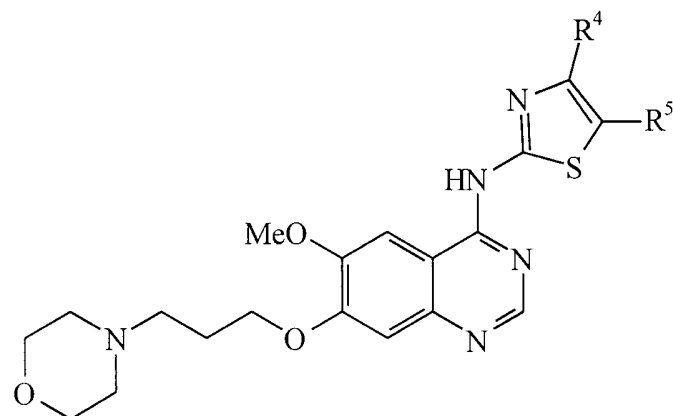
№	NRR'
616	анилин
617	4-флуороанилин
618	алиламин

Таблица 28



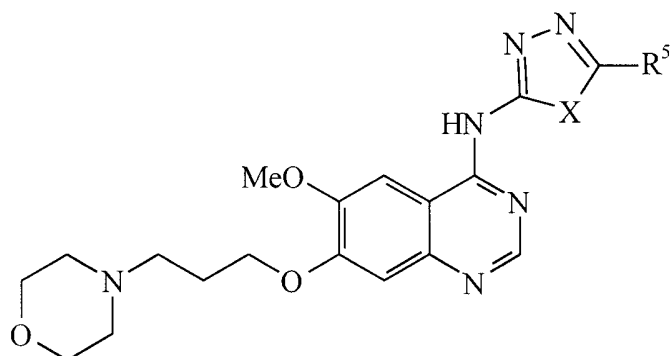
№	R ₃	R ₄	R ₅
622	CONH ₂	H	изопропил
623	H	H	COO алил
624	CONH ₂	H	H
625	CONH ₂	H	етил

Таблица 29



	R^4	R^5
626	Ph	H
627	Me	COCH_3
628	CF_3	COOEt
629	Ph	COOEt
630	$-(\text{CH}_2)_4-$	
631	4-ацетиламинофенил	H
632	CF_3	Ph
633	CF_3	H
634	трет-бутил	H
635	Me	Me
636	Me	H
637	Me	$-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})-\text{Me}$
638	H	$-\text{NHCOO}-\text{трет-бутил}$
639	Me	$-\text{C}(=\text{NOMe})-\text{Me}$
640	Me	$-\text{C}(=\text{NOPh})-\text{Me}$
641	H	4-метоксифенил
642	H	Ph
643	H	Et
644	H	изопропил
645	H	$-\text{CH}_2\text{Ph}$
646	H	Me
647	H	н-бутил
648	H	CHO
649	H	$-\text{CH}=\text{N}-\text{OH}$

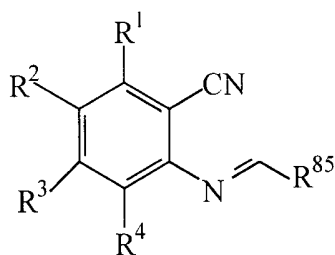
Таблица 30



	X	R ⁵
650	S	трет-бутил
651	S	циклопропил
652	S	-S-CH ₂ -CH ₃
653	S	-Ph
654	NH	-NH-Ph

Други съединения с формула (I) или Формула (IA) и по-специално тези, при които R⁵ носи карбокси- или карбоксил-естерните заместители са описани по-долу в примерите.

Съединения с формула (I) или формула (IA) могат да бъдат получени по различни методи, известни от литературата. Например съединения с формула (I), където X е NH, могат да бъдат получени чрез взаимодействие на съединение с формула (VII)

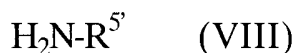


(VII)

в която R¹, R², R³ и R⁴ са както са определени във връзка с формула (I) и R⁸⁵ е група NR⁸⁶R⁸⁷, където R⁸⁶ и R⁸⁷ са независимо



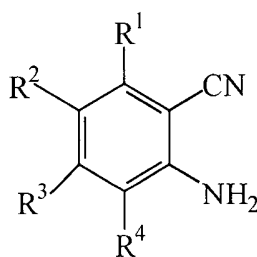
избрани от алкил като метил, със съединение с формула (VIII)



в която $R^{5'}$ е група R^5 , както е определена във връзка с формула (I) или нейна прекурсорна група; и след това, ако е желателно или необходимо, превръщане на прекурсорната група $R^{5'}$ в група R^5 и/или модифициране на заместителите при групата R^5 . Уместно е реакцията да се извършва в органичен разтворител, като оцетна киселина при повишена температура, за удобство - при температурата на кипене на разтворителя.

Примери за реакции, при които прекурсорната група R^{5'} се превръща в група R⁵ и/или заместителите при група R⁵ се модифицират, са стандартни химични реакции, като превръщане на естери в киселини и след това, ако е необходимо, в предпочитаните амиди. Примери за такива реакции са дадени по-нататък.

Съединения с формула (VII) се получават удобно чрез взаимодействие на съединение с формула (IX)

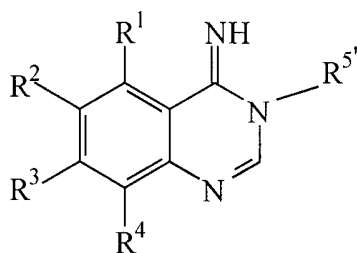


(IX)

с подходящ ацетал като N,N-диметилформаиддиметилацетал. Уместно е реакцията да се извършва в органичен разтворител като бензен при повишена температура, за удобство - при температурата на кипене на разтворителя.

Алтернативно, съединения с формула (I), в която X е NH, могат да бъдат получени чрез прегрупиране на съединение с

формула (X)

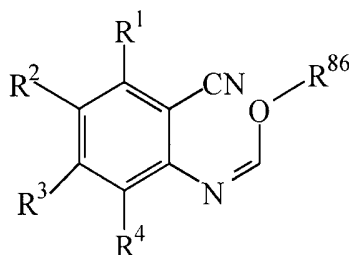


(X)

в която R^1 , R^2 , R^3 и R^4 са както са определени във връзка с формула (I) и $R^{5'}$ е както е определен във връзка с формула (VIII) по-горе, и след това, ако е желателно или необходимо, превръщане на прекурсорната група $R^{5'}$ в група R^5 и/или модифициране на заместителя при групата R^5 , например както общо е описано по-горе.

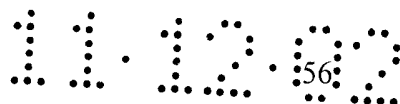
Подходящо е реакцията на прегрупиране да се извършва в органичен разтворител като алкилов алкохол, по-специално метанол, етанол или циклохексанол, оцетна киселина, или диметилформаид при използване на силна база като натриев хидроксид, натриев ацетат, натриев метилат или диметиламин. Използват се повишени температури, например от 20°-120°C и за предпочитане - около 75°C.

Съединения с формула (X) се получават удобно чрез взаимодействие на съединение с формула (XI)

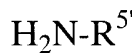


(XI)

където R^1 , R^2 , R^3 и R^4 са както са определени във връзка с



формула (I) и R^{86} е алкилова група като метил; със съединение с формула (XII)

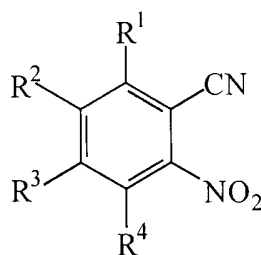


(XII)

където $R^{5'}$ е както е определен във връзка с формула (VIII). Уместно е реакцията да се извършва в органичен разтворител като метиленхлорид, в присъствието на сол като пиридин хидрохлорид. Използват се умерени температури от 0° - $50^{\circ}C$, като подходяща е температурата на околната среда.

Съединения с формула (XI) се получават удобно чрез взаимодействие на съединение с формула (IX) според дефинираното по-горе, с триалкилортоформат като триметилортоформат. Уместно е реакцията да се извърши при повишена температура, например от $50^{\circ}C$ до $120^{\circ}C$ и за предпочитане при $100^{\circ}C$, в присъствието на каталитично количество киселина като р-толуенсулфонова киселина.

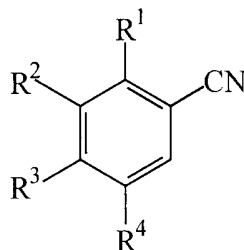
Съединения с формула (IX) са или известни съединения или могат да бъдат получени по традиционните методи. По-специално, съединения с формула (IX) могат да бъдат получени чрез редукция на съответното нитросъединение с формула (XIII)



(XIII)

където R^1 , R^2 , R^3 и R^4 са както са определени във връзка с формула (I). Подходящите реакционни условия са показани по-долу.

Съединения с формула (XIII) могат да бъдат получени посредством нитриране на съединение с формула (XIV)



(XIV)

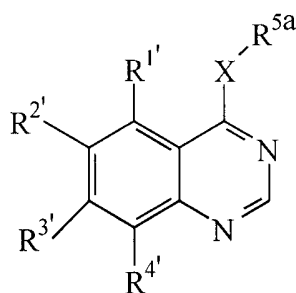
например при използване на азотна киселина като нитриращо средство. Подходящите реакционни условия са показани също по-долу.

Нитрилът с формула (XIV) може да бъде получен чрез взаимодействие на съответния формамид с хидроксиламин, както е показано по-долу.

Съединенията с формула (I) и формула (IA) са инхибитори на аутога2 киназа. В резултат на това те могат да бъдат използвани за лечение на болест, опосредствана от тази киназа, по-специално пролиферативна болест.

Съгласно един следващ аспект на настоящето изобретение се предоставя метод за инхибиране на аутога2 киназа в топлокръвно животно, като човек, нуждаещ се от такова лечение, който се състои в прилагане на споменатото животно на ефективно количество от съединение с формула (I) или негова фармацевтично приемлива сол, или хидролизиращ се *in vivo* естер.

Някои съединения с формула (I) са нови и те формират следващия аспект на изобретението. Така изобретението включва допълнително съединение с формула (IA)



(IA)

или негова сол, естер или амид;

където X е както е определен във връзка с формула (I);

$R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$ са еквивалентни на R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , както са определени във връзка с формула (I) и R^{5a} е евентуално заместен 5-членен хетероароматен пръстен, отговарящ на следните условия:

(i) когато R^{5a} е пиразолова група, тя носи заместител с горните формули (k), (II) или (VI).

(ii) когато X е NH и R^{5a} е заместена пиразолонова или тетразолилова група, най-малко единият от $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ и $R^{4'}$ е различен от водород; или

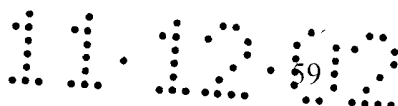
(iii) когато X е O и R^{5a} е 1-метил-4-нитро-1H-имидазол-5-ил, най-малко единият от $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ и $R^{4'}$ е различен от водород.

За предпочитане най-малко единият от $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ и $R^{4'}$ е различен от водород.

R^{5a} е избран подходящо от групите с подформули (a)-(j), както са показани по-горе.

За предпочитане R^{5a} е пирол, имидазол, триазол, тиазол, тиофен или тиадиазол, всеки от които може евентуално да бъде заместен.

По-специално R^{5a} е заместен с най-малко една група с горните



формули (k), (II) или (VI).

Други предпочитани или определени групи и заместители във формула (IA) са както са показани по-горе при еквивалентните групи във формула (I).

Съгласно един следващ аспект на изобретението се предоставя съединение с формула (IA), както е определено тук, или негова фармацевтично приемлива сол или хидролизиращ се *in vivo* естер, за използване в метод за лечение на човешко или животинско тяло. По-специално съединенията се използват в методи за лечение на пролиферативна болест като рак и по-специално рак на колоректума или гърдата, където *auoга2* е свръхрегулирана.

Изобретението предоставя също така фармацевтичен състав, съдържащ съединение с формула (IA), както е определено тук, или негова фармацевтично приемлива сол, или хидролизиращ се *in vivo* естер в комбинация с фармацевтично приемлив носител. Предпочитани или определени съединения с формула (IA) за използване в съставите на изобретението са описаните по-горе във връзка с предпочитаните съединения с формула (I).

Съставите от съединения с формула (I) могат да бъдат във форма, удобна за орална употреба (например като таблетки, хапчета, твърди или меки капсули, водни или маслени суспензии, емулсии, диспергируеми прахове или гранули, сиропи или еликсири), за локално прилагане (например под формата на кремове, мехлеми, гелове или водни или маслени разтвори или суспензии), за прилагане чрез инхалация (например под формата на фино раздробен прах или течен аерозол), за прилагане чрез инсуфляция (например под формата на фино раздробен прах) или за парентерално прилагане (например под формата на стерилен воден или маслен разтвор за венозно, подкожно или мускулно дозиране или под формата на свещички за ректално дозиране).

Съставите от изобретението могат да бъдат получени по традиционните методи с използване на конвенционални, известни в практиката фармацевтични ексципиенти. Така съставите, предназначени за орална употреба, могат да съдържат например едно или повече оцветяващи, подсладящи, ароматизиращи и/или консервиращи средства.

Подходящите фармацевтично приемливи ексципиенти за получаване на таблетки например включват инертни разредители като лактоза, натриев карбонат, калциев фосфат или калциев карбонат; гранулиращи и дезинтегриращи средства, като царевично нишесте или алгинова киселина; свързващи вещества като нишесте; мазилни средства като магнезиев стеарат, стеаринова киселина или талк; консервиращи средства като етил- или пропил-р-хидроксibenзоат; и антиоксиданти като аскорбинова киселина. Таблетираните форми могат да бъдат непокрити или покрити с цел модифициране на разпадането им и следващата абсорбция на активната съставка в стомашно-чревния тракт или за подобряване на стабилността и/или вида им, като и в двата случая се използват конвенционалните средства за покрития и известни в практиката методи.

Съставите за орална употреба могат да бъдат под формата на твърди желатинови капсули, в които активната съставка е смесена с твърд инертен разредител, например калциев карбонат, калциев фосфат или каолин, или под формата на меки желатинови капсули, в които активната съставка е смесена с вода или с масло като фъстъчено масло, течен парафин или зехтин.

Водните суспензии обикновено съдържат активната съставка във finely разпрасена форма заедно с едно или повече суспендиращи средства като натриева карбоксиметилцелулоза, метилцелулоза, хидроксипропилметилцелулоза, натриев алгинат,

поливинилпиролidon, трагакант и акациева смола; диспергиращи или омокрящи средства като лецитин или кондензационни продукти на алкиленоксид с мастни киселини (например полиоксиетилен-стеарат), или кондензационни продукти на етиленоксид с алифатни алкохоли с дълга верига, например хептадекаетиленоксицетанол, или кондензационни продукти на етиленоксид с частични естери, получени от мастни киселини и хекситол като полиоксиетилен-сорбитолмоноолеат, или кондензационни продукти на етиленоксид с частични естери, получени от мастни киселини и хекситолови анхидриди, например полиетилен сорбитанмоноолеат. Водните суспензии могат да съдържат също така един или повече консерванти (като етил- или пропил-р-хидроксibenзоат), анти-оксиданти (като аскорбинова киселина), оцветяващи, ароматизиращи и/или подслаждащи средства (като захароза, захарин или аспартам).

Маслените суспензии могат да бъдат формулирани чрез суспендиране на активната съставка в растително масло (като фъстъчено масло, зехтин, сусамово масло или кокосово масло) или в минерално масло (като течен парафин). Маслените суспензии могат да съдържат също така и стъстителите като пчелен восък, твърд парафин или цетилов алкохол. За да се получи орален препарат с добър вкус, могат да бъдат прибавени подслаждащи средства, като изброените по-горе, и ароматизиращи средства. Тези състави могат да бъдат консервирани чрез прибавяне на антиоксидант като аскорбинова киселина.

Диспергируемите прахове и гранули, подходящи за приготвяне на водни суспензии чрез прибавяне на вода, обикновено съдържат активната съставка заедно с диспергиращо или омокрящо средство, суспендиращо средство и един или повече консерванти. Примерите за подходящи диспергиращи, омокрящи и суспендиращи средства са между споменатите по-горе. Могат да участват също така и

допълнителни ексципиенти като подсладящи, ароматизиращи и оцветяващи средства.

Фармацевтичните състави от изобретението могат да бъдат също и под формата на маслено-водни емулсии. Маслената фаза може да бъде растително масло, като зехтин или фъстъчено масло, или минерално масло, например течен парафин, или смес от тях. Подходящи емулгиращи средства могат да бъдат например естествени смоли като акация или трагакант, естествени фосфатиди като соев лецитин, естери или частични естери, получени от мастни киселини и хекситолови анхидриди (например сорбитанмоноолеат) и кондензационни продукти на споменатите частични естери с етиленоксид като полиоксиетиленсорбитанмоноолеат. Емулсиите могат да съдържат също подсладящи, ароматизиращи и кондензиращи средства.

Сиропи и еликсири могат да бъдат формулирани с подсладящи средства като глицерол, пропиленгликол, сорбитол, аспартам или захароза и могат да съдържат също омекчаващо, консервиращо, ароматизиращо и/или оцветяващо средство.

Фармацевтичните състави могат да бъдат също под формата на стерилна инжекционна водна или маслена суспензия, която може да бъде произведена по известни в практиката методи с използване на едно или повече от споменатите по-горе подходящи диспергиращи или омокрящи и суспендиращи средства. Стерилният инжекционен препарат може да бъде също така стерилен инжекционен разтвор или суспензия в нетоксичен парентерално приемлив разредител или разтворител, например разтвор в 1,3-бутандиол.

Свещички могат да бъдат получени чрез смесване на активната съставка с подходящ недразнещ ексципиент, който е твърд при нормална и течен при ректална температура и

следователно се стапя в ректума, освобождавайки лекарството. Подходящите ексципиенти включват например какаово масло и полиетиленгликоли.

Формите за локално прилагане, като кремове, мехлеми, гелове и водни или маслени разтвори или суспензии, могат най-общо да бъдат получени чрез формулиране на активната съставка с традиционен локално приемлив носител или разредител с използване на известен в практиката конвенционален метод.

Съставите за прилагане чрез инсуфлация могат да бъдат под формата на фино раздробени съдържащи прах частички със среден диаметър например 30 μ и много по-малки, като от своя страна прахът съдържа или само активна съставка или активна съставка, разредена с един или повече физиологично приемливи носители като лактоза. Прахът за инсуфлация се съхранява в капсула, съдържаща например 1 до 50 mg от активната съставка за използване с турбоинхалиращо устройство, такова като устройството, което се използва за инсуфлация на известното средство натриев хромогликат.

Съставите за прилагане чрез инхалация могат да бъдат под формата на конвенционален аерозол под налягане, предназначен да освобождава активната съставка, или под формата на аерозол, съдържащ фино разделени твърди или течни капчици. Могат да бъдат използвани обичайните аерозолни пропеленти като летливи флуорирани въглеводороди или въглеводороди, като пулверизиращото устройство обикновено е пригодно да освобождава отмерено количество от активната съставка.

За допълнителна информация за получаване на лекарствени форми читателят може да се обърне към глава 25.2, том 5 на Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

Количеството на активната съставка, която се смесва с един или повече ексципиенти, за да се получи единична дозирана форма, варира в зависимост от лекувания пациент и от определения път на въвеждане. Например форма, предназначена за орално прилагане на хора, обикновено съдържа например от 0.5 mg до 2 g активно съединение, съчетано с подходящо количество от ексципиентите, което може да варира от около 5 до около 98 тегловни процента от общия състав. Единичните дозиранни форми обикновено съдържат от 1 mg до около 500 mg активна съставка. За допълнителна информация за пътищата на въвеждане и режимите на дозиране читателят може да се обърне към глава 25.2, том 5 на *Comprehensive Medicinal Chemistry* (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

Размерът на дозата от съединение с формула I за терапевтични или профилактични цели естествено ще варира в зависимост от естеството и остротата на състоянието, възрастта и пола на животното или пациента и пътя на въвеждане съгласно известни принципи в медицината. Както беше споменато по-горе, съединенията с формула I са приложими за лечение на болести или медицински състояния, дължащи се единствено или отчасти на действието на aurora2 киназа.

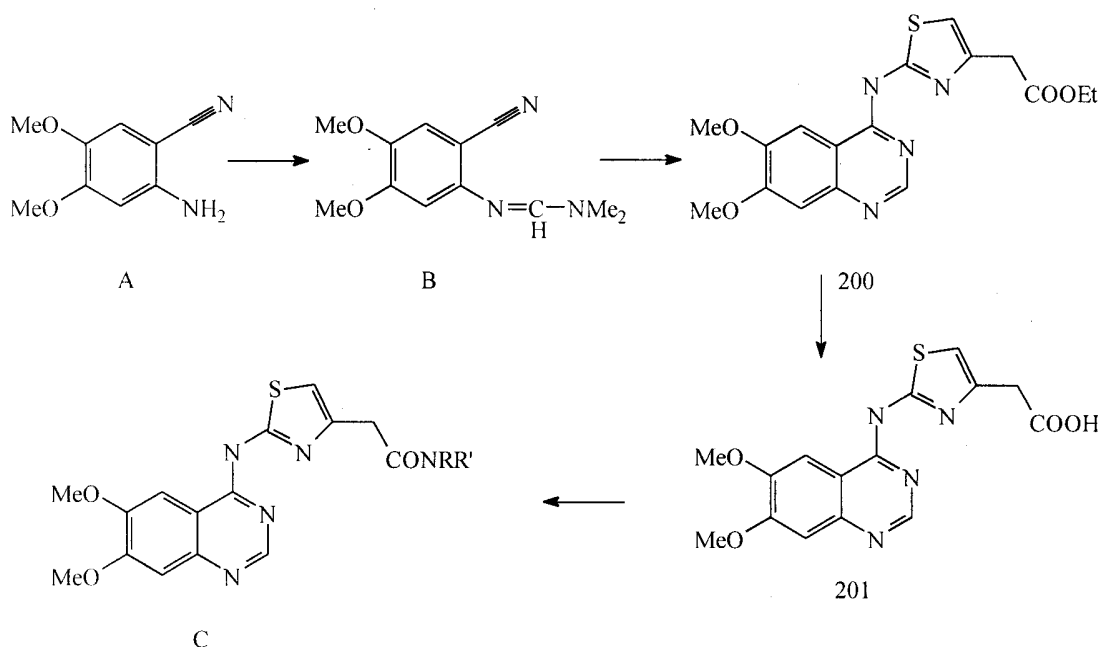
При използването на съединение с формула I за терапевтични или профилактични цели то обикновено се прилага така, че да се получи дневна доза в интервала например от 0.5 mg до 75 mg на килограм телесно тегло, дадени ако се изисква на разделени дози. Общо взето, когато се използва парентералния път на въвеждане, се прилагат по-ниски дози. Така например за венозно прилагане обикновено се използват например дози в интервала от 0.5 mg до 30 mg/kg телесно тегло. Подобно на това при прилагане чрез инхалация се използват например дози в интервала от 0.5 mg до 25 mg/kg телесно тегло. Предпочита се оралното прилагане

В един следващ аспект изобретението включва съединение с формула (I) или формула (IA), както е определено по-горе, или негова фармацевтично приемлива сол или хидролизиращ се *in vivo* естер за използване при получаването на лекарство за лечение на пролиферативна болест. Предпочитаните за тази цел съединения с формула (I) или формула (IA) са според описаното по-горе.

Примери за изпълнение на изобретението

Изобретението се илюстрира със следните примери.

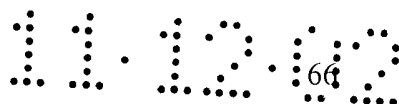
Обща схема 1



Съединение В

Аминонитрилът А (534 mg, 3 mmol) в бензен (15 ml) се привежда във взаимодействие с N,N-диметилформаимиддиметил-ацетал (535 mg, 4.5 mmol) при 90°C в колба, снабдена с устройство на Dean Stark. След 4.5 часа загряване при кипене разтворът се концентрира и оставащото масло се разпрашава с етер, давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на твърдо вещество (680 mg, 90 %).

¹HNMR (CDCl₃): 3.08 (s, 6H) ; 3.86 (s, 3H) ; 3.91 (s, 3H) ; 6.48 (s, 1H); 6.94 (s, 1H); 7.58 (s, 1H).



MS ES⁺ : 234 (M+H)⁺

Съединение 200

Смес от амидина **B** (1.4 g, 6 mmol) и етилов 2-амино-4-тиазолацетат (1.4 g, 7.5 mmol) в оцетна киселина (14 ml) се загрява при 130°C в продължение на 3 часа. Разтворителят се отстранява под вакуум и остатъкът се разпрашава в продължение на 10 минути в етанол (5 ml) и разтвор на NaHCO₃ (pH 8). Твърдото вещество се възстановява чрез филтруване, промива се с вода, разтваря се в CH₂Cl₂, и се изсушава над MgSO₄. CH₂Cl₂ се изпарява, оставащото масло се третира с етер и петролев етер, давайки съединението, посочено в заглавието (1.8 g, 80%).

¹H NMR (DMSO-d₆): 1.2 (t, 3H); 3.74 (s, 2H); 3.95 (s, 6H) ; 4.1 (q, 2H); 7.02 (s, 1H); 7.26 (s, 1H); 8.14 (s, 1H); 8.68 (s, 1H).

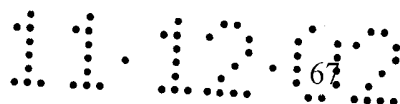
Съединение 201

Естерът **200** (1.8 g, 4.8 mmol) се привежда във взаимодействие при стайна температура в продължение на 2 часа с 2N NaOH (4.8 ml, 9.6 mmol) в етанол (20 ml). Сместа се охлажда до стайна температура и се подкислява с EtOH, HCl (2N) до pH 3. Разбърква се в продължение на 15 минути и жълтото твърдо вещество от титулното съединение се възстановява чрез филтруване (1.7 g, 100 %).

¹H NMR (DMSO-d₆): 3.71 (s, 2H); 3.96 (s, 3H); 3.97 (s, 3H) ; 7.11 (s, 1H); 7.28 (s, 1H); 8.3 (brs, 1H); 8.88 (s, 1H).

Синтез на амид C, общ метод

Киселината **201** (86.5 mg, 0.25 mmol) в диметилформаид (1 ml) се привежда във взаимодействие при стайна температура в продължение на 0.5 часа с различни амини (2.6 mmol) в присъствието на O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурониев хексафлуорофосфат (98 mg, 0.26 mmol) и DIEA (33 mg, 0.26 mmol). Към



сместа се прибавя разтвор на NaHCO_3 (1 ml) и вода (7 ml). Сместа се оставя да престои една нощ и утаеното твърдо вещество се възстановява чрез филтруване, промива се с вода и се изсушава под вакуум в присъствието на P_2O_5 , давайки съединения с формула **C**, както са изброени по-долу.

Пример 1

Като се използва реакцията, описана в Обща схема 1, и се излезе от 4-аминометилпиридин (27 mg, 0.25 mmol) се получава Съединение No. 1 от Таблица 1 (50 mg, 46 %).

^1H NMR (DMSO-d_6): 3.64 (s, 2H); 3.95 (s, 3H); 3.96 (s, 3H); 4.32 (d, 2H); 6.98 (s, 1H); 7.26 (m, 3H); 8.15 (s, 1H); 8.49 (m, 3H); 8.68 (s, 1H).

Пример 2

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 1 и излизаща от морфолин (23 mg, 0.26 mmol), дава съединение No 2 от Таблица 1 (70 mg, 67 %).

^1H NMR (DMSO-d_6 , TFA): 3.55 (br m, 8H); 3.88 (s, 2H); 3.97 (s, 3H); 4.0 (s, 3H); 7.15 (s, 1H); 7.27 (s, 1H); 7.92 (s, 1H); 9.07 (s, 1H).

Пример 3

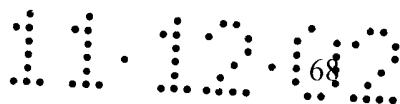
Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 1 и излизаща от 4-флуороанилин (29 mg, 0.26 mmol), дава съединение No. 3 от Таблица 1 (75 mg, 68 %).

^1H NMR (DMSO-d_6): 3.74 (s, 2H); 3.93 (s, 6H); 7.00 (s, 1H); 7.15 (t, 2H); 7.25 (s, 1H); 7.64 (m, 2H); 8.12 (s, 1H); 8.67 (s, 1H); 10.20 (s, 1H).

MS ES^+ : 440 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Пример 4

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 1 и излизаща от N,N-диметил-1,4-фенилендиамин (35 mg, 0.26 mmol), дава съединение 4 от Таблица 1 (65 mg, 56 %).



^1H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 3.2 (s, 6H); 3.9 (s, 2H); 3.97 (s, 3H); 4.0 (s, 3H); 7.27 (s, 1H); 7.3 (s, 1H); 7.65 (d, 2H); 7.8 (d, 2H); 7.99 (s, 1H).

MS ES $^+$: 465 (M+H) $^+$

Пример 5

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 1 и излизаща от 4-метоксианилин (32 mg, 0.26 mmol), дава съединение 5 от Таблица 1 (80 mg, 71 %).

^1H NMR (DMSO- d_6): 3.71 (s, 5H); 3.93 (s, 3H); 3.94 (s, 3H); 6.88 (d, 2H); 6.99 (s, 1H); 7.25 (s, 1H); 7.53 (d, 2H); 8.13 (s, 1H); 8.67 (s, 1H); 9.99 (s, 1H).

MS ES $^+$: 452 (M+H) $^+$

Пример 6

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 1 и излизаща от 5-метокси-2-метиланилин (36 mg, 0.26 mmol), дава съединение 6 от Таблица 1 (87 mg, 75 %).

^1H NMR (DMSO- d_6): 2.13 (s, 3H); 3.69 (s, 3H); 3.81 (s, 2H); 3.96 (s, 6H); 6.65 (m, 1H); 7.05 (m, 1H); 7.09 (d, 1H); 7.21 (s, 1H); 7.26 (s, 1H); 8.13 (s, 1H); 8.68 (s, 1H); 9.3 (s, 1H).

MS ES $^+$: 466 (M+H) $^+$

Пример 7

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 1 и излизаща от аминокеталдехиддиметилацетал (27 mg, 0.26 mmol), дава съединение 7 от Таблица 1 (80 mg, 74%).

^1H NMR (DMSO- d_6): 3.2 (t, 2H); 3.29 (s, 3H); 3.31 (s, 3H); 3.55 (s, 2H); 3.94 (s, 6H); 4.37 (t, 1H); 6.92 (s, 1H); 7.26 (s, 1H); 8.02 (t, 1H); 8.14 (s, 1H); 8.67 (s, 1H).

MS ES $^+$: 434 (M+H) $^+$

Пример 8

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 1 и излизаща от 3-трифлуорометиланилин (42 mg, 0.26 mmol), дава съединение 8 от Таблица 1 (72 mg, 59 %).

^1H NMR (DMSO- d_6): 3.80 (s, 2H); 3.93 (s, 3H); 3.94 (s, 3H); 7.04 (s, 1H); 7.26 (s, 1H); 7.41 (d, 1H); 7.55 (t, 1H); 7.81 (d, 1H); 8.13 (s, 1H); 8.69 (s, 1H); 10.50 (s, 1H).

MS ES⁺ : 490 (M+H)⁺

Пример 9

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 1 и излизаща от N-метилпиперазин (26 mg, 0.26 mmol), дава съединение 9 от Таблица 1 (65 mg, 61 %).

^1H NMR (DMSO- d_6): 2.73 и 2.77 (два t, 4H); 2.86 и 3.10 (два s, 3H); 3.56 и 3.74 (два t, 4H); 3.79 и 3.84 (два s, 2H); 3.95 (s, 6H); 6.95 (m, 1H); 7.26 (s, 1H); 8.14 (s, 1H); 8.68 (s, 1H).

MS ES⁺ : 429 (M+H)⁺

Пример 10

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 1 и излизаща от 2-метоксиетиламин (20 mg, 0.26 mmol), дава съединение 10 от Таблица 1 (68 mg, 67 %).

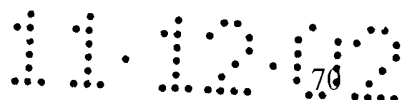
^1H NMR (DMSO- d_6): 3.25 (s, 3H); 3.3 (m, 6H); 3.54 (s, 2H); 3.94 (s, 6H); 6.92 (s, 1H); 7.26 (s, 1H); 8.0 (t, 1H); 8.14 (s, 1H); 8.67 (s, 1H).

MS ES⁺ : 404 (M+H)⁺

Пример 11

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 1 и излизаща от 2-(2-аминоетил)-N-метилпирол (32 mg, 0.26 mmol), дава съединение 11 от Таблица 1 (93 mg, 82 %).

^1H NMR (DMSO- d_6): 3.3 (m, 4H); 3.5 (s, 2H); 3.94 (s, 6H); 5.78 (s, 1H);



5.84 (m, 1H); 6.58 (s, 1H); 6.89 (s, 1H); 7.24 (s, 1H); 8.01 (t, 1H); 8.13 (s, 1H); 8.66 (s, 1H).

MS ES⁺ : 453 (M+H)⁺

Пример 12

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 1 и излизаща от 3-(метиламино)пропионитрил (22 mg, 0.26 mmol), дава съединение 12 от Таблица 1 (60 mg, 58 %).

¹HNMR (DMSO-d₆): 2.15 (s, 3H); 3.45 (m, 4H); 3.77 (s, 2H); 3.96 (s, 6H); 6.91 (s, 1H); 7.25 (s, 1H); 8.14 (s, 1H); 8.67 (s, 1H).

MS ES⁺ : 413(M+H)⁺

Пример 13

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 1 и излизаща от 4-флуоробензиламин (33 mg, 0.26 mmol), дава съединение 13 от Таблица 1 (81 mg, 81 %).

¹HNMR (DMSO-d₆): 3.59 (s, 2H); 3.95 (m, 6H); 4.27 (d, 2H); 6.94 (s, 1H); 7.15 (m, 2H); 7.26 (s, 1H); 7.31 (m, 2H); 7.95 (s, 1H); 8.14 (s, 1H); 8.41 (t, 1H); 8.67 (s, 1H).

MS ES⁺: 454 (M+H)⁺

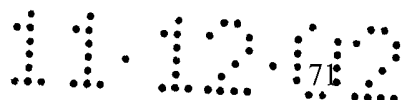
Пример 14

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 1 и излизаща от 4-хидроксиперидин (26 mg, 0.26 mmol), дава съединение 14 от Таблица 1 (86 mg, 80 %).

¹HNMR (DMSO-d₆): 1.21 (m, 2H); 1.65 (m, 2H); 3.02 (m, 1H); 3.16 (m, 1H); 3.65 (m, 1H); 3.78 (m, 3H); 4.71 (d, 1H); 6.91 (s, 1H); 7.26 (s, 1H); 8.14 (s, 1H); 9.67 (s, 1H).

MS ES⁺ : 430 (M+H)⁺

Пример 15



Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 1 и излизаща от 3-аминоацетофенон (35 mg, 0.26 mmol), дава съединение 15 от Таблица 1 (92 mg, 79 %).

$^1\text{HNMR}$ (DMSO- d_6): 2.59 (s, 3H); 3.78 (s, 2H); 3.90 (s, 3H); 3.93 (s, 3H); 7.02 (s, 1H); 7.26 (s, 1H); 7.47 (t, 1H); 7.67 (d, 1H); 7.89 (d, 1H); 8.12 (s, 1H); 8.2 (s, 1H); 8.68 (s, 1H); 10.36 (s, 1H).

MS ES $^+$: 464 (M+H) $^+$

Пример 16

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 1 и излизаща от 3,5-дифлуороанилин (34 mg, 0.26 mmol), дава съединение 16 от Таблица 1 (71 mg, 64 %).

$^1\text{HNMR}$ (DMSO- d_6 , TFA): 3.90 (s, 2H); 3.93 (s, 3H); 3.97 (s, 3H); 6.89 (m, 1H); 7.27 (s, 1H); 7.29 (s, 1H); 7.35 (m, 2H); 7.96 (m, 1H); 9.10 (s, 1H).

MS ES $^+$: 458 (M+H) $^+$

Пример 17

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 1 и излизаща от 3-цианоанилин (31 mg, 0.26 mmol), дава съединение 17 от Таблица 1 (90 mg, 84 %).

MS ES $^+$: 447 (M+H) $^+$

Пример 18

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 1 и излизаща от 2-флуороанилин (29 mg, 0.26 mmol), дава съединение 18 от Таблица 1 (86 mg, 82 %).

MS ES $^+$: 440 (M+H) $^+$

Пример 19

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 1 и излизаща от 3-(1-хидроксиетил)анилин (36 mg, 0.26 mmol), дава съединение 19 от

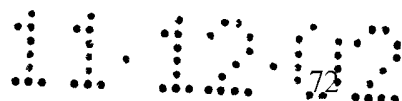


Таблица 1 (92 mg, 82 %).

MS ES⁺ : 466 (M+H)⁺

Пример 20

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 1 и излизаща от 2,3-дифлуороанилин (34 mg, 0.26 mmol), дава съединение 20 от Таблица 1 (51 mg, 47 %).

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 3.98 (s, 3H); 4.01 (s, 3H); 4.03 (s, 2H); 7.19 (m, 2H); 7.27 (s, 1H); 7.29 (s, 1H); 7.73 (m, 1H); 7.99 (s, 1H); 9.11 (s, 1H).

MS ES⁺ : 458 (M+H)⁺

Пример 21

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 1 и излизаща от 2-метил-4-флуороанилин (33 mg, 0.26 mmol), дава съединение 21 от Таблица 1 (94 mg, 86 %).

MS ES⁺ : 454 (M+H)⁺

Пример 22

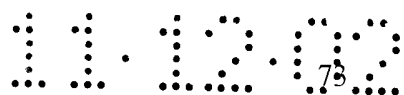
Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 1 и излизаща от 2-флуоро-3-хлороанилин (38 mg, 0.26 mmol), дава съединение 22 от Таблица 1 (60 mg, 53 %).

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 3.95 (s, 3H); 3.98 (s, 3H); 4.01 (s, 2H); 7.20 (m, 1H); 7.24 (s, 1H); 7.26 (s, 1H); 7.31 (m, 1H); 7.88 (m, 1H); 7.96 (s, 1H); 9.08 (s, 1H).

MS ES⁺ : 474 (M+H)⁺

Пример 23

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 1 и излизаща от 2,5-дифлуороанилин (34 mg, 0.26 mmol), дава съединение 23 от Таблица 1 (52 mg, 48 %).



^1H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 3.97 (s, 3H); 4.00 (s, 2H); 4.01 (s, 3H); 6.97 (m, 1H); 7.26 (s, 1H); 7.29 (s, 1H); 7.33 (m, 1H); 7.94 (m, 1H); 7.98 (s, 1H); 9.11 (s, 1H).

MS ES $^+$: 458(M+H) $^+$

Пример 24

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 1 и излизаща от 3-аминобензамид (36 mg, 0.26 mmol), дава съединение 24 от Таблица 1 (94 mg, 84 %).

MS ES $^+$: 465 (M+H) $^+$

Пример 25

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 1 и излизаща от 4-аминофенол (29 mg, 0.26 mmol), дава съединение 25 от Таблица 1 (89 mg, 84 %).

^1H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 3.81 (s, 2H); 3.97 (s, 3H); 4.00 (s, 3H); 6.71 (d, 2H); 7.23 (s, 1H); 7.27 (s, 1H); 7.40 (d, 2H); 7.95 (s, 1H); 9.09 (s, 1H).

MS ES $^+$: 438 (M+H) $^+$

Пример 26

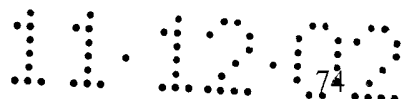
Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 1 и излизаща от 2-флуоро-5-метиланилин (33 mg, 0.26 mmol), дава съединение 26 от Таблица 1 (88 mg, 81 %).

MS ES $^+$: 454 (M+H) $^+$

Пример 27

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 1 и излизаща от 2-бromo-4-флуороанилин (50 mg, 0.26 mmol), дава съединение 27 от Таблица 1 (68 mg, 55 %).

^1H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 3.89 (s, 2H); 3.94 (s, 3H); 3.97 (s, 3H); 7.21 (m, 1H); 7.25 (s, 1H); 7.6 (s, 1H); 7.61 (m, 1H); 7.92 (m, 1H); 7.95 (s, 1H);



9.07 (s, 1H).

MS ES⁺: 518, 520 (M+H)⁺

Пример 28

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 1 и излизаща от 3,4-дифлуороанилин (34 mg, 0.26 mmol), дава съединение 28 от Таблица 1 (81 mg, 74 %).

MS ES⁺:458(M+H)⁺

Пример 29

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 1 и излизаща от изонипекотинамид (34 mg, 0.26 mmol), дава съединение 29 от Таблица 1 (96 mg, 88 %).

MS ES⁺ : 457 (M+H)⁺

Пример 30

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 1 и излизаща от 4-трифлуорометоксианилин (47 mg, 0.26 mmol), дава съединение 30 от Таблица 1 (105 mg, 87 %).

MS ES⁺ : 506 (M+H)⁺

Пример 31

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 1 и излизаща от 5-амино-2-метоксипиридин (33 mg, 0.26 mmol), дава съединение 31 от Таблица 1 (86 mg, 79 %).

MS ES⁺ : 453 (M+H)⁺

Пример 32

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 1 и излизаща от 2,4-дифлуороанилин (34 mg, 0.26 mmol), дава съединение 32 от Таблица 1 (81 mg, 74 %).

MS ES⁺ : 458 (M+H)⁺

Пример 33

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 1 и излизаща от 4-аминорезорцинол хидрохлорид (43 mg, 0.26 mmol), дава съединение 33 от Таблица 1 (84 mg, 77 %).

MS ES⁺ : 454 (M+H)⁺

Пример 34

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 1 и излизаща от 3-аминопиридин (25 mg, 0.26 mmol), дава съединение 34 от Таблица 1 (101 mg, 100 %).

MS ES⁺ : 423 (M+H)⁺

Пример 35

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 1 и излизаща от 4-хлороанилин (34 mg, 0.26 mmol), дава съединение 35 от Таблица 1 (109 mg, 100 %).

MS ES⁺ : 456, 458 (M+H)⁺

Пример 36

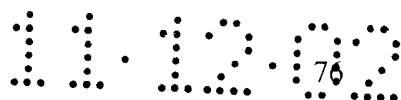
Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 1 и излизаща от пиролидин (19 mg, 0.26 mmol), дава съединение 36 от Таблица 1 (33 mg, 35 %).

MS ES⁺ : 400 (M+H)⁺

Пример 37

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 1 и излизаща от 3-метоксианилин (33 mg, 0.26 mmol), дава съединение 37 от Таблица 1 (94 mg, 87 %).

¹HNMR (DMSO-d₆, TEA): 3.72 (s, 3H); 3.87 (s, 2H); 3.96 (s, 3H); 4.0 (s, 3H); 6.64 (m, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.21 (d, 1H); 7.22 (s, 1H); 7.24 (s, 1H); 7.27 (s, 1H); 7.95 (s, 1H); 9.09 (s, 1H).



MS ES⁺ : 452 (M+H)⁺

Пример 38

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 1 и излизаща от 3-хидрокси-4-метоксианилин (37 mg, 0.26 mmol), дава съединение 38 от Таблица 1 (95 mg, 85 %).

MS ES⁺ : 468 (M+H)⁺

Пример 39

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 1 и излизаща от 3-нитроанилин (36 mg, 0.26 mmol), дава съединение 39 от Таблица 1 (87 mg, 78 %).

MS ES⁺ : 467 (M+H)⁺

Пример 40

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 1 и излизаща от 1-метил-3-нитроанилин (40 mg, 0.26 mmol), дава съединение 40 от Таблица 1 (50 mg, 44 %).

MS ES⁺ : 481 (M+H)⁺

Пример 41

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 1 и излизаща от 2-анилиноетанол (36 mg, 0.26 mmol), дава съединение 41 от Таблица 1 (45 mg, 41 %).

MS ES⁺ : 466 (M+H)⁺

Пример 42

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 1 и излизаща от 4-трифлуорометиланилин (43 mg, 0.26 mmol), дава съединение 42 от Таблица 1 (86 mg, 73 %).

MS ES⁺ : 490 (M+H)⁺

Пример 43

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 1 и излизаща от 3-амино-6-хлоропиридин (33 mg, 0.26 mmol), дава съединение 43 от Таблица 1 (90 mg, 82 %).

^1H NMR (DMSO- d_6 , TEA): 3.92 (s, 2H); 3.96 (s, 3H); 4.0 (s, 3H); 7.27 (s, 1H); 7.28 (s, 1H); 7.46 (d, 1H); 7.98 (s, 1H); 8.1 (d, 1H); 8.65 (d, 1H); 9.1 (s, 1H).

MS ES $^+$: 457, 459 (M+H) $^+$

Пример 44

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 1 и излизаща от 2-метокси-5-хлороанилин (42 mg, 0.26 mmol), дава съединение 44 от Таблица 1 (90 mg, 77 %).

MS ES $^+$: 486, 488 (M+H) $^+$

Пример 45

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 1 и излизаща от 2-метиламиноетанол (20 mg, 0.26 mmol), дава съединение 45 от Таблица 1 (83 mg, 86 %).

MS ES $^+$: 404 (M+H) $^+$

Пример 46

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 1 и излизаща от 4-аминопиридин (25 mg, 0.26 mmol), дава съединение 46 от Таблица 1 (101 mg, 100 %).

MS ES $^+$: 423 (M+H) $^+$

Пример 47

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 1 и излизаща от 3-метил-4-бромоанилин (49 mg, 0.26 mmol), дава съединение 47 от Таблица 1 (120 mg, 97 %).

MS ES⁺: 516, 517 (M+H)⁺

Пример 48

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 1 и излизаща от 2-хлоро-5-метоксианилин (42 mg, 0.26 mmol), дава съединение 48 от Таблица 1 (65 mg, 56 %).

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 3.73 (s, 2H); 3.98 (m, 9H); 6.78 (m, 1H); 7.28 (s, 2H); 7.39 (d, 1H); 7.50 (d, 1H); 7.98 (s, 1H); 9.10 (s, 1H).

MS ES⁺ : 486, 488 (M+H)⁺

Пример 49

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 1 и излизаща от 4-аминотолуен (28 mg, 0.26 mmol), дава съединение 49 от Таблица 1 (89 mg, 85 %).

MS ES⁺ : 436 (M+H)⁺

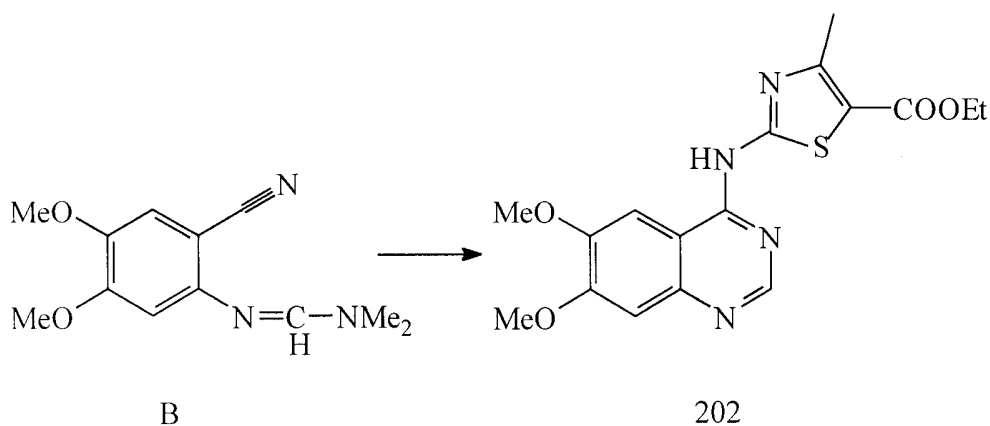
Пример 50

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 1 и излизаща от R(-)-2-пиролидинметанол (27 mg, 0.26 mmol), дава съединение 50 от Таблица 1 (81 mg, 78 %).

MS ES⁺ : 430 (M+H)⁺

Пример 50A

Получаване на Съединение 202



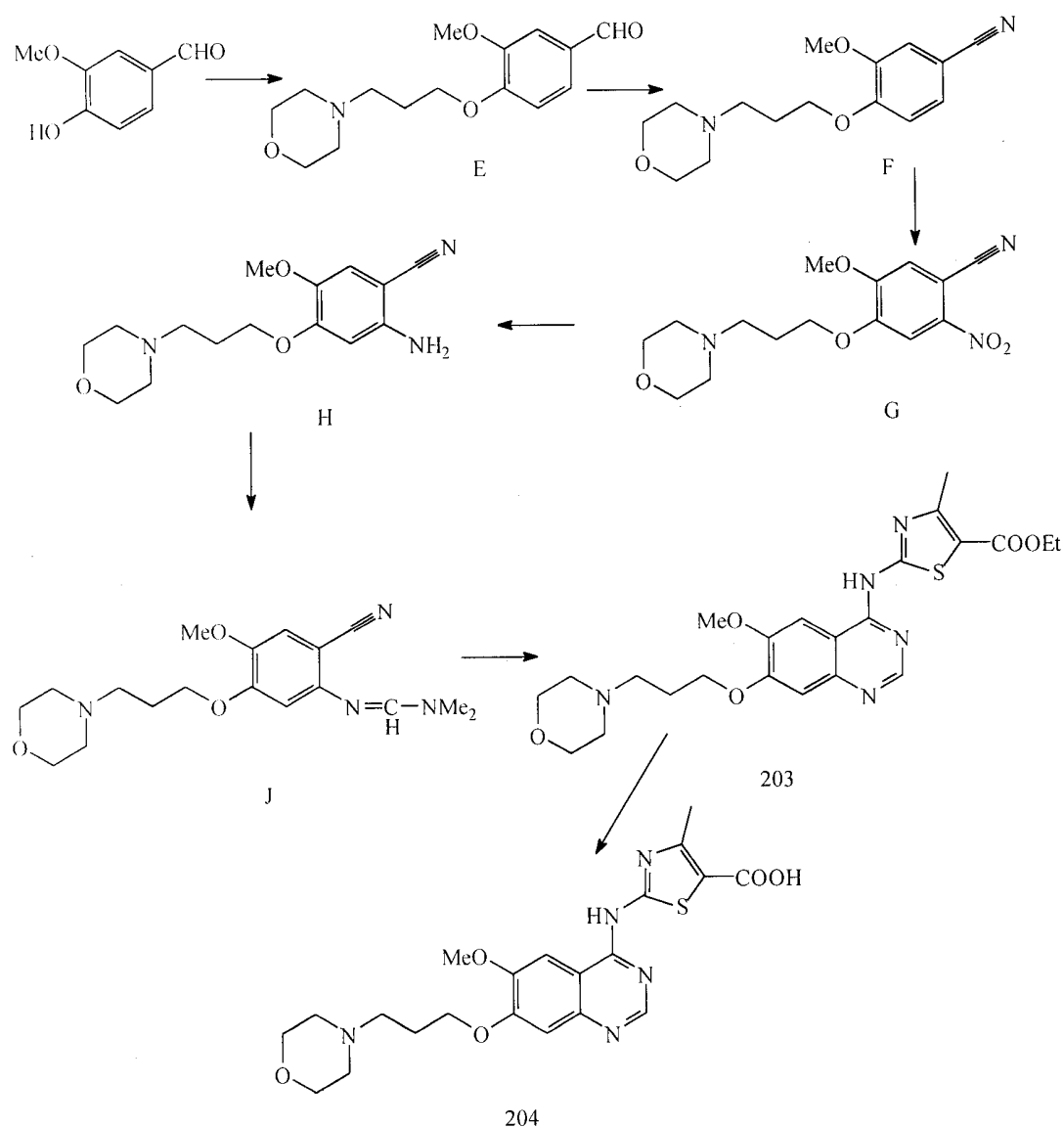
Амидинът **B** (117 mg, 0.5 mmol) в оцетна киселина (12 ml) се привежда във взаимодействие с етилов 2-амино-4-метилтиазол-5-

карбоксилат (112 mg, 0.6 mmol) при 130°C в продължение на 3 часа. Разтворителят се изпарява, остатъкът се смесва с етанол и се разбърква в продължение на 10 минути с разтвор на NaHCO_3 . Твърдото вещество се възстановява чрез филтруване, промива се с вода и етер и се изсушава под вакуум, давайки съединението, посочено в заглавието под формата на жълто твърдо вещество (157 mg, 84 %).

^1H NMR (DMSO-d_6): 1.31 (t, 3H); 2.6 (s, 3H); 3.96 (s, 6H); 4.27 (q, 2H); 7.28 (s, 1H); 8.11 (s, 1H); 8.77 (s, 1H).

MS ES^+ : 375 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Обща схема 2



Съединение E

Ванилин (30.4 g, 0.2 mol) се разтваря при 50°C в диметилформамид (200 ml) в присъствието на K₂CO₃. Към тази смес бавно за 30 минути се прибавя N-(3-хлоропропил)морфолин, като се загрява една нощ при 80°C. Полученият KCl се отстранява чрез филтруване, разтворителят се изпарява и оставащото оранжево масло се разтваря в AcOEt, промива се с вода (2 x), изсушава се над MgSO₄, филтрува се и се концентрира. Оставащото масло изкрystalизира, давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на бяло твърдо вещество (45.6 g, 82 %).

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.22 (m, 2H); 3.13 (t, 2H); 3.32 (t, 2H); 3.52 (d, 2H); 3.67 (t, 2H); 3.84 (s, 3H); 4.02 (d, 2H); 4.18 (t, 2H); 7.20 (d, 1H); 7.43 (d, 1H); 7.58 (d, 1H); 9.90 (s, 1H).

MS ES⁺ : 280 (M+H)⁺

Съединение F

Алдехидът E (5.6 g, 20 mmol) се прибавя към разтвор на натриев ацетат (3.3 g, 40 mmol) и хидроксиламин хидрохлорид (2.8 g, 40 mmol) в оцетна киселина (25 ml). Сместа се загрява при кипене в продължение на 18 часа, охлажда се, разрежда се с вода и се екстрахира с метиленхлорид, изсушава се над MgSO₄, филтрува се и се концентрира, давайки съединението, посочено в заглавието (5.1 g, 93 %).

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.19 (m, 2H); 3.12 (t, 2H); 3.29 (t, 2H); 3.50 (d, 2H); 3.67 (t, 2H); 3.81 (s, 3H); 4.01 (d, 2H); 4.15 (t, 2H); 7.12 (d, 1H); 7.39 (s, 1H); 7.41 (d, 1H).

MS ES⁺ : 277 (M+H)⁺

Съединение G

Нитрилът F (37.2 g, 135 mmol) в оцетна киселина (100 ml) се

прибавя към разтвор на азотна киселина ($d = 1.42$) 180 ml, с такава скорост, че температурата да се поддържа под 30°C. Сместа се разбърква една нощ при стайна температура. Към разтвора при 0° се прибавя бавно разтвор на калиев хидроксид (10N, 370 ml), при което се получава крайно рН 11-12. Реакционната смес се екстрахира с CH_2Cl_2 , органичните фази се изсушават над MgSO_4 , филтруват се и се изпаряват, като се получава жълто твърдо вещество, което се измива с етер и се изсушава, давайки съединението, посочено в заглавието (22 g, 50 %).

^1H NMR (DMSO-d_6 , TFA): 2.2 (m, 2H); 3.13 (t, 2H); 3.3 (t, 2H); 3.53 (d, 2H); 3.67 (t, 2H); 3.99 (s, 3H); 4.01 (d, 2H); 4.31 (t, 2H); 7.74 (s, 1H); 7.90 (s, 1H).

Съединение H

Съединение G (21 g, 65 mmol) в разтвор на CH_2Cl_2 (250 ml) се привежда във взаимодействие при стайна температура в продължение на една нощ с натриев хидросулфит (92 g, 458 mmol) в разтвор на вода (250 ml) в присъствието на тетрабутиламониев хлорид (12.7 g, 45.8 mmol). Прибавя се натриев хидроксид (2N) и реакционната смес се екстрахира с CH_2Cl_2 , органичната фаза се измива с вода, изсушава се над MgSO_4 , филтрува се и се изпарява. Остатъкът се пречиства посредством хроматография върху силикагел, елуент: $\text{AcOEt}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$: 50/50 и след това $\text{MeOH}/\text{AcOEt}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 5/45/50 до 20/30/50, давайки съединението, посочено в заглавието (12.5 g, 66 %).

^1H NMR (DMSO-d_6 , TFA): 2.2 (m, 2H); 3.13 (t, 2H); 3.31 (t, 2H); 3.53 (d, 2H); 3.68 (t, 2H); 3.71 (s, 3H); 4.05 (m, 4H); 6.56 (s, 1H); 7.02 (s, 1H).

MS ES^+ : 292($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Съединение J

Аминонитрилът **H** (2.91 g, 10 mmol) в разтвор на толуен (50 ml) се привежда във взаимодействие при 105°C в продължение на 5 часа в колба, снабдена с устройство на Dean Stark с N,N-диметилформамиддиметилацетал (1.79 g, 15 mmol). Разтворителят се изпарява, остатъкът се разпрашава с етер, давайки съединението, посочено в заглавието (3.4 g, 98 %).

^1H NMR (DMSO- d_6): 1.87 (m, 2H); 2.36 (m, 6H); 2.95 (s, 3H); 3.04 (s, 3H); 3.56 (t, 4H); 3.72 (s, 3H); 4.06 (t, 2H); 6.72 (s, 1H); 7.07 (s, 1H); 7.89 (s, 1H).

MS ES $^+$: 347 (M+H) $^+$

Съединение 203

Амидинът **J** (173 mg, 0.5 mmol) се разтваря в AcOH (1.7 ml) в присъствието на етил-2-амино-4-метилтиазол-5-карбоксилат (112 mg, 0.6 mmol) и се загрява при 130°C в продължение на 3 часа. Разтворителят се отстранява чрез изпаряване и оставащото твърдо вещество се разбърква в етанол и разреден разтвор на NaHCO $_3$ в продължение на 10 минути. Твърдото вещество се измива с вода и се изсушава над P $_2$ O $_5$ под вакуум, давайки жълт прах от съединението, посочено в заглавието (170 mg, 70 %).

^1H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 1.32 (t, 3H); 2.30 (m, 2H); 2.68 (s, 3H); 3.16 (t, 2H); 3.35 (t, 2H); 3.54 (d, 2H); 3.68 (t, 2H); 3.99 (s, 3H); 4.03 (d, 2H); 4.32 (m, 4H); 7.38 (s, 1H); 8.01 (s, 1H); 9.26 (s, 1H).

MS ES $^+$: 488 (M+H) $^+$

Съединение 204

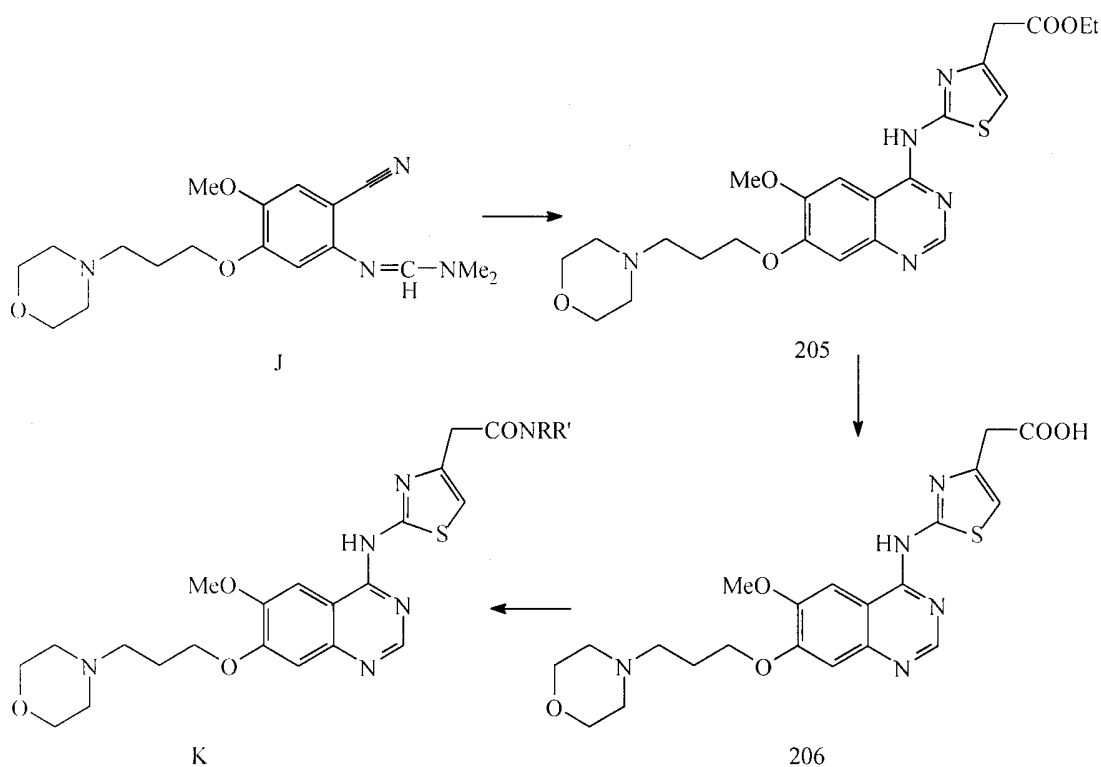
Естерът **203** (122 mg, 0.25 mmol) се суспендира в етанол (5 ml) и се привежда във взаимодействие при 80°C в продължение на 1 час с натриев хидроксид (10N, 0.5 ml). Реакционната смес се охлажда,

подкислява се (pH 3.5), жълтата утайка се филтрува, промива се с вода и се изсушава под вакуум, давайки съединението, посочено в заглавието (100 mg, 87 %).

^1H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 2.32 (m, 2H); 2.62 (s, 3H); 3.16 (t, 2H); 3.36 (t, 2H); 3.57 (d, 2H); 3.71 (t, 2H); 3.99 (s, 3H); 4.03 (d, 2H); 4.33 (t, 2H); 7.35 (s, 1H); 7.98 (s, 1H); 9.23 (s, 1H).

MS ES^+ : 460 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Обща схема 3



Съединение 205

Амидинът **J** (2.08 g, 6 mmol) се привежда във взаимодействие с етилов 2-амино-4-тиазолацетат (1.34 g, 7.2 mmol) в оцетна киселина (2 ml) в продължение на 4 часа при 130°C под аргон. Разтворителят се изпарява, оставащото масло се разпръсква в етер/петролев етер и твърдото вещество се филтрува. Това твърдо вещество се суспендира във вода при pH 9 (NaHCO_3) и се екстрахира с CH_2Cl_2 , изсушава се и се изпарява, давайки съединението, посочено в заглавието (2 g, 68 %).

^1H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 2.3 (m, 2H); 3.16 (t, 2H); 3.36 (t, 2H); 3.56 (d, 2H); 3.69 (t, 2H); 3.87 (s, 2H); 4.0 (s, 3H); 4.04 (d, 2H); 4.15 (q, 2H); 4.31 (t, 2H); 7.28 (s, 1H); 7.34 (s, 1H); 8.06 (s, 1H); 9.15 (s, 1H).

MS ES $^+$: 488 (M+H) $^+$

Съединение 206

Естерът **205** (2 g, 4.1 mmol) се суспендира в етанол (20 ml). Към суспензията се прибавя 2N натриев хидроксид (4.1 ml, 8.2 mmol) и се разбърква в продължение на 3 часа при стайна температура. Към разтвора се прибавя HCl 2N, жълтата утайка се филтрува, промива се с вода, етанол и етер и се изсушава под вакуум, давайки съединението, посочено в заглавието (1.98 g, 99 %).

^1H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 2.31 (m, 2H); 3.16 (t, 2H); 3.55 (d, 2H); 3.71 (t, 2H); 3.79 (s, 2H); 4.0 (s, 3H); 4.03 (d, 2H); 4.31 (t, 2H); 7.25 (s, 1H); 7.34 (s, 1H); 8.01 (s, 1H); 9.12 (s, 1H).

MS ES $^+$: 460 (M+H) $^+$

Синтез на амида K, общ метод

Киселината **206** (83 mg, 0.17 mmol) в диметилформаид (0.8 ml) се привежда във взаимодействие в продължение на 6 часа при стайна температура с амин (0.17 mmol) в присъствието на O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурониев хексафлуорофосфат (78 mg, 0.204 mmol) и DIEA (52 mg, 0.4 mmol). След това реакционната смес се третира с разтвор на NaHCO $_3$ (6 ml) при разбъркване в продължение на 2 часа, промива се с вода, охлажда се до 5°C и твърдото вещество се филтрува, разпрашава се с етер и се изсушава под вакуум над P $_2$ O $_5$, давайки титулните съединения.

Пример 51

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 3 и излизаща от анилин (19 mg, 0.2 mmol), дава съединение 51 от Таблица 2 (73 mg, 81

%).

^1H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 2.29 (m, 2H); 3.16 (t, 2H); 3.35 (t, 2H); 3.54 (d, 2H); 3.68 (t, 2H); 3.88 (s, 2H); 3.98 (s, 3H); 4.03 (d, 2H); 4.3 (t, 2H); 7.09 (t, 1H); 7.27 (s, 1H); 7.33 (m, 3H); 7.63 (d, 2H); 7.99 (s, 1H); 9.12 (s, 1H).

MS ES^+ : 535 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 52

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 3 и излизаща от 4-флуороанилин (23 mg, 0.2 mmol), дава съединение 52 от Таблица 2 (79 mg, 84 %).

^1H NMR (DMSO- d_6 -TFA): 2.29 (m, 2H); 3.15 (t, 2H); 3.34 (t, 2H); 3.54 (d, 2H); 3.67 (t, 2H); 3.87 (s, 2H); 3.98 (s, 3H); 4.02 (d, 2H); 4.3 (t, 2H); 7.17 (t, 2H); 7.27 (s, 1H); 7.32 (s, 1H); 7.63 (m, 2H); 7.99 (s, 1H); 9.11 (s, 1H).

MS ES^+ : 553 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 53

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 3 и излизаща от 4-диметиламиноанилин (28 mg, 0.2 mmol), дава съединение 53 от Таблица 2 (52 mg, 53 %).

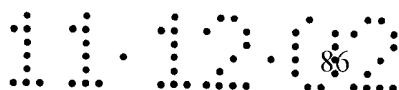
^1H NMR (DMSO- d_6 -TFA): 2.3 (m, 2H); 3.15 (t, 2H); 3.19 (s, 6H); 3.34 (t, 2H); 3.54 (d, 2H); 3.68 (t, 2H); 3.91 (s, 2H); 3.98 (s, 3H); 4.03 (d, 2H); 4.30 (t, 2H); 7.28 (s, 1H); 7.33 (s, 1H); 7.64 (d, 1H); 7.77 (d, 1H); 8.01 (s, 1H); 9.12 (s, 1H).

MS ES^+ : 578 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Пример 54

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 3 и излизаща от 4-хлороанилин (26 mg, 0.2 mmol), дава съединение 54 от Таблица 2 (72 mg, 75 %).

^1H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 2.31 (m, 2H); 3.14 (t, 2H); 3.35 (t, 2H); 3.54



(d, 2H); 3.68 (t, 2H); 3.89 (s, 2H); 3.98 (s, 3H); 4.03 (d, 2H); 4.3 (t, 2H); 7.27 (s, 1H); 7.32 (s, 1H); 7.38 (d, 1H); 7.65 (d, 1H); 8.0 (s, 1H); 9.12 (s, 1H).

MS ES⁻: 567, 569 (M⁻H)⁻.

Пример 55

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 3 и излизаща от 3-амино-6-хлоропиридин (26 mg, 0.2 mmol), дава съединение 55 от Таблица 2 (80 mg, 83 %).

¹H NMR (DMSO-d₆, TFA): 2.28 (m, 2H); 3.16 (t, 2H); 3.35 (t, 2H); 3.55 (d, 2H); 3.68 (t, 2H); 3.93 (s, 2H); 3.98 (s, 3H); 4.04 (d, 2H); 4.3 (t, 2H); 7.29 (s, 1H); 7.33 (s, 1H); 7.49 (d, 1H); 8.01 (s, 1H); 8.09 (d, 1H); 8.66 (d, 1H); 9.13 (s, 1H).

MS ES⁺ : 570, 572 (M+H)⁺.

Пример 56

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 3 и излизаща от морфолин (18 mg, 0.2 mmol), дава съединение 56 от Таблица 2 (14 mg, 16 %).

¹H NMR (DMSO-d₆, TFA): 2.3 (m, 2H); 3.17 (t, 2H); 3.37 (t, 2H); 3.6 (m, 12H); 3.9 (s, 2H); 3.99 (s, 3H); 4.03 (d, 2H); 4.3 (t, 2H); 7.17 (s, 1H); 7.3 (s, 1H); 7.95 (s, 1H); 9.09 (s, 1H).

MS ES⁺ : 529 (M+H)⁺

Пример 57

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 3 и излизаща от пиролидин (14 mg, 0.2 mmol), дава съединение 57 от Таблица 2 (73 mg, 84 %).

¹H NMR (DMSO-d₆, TFA): 1.82 (m, 2H); 1.93 (m, 2H); 2.28 (m, 2H); 3.16 (t, 2H); 3.36 (m, 4H); 3.55 (m, 4H); 3.68 (t, 2H); 3.71 (s, 2H); 3.99 (s, 3H); 4.04 (d, 2H); 4.3 (t, 2H); 7.17 (s, 1H); 7.3 (s, 1H); 7.94 (s, 1H); 9.08 (s,

¹H).

MS ES⁺: 513(M+H)⁺

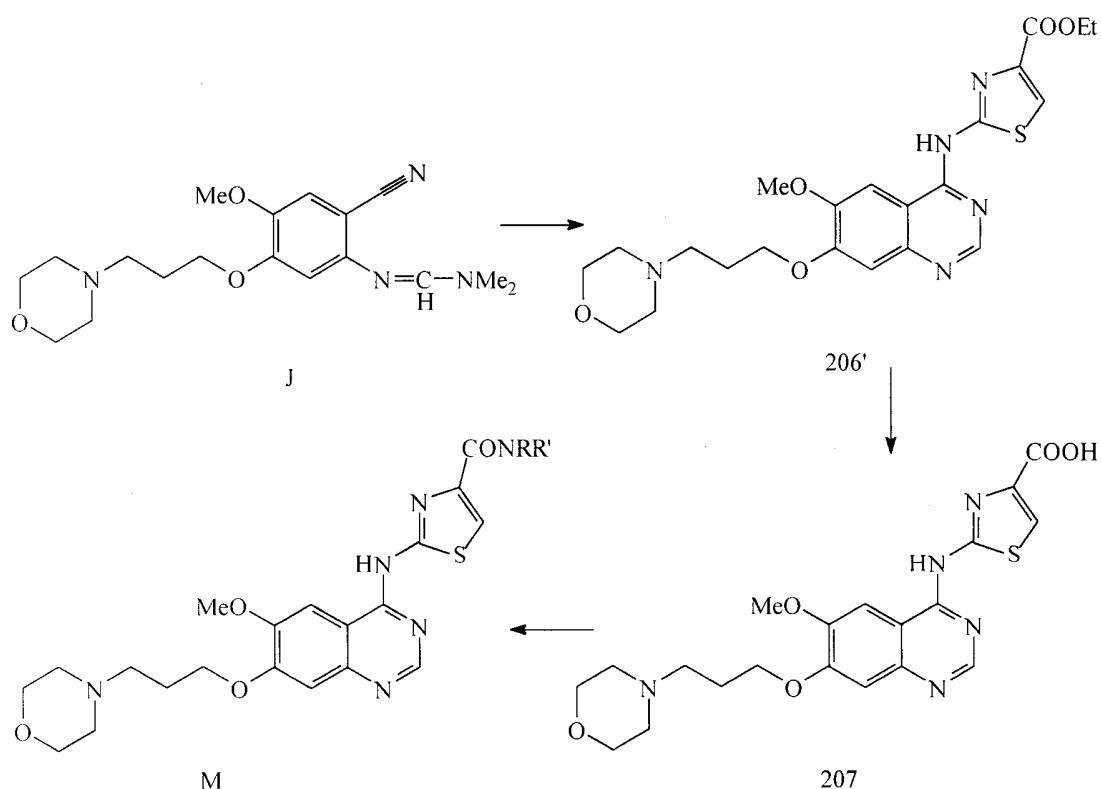
Пример 58

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 3 и излизаща от циклохексиламин (20 mg, 0.2 mmol), дава съединение 58 от Таблица 2 (80 mg, 87 %).

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 1.25 (m, 4H); 1.75 (m, 4H); 2.3 (m, 2H); 3.15 (t, 2H); 3.35 (t, 2H); 3.56 (d, 2H); 3.6 (s, 2H); 3.69 (t, 2H); 3.99 (s, 3H); 4.04 (d, 2H); 4.3 (t, 2H); 7.15 (s 1H); 7.97 (s, 1H); 9.09 (s, 1H);

MS ES⁺: 541 (M+H)⁺

Обща схема 4



Съединение 206¹

Амидинът J (1.38 g, 4 mmol) в оцетна киселина (14 ml) се привежда във взаимодействие с етилов 2-амино-4-тиазолкарбоксилат (0.72 g, 4.2 mmol) при 130°C в продължение на 6 часа. Разтворителят се

изпарява, остатъкът се разтваря в етанол и се разбърква с наситен разтвор на NaHCO_3 . Сместа се екстрахира с CH_2Cl_2 , изсушава се и се пречиства посредством хроматография върху силикагел с елуент $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98/2 $\rightarrow$ 90/10, давайки съединението, посочено в заглавието (0.738 g, 52 %).

^1H NMR (DMSO-d_6 , TFA): 1.34 (t, 3H); 2.28 (m, 2H); 3.16 (t, 2H); 3.35 (t, 2H); 3.55 (d, 2H); 3.68 (t, 2H); 4.03 (s, 3H); 4.04 (d, 2H); 4.34 (m, 4H); 7.45 (s, 1H); 8.33 (s, 1H); 8.44 (s, 1H); 9.26 (s, 1H).

MS ES^+ : 474 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Съединение 207

Естерът **206**¹ (946 mg, 2 mmol) в суспензия в етанол (20 ml) се третира при 75°C в продължение на 45 минути с натриев хидроксид (6N, 4 ml). Реакционната смес след това се охлажда до стайна температура и се подкислява (pH 3) с 6N HCl. Утайката се филтрува, промива се с етанол, разпрашава се с етер и се изсушава под вакуум, давайки съединението, посочено в заглавието (795 mg, 80 %).

^1H NMR (DMSO-d_6 , TFA): 2.34 (m, 2H); 3.15 (t, 2H); 3.35 (t, 2H); 3.54 (d, 2H); 3.76 (t, 2H); 4.03 (m, 5H); 4.35 (t, 2H); 7.48 (s, 1H); 8.26 (s, 1H); 8.41 (s, 1H); 9.29 (s, 1H).

Синтез на амиди с обща структурна формула М, общ метод

Киселината **207** (79 mg, 0.16 mmol) в диметилформамид (1 ml) се привежда във взаимодействие в продължение на 1 час при стайна температура с амин (0.19 mmol) в присъствието на О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурониев хексафлуорофосфат (73 mg, 0.19 mmol) и DIEA (52 mg, 0.4 mmol). Реакционната смес се третира при разбъркване в продължение на 0.5 час с разтвор на NaHCO_3 (5 ml) и твърдото вещество се филтрува, изсушава се под вакуум над P_2O_5 . При съединенията, които не се утаяват, разтворът се концентрира до сухо, остатъкът се измива с метиленхлорид/метанол и

се филтрува. Към метиленхлорид/метаноловия разтвор се прибавя диалуминиев триоксид и разтворителят се изпарява. Пречистването на съединенията се извършва чрез хроматография върху диалуминиев триоксид, елуент CH_2Cl_2 ; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 95/5, при което се получават титулните съединения.

Пример 59

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 4 и излизаща от анилин (18 mg, 0.19 mmol), дава съединение 59 от Таблица 3 (50 mg, 60 %).

^1H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 2.3 (m, 2H); 3.16 (t, 2H); 3.36 (t, 2H); 3.55 (d, 2H); 3.69 (t, 2H); 4.03 (d, 2H); 4.05 (s, 3H); 4.34 (t, 2H); 7.14 (t, 1H); 7.39 (t, 2H); 7.45 (s, 1H); 7.8 (d, 2H); 8.29 (s, 1H); 8.41 (s, 1H); 9.29 (s, 1H).

MS ES^+ : 521 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 60

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 4 и излизаща от 4-флуороанилин (21 mg, 0.19 mmol), дава съединение 60 от Таблица 3 (70 mg, 82 %).

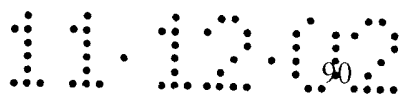
^1H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 2.3 (m, 2H); 3.16 (t, 2H); 3.33 (t, 2H); 3.56 (d, 2H); 3.68 (t, 2H); 4.03 (d, 2H); 4.04 (s, 3H); 4.35 (t, 2H); 7.22 (t, 2H); 7.45 (s, 1H); 7.83 (m, 2H); 8.28 (s, 1H); 8.4 (s, 1H); 9.27 (s, 1H).

MS ES^+ : 539 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Пример 61

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 4 и излизаща от 4-хлороанилин (24 mg, 0.19 mmol), дава съединение 61 от Таблица 3 (70 mg, 79 %).

^1H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 2.3 (m, 2H); 3.15 (t, 2H); 3.36 (t, 2H); 3.56 (d, 2H); 3.68 (t, 2H); 4.04 (m, 5H); 4.35 (t, 2H); 7.45 (m, 3H); 7.84 (d,



2H); 8.29 (s, 1H); 8.4 (s, 1H); 9.27 (s, 1H).

MS ES⁺ : 555, 557 (M₊H)⁺

Пример 62

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 4 и излизаща от циклохексиламин (19 mg, 0.19 mmol), дава съединение 62 от Таблица 3 (60 mg, 72 %).

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 1.32 (m, 5H); 1.62 (m, 1H); 1.73 (m, 2H); 1.87 (m, 2H); 2.33 (m, 2H); 3.15 (t, 2H); 3.35 (t, 2H); 3.54 (d, 2H); 3.68 (t, 2H); 3.75 (m, 1H); 4.03 (s, 3H); 4.05 (d, 2H); 4.33 (t, 2H); 7.42 (s, 1H); 8.07 (s, 1H); 8.32 (s, 1H); 9.24 (s, 1H).

MS ES⁺ : 527 (M₊H)⁺

Пример 63

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 4 и излизаща от 3-(метиламино)пропионитрил (16 mg, 0.19 mmol), дава съединение 63 от Таблица 3 (40 mg, 49 %).

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.3 (m, 2H); 2.88 5m, 3H); 3.14 (m, 4H); 3.35 (t, 2H); 3.54 (d, 2H); 3.71 (t, 2H); 3.75 (m, 2H); 4.02 (s, 3H); 4.04 (d, 2H); 4.33 (t, 2H); 7.44 (s, 1H); 7.85 (s, 1H); 8.37 (s, 1H); 9.27 (s, 1H).

MS ES⁺ : 512 (M₊H)⁺

Пример 64

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 4 и излизаща от 4-хидроксипиперидин (19 mg, 0.19 mmol), дава съединение 64 от Таблица 3 (45 mg, 54 M).

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 1.36 (m, 2H); 1.78 (m, 2H); 2.3 (m, 2H); 3.15 (t, 2H); 3.29 (m, 2H); 3.37 (t, 2H); 3.54 (d, 2H); 3.68 (t, 2H); 3.77 (m, 2H); 3.84 (m, 1H); 4.02 (s, 3H); 4.04 (d, 2H); 4.33 (t, 2H); 7.42 (s, 1H); 7.75 (s, 1H); 8.35 (s, 1H); 9.27 (s, 1H).

MS ES⁺ : 529 (M₊H)⁺

Пример 65

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 4 и излизаща от 4-аминопиридин (18 mg, 0.19 mmol), дава съединение 65 от Таблица 3 (35 mg, 42 %).

^1H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 2.29 (m, 2H); 3.15 (t, 2H); 3.34 (t, 2H); 3.55 (d, 2H); 3.68 (t, 2H); 4.03 (m, 5H); 4.34 (t, 2H); 7.48 (s, 1H); 8.41 (d, 2H); 8.43 (s, 1H); 8.52 (s, 1H); 8.81 (d, 2H); 9.24 (s, 1H).

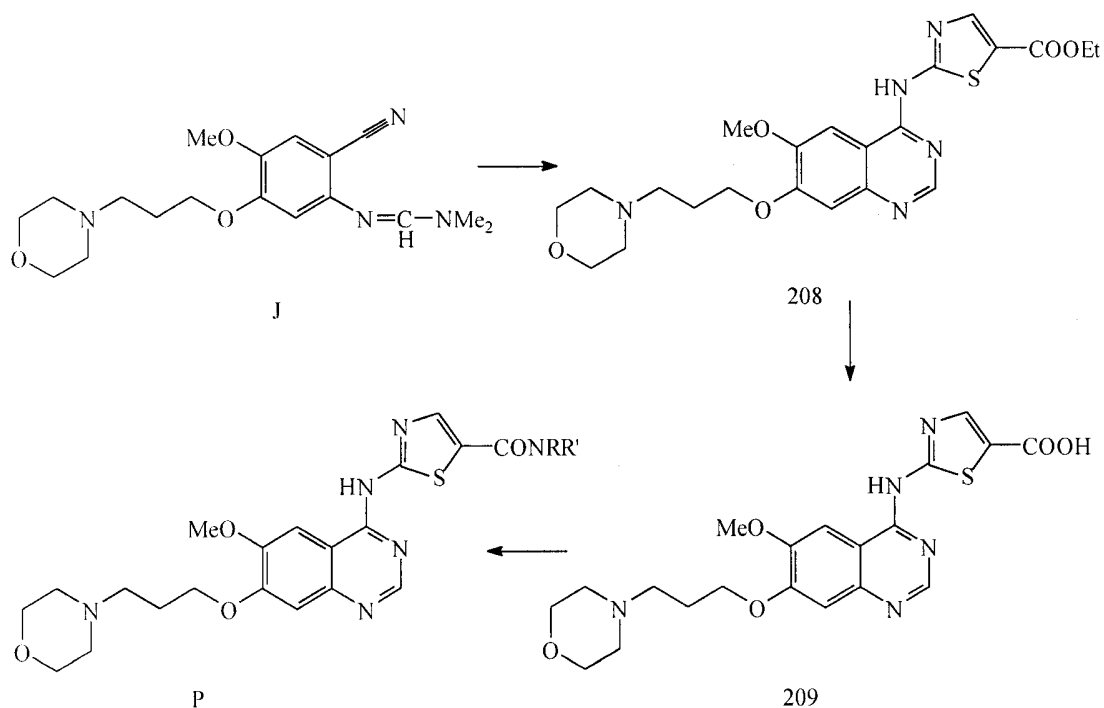
MS ES^+ : 522 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Пример 66

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 4 и излизаща от 2-хлороанилин (24 mg, 0.19 mmol), дава съединение 66 от Таблица 3 (25 mg, 28 %).

^1H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 2.3 (m, 2H); 3.17 (t, 2H); 3.36 (t, 2H); 3.55 (d, 2H); 3.69 (t, 2H); 4.04 (d, 2H); 4.05 (s, 3H); 4.35 (t, 2H); 7.24 (t, 1H); 7.42 (t, 1H); 7.47 (s, 1H); 7.6 (d, 1H) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Обща схема 5



Съединение 208

Амидинът **J** (1.52 g, 4.4 mmol) в AcOH (15 ml) се привежда във взаимодействие в продължение на 3 часа при 130°C под аргон с етилов 2-амино-5-тиазолкарбоксилат (757 mg, 4.4 mmol). Разтворителят се изпарява, оставащото масло се разтваря в метиленхлорид и се пречиства посредством хроматография върху силикагел с елуент CH₂Cl₂, CH₂Cl₂/MeOH:95/5, давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на жълто твърдо вещество (1.44 g, 70%).

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 1.33 (t, 3H); 2.3 (m, 2H); 3.15 (t, 2H); 3.36 (t, 2H); 3.55 (d, 2H); 3.68 (t, 2H); 4.01 (s, 3H); 4.03 (d, 2H); 4.35 (m, 4H); 7.41 (s, 1H); 8.14 (s, 1H); 8.44 (s, 1H); 9.3 (s, 1H).

MS ES⁺ : 474 (M+H)⁺

Съединение 209

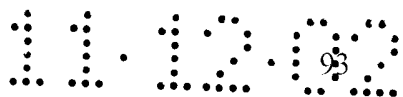
Естерът **208** (1.6 g, 3.4 mmol) като суспензия в етанол (32 ml) се привежда във взаимодействие при 75°C в продължение на 1 час с натриев хидроксид (6N, 6 ml). Охладеният разтвор се подкислява с HCl (6N) до pH 4. Твърдото вещество се филтрува, промива се с EtOH и етер и се изсушава, давайки жълто твърдо вещество (1.65 g, 86 %).

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.28 (m, 2H); 3.12 (t, 2H); 3.32 (t, 2H); 3.51 (d, 2H); 3.66 (t, 2H); 3.97 (s, 3H); 3.99 (d, 2H); 4.31 (t, 2H); 7.37 (s, 1H); 8.06 (s, 1H); 8.32 (s, 1H); 9.24 (s, 1H).

MS ES⁺ : 446 (M+H)⁺

Синтез на амиди с обща структурна формула P, общ метод

Киселината **209** (95 mg, 0.17 mmol) в диметилформамид, 1 ml се привежда във взаимодействие с амин (0.2 mmol) в присъствието на O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурониев хексафлуорофосфат (91 mg, 0.24 mmol) и DIEA (110 mg, 0.85 mmol) в продължение



на 14 часа при стайна температура и 5 часа при 50°C. Реакционната смес се третира след това при разбъркване в продължение на 0.5 часа с разтвор на NaHCO_3 (1 ml) и се концентрира. Остатъкът се измива с метиленхлорид/метанол (1/1, 25 ml). Към органичната фаза се прибавя диалуминиев триоксид, след което разтворителят се изпарява. Пречиштането на съединението се извършва чрез хроматография върху диалуминиев триоксид, елуент CH_2Cl_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/95/5$, като се получават титулните съединения.

Пример 67

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 5 и излизаща от анилин (19 mg, 0.2 mmol), дава съединение 67 от Таблица 4 (30 mg, 34 %).

^1H NMR (DMSO-d_6 , TFA): 2.31 (m, 2H); 3.16 (t, 2H); 3.36 (t, 2H); 3.56 (d, 2H); 3.69 (t, 2H); 4.02 (s, 3H); 4.04 (d, 2H); 4.33 (t, 2H); 7.14 (t, 1H); 7.39 (m, 3H); 7.73 (d, 2H); 8.05 (s, 1H); 8.61 (s, 1H); 9.28 (s, 1H).

MS ES^+ : 521 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Пример 68

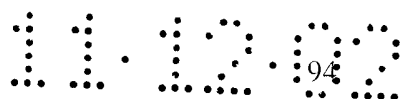
Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 5 и излизаща от 4-флуороанилин (23 mg, 0.2 mmol), дава съединение 68 от Таблица 4 (58 mg, 64 %).

^1H NMR (DMSO-d_6 , TFA): 2.31 (m, 2H); 3.16 (t, 2H); 3.36 (t, 2H); 3.56 (d, 2H); 3.69 (t, 2H); 4.01 (s, 3H); 4.03 (d, 2H); 4.32 (t, 2H); 7.20 (t, 1H); 7.38 (s, 1H); 7.73 (m, 1H); 8.05 (s, 1H); 8.57 (s, 1H); 9.28 (s, 1H).

MS ES^+ : 539 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Пример 69

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 5 и излизаща от 4-хлороанилин (26 mg, 0.2 mmol), дава съединение 69 от Таблица 4 (32 mg, 34 %).



^1H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 2.32 (m, 2H); 3.16 (t, 2H); 3.36 (t, 2H); 3.56 (d, 2H); 3.69 (t, 2H); 4.01 (s, 3H); 4.03 (d, 2H); 4.33 (t, 2H); 7.39 (s, 1H); 7.44 (d, 2H); 7.76 (d, 2H), 8.06 (s, 1H); 8.6 (s, 1H); 9.29 (s, 1H).

MS ES^+ : 555, 557 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Пример 70

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 5 и излизаща от алиламин (12 mg, 0.2 mmol), дава съединение 70 от Таблица 4 (32 mg, 39 %).

^1H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 2.3 (m, 2H); 3.16 (t, 2H); 3.36 (t, 2H); 3.56 (d, 2H); 3.7 (t, 2H); 3.92 (d, 2H); 4.0 (s, 3H); 4.03 (d, 2H); 4.33 (t, 2H); 5.16 (d, 1H); 5.25 (d, 1H); 5.9 (m, 1H); 7.38 (s, 1H); 8.02 (s, 1H); 8.36 (s, 1H); 9.24 (s, 1H).

MS ES^+ : 485 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Пример 71

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 5 и излизаща от 3-(метиламино)пропионитрил (17 mg, 0.2 mmol), дава съединение 71 от Таблица 4 (32 mg, 39 %).

^1H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 2.3 (m, 2H); 2.89 (m, 3H); 3.15 (t, 2H); 3.34 (m, 4H); 3.55 (d, 2H); 3.69 (t, 2H); 3.8 (m, 2H); 4.01 (s, 3H); 4.03 (d, 2H); 4.33 (t, 2H); 7.38 (s, 1H); 8.07 (s, 1H); 8.22 (s, 1H); 9.25 (s, 1H).

MS ES^+ : 512 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 72

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 5 и излизаща от 4-хидроксипиперидин (20 mg, 0.2 mmol), дава съединение 72 от Таблица 4 (12 mg, 13 %).

^1H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 1.45 (m, 2H); 1.82 (m, 2H); 2.31 (m, 2H); 3.15 (m, 4H); 3.35 (t, 2H); 3.4 (m, 2H); 3.54 (d, 2H); 3.7 (t, 2H); 3.79 (m, 1H); 4.01 (s, 3H); 4.03 (d, 2H); 4.32 (t, 2H); 7.38 (s, 1H); 8.06 (s, 1H); 8.09 (s,

1H); 9.23 (s, 1H).

MS ES⁺: 529 (M+H)⁺

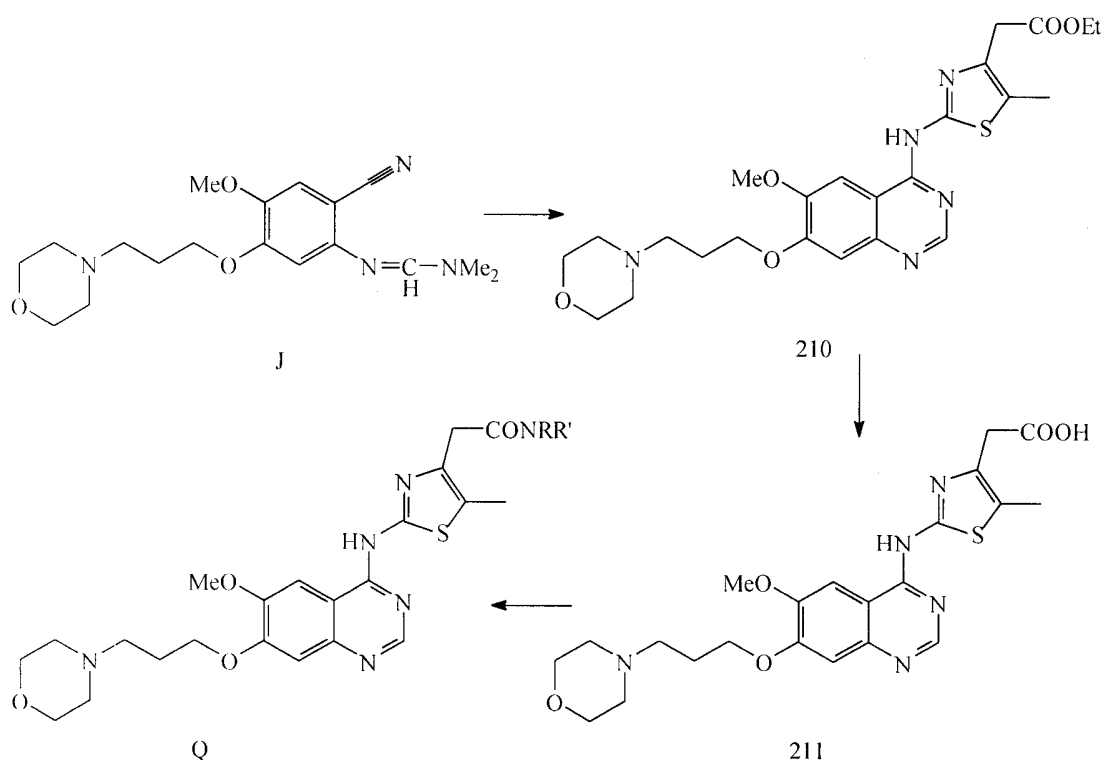
Пример 73

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 5 и излизаща от 4-аминопиридин (19 mg, 0.2 mmol), дава съединение 73 от Таблица 4 (50 mg, 57 %).

¹HNMR (DMSO-d₆-TFA): 2.29 (m, 2H); 3.17 (t, 2H); 3.36 (t, 2H); 3.56 (d, 2H); 3.7 (t, 2H); 4.02 (s, 3H); 4.03 (d, 2H); 4.34 (t, 2H); 7.46 (s, 1H); 8.15 (s, 1H); 8.27 (d, 2H); 8.78 (s, 1H); 8.8 (d, 2H); 9.31 (s, 1H).

MS ES⁺ : 522 (M+H)⁺

Обща схема 6



Съединение 210

Амидинът J (450 mg, 1.3 mmol) се привежда във взаимодействие с метилов 2-амино-5-метил-4-тиазолацетат (242 mg, 1.3 mmol) в оцетна киселина (5 ml) в продължение на 3 часа при 130°C под аргон. Разтворителят се изпарява, към оставащото масло се прибавят

етилацетат и вода, pH се настройва на 9 с наситен разтвор на натриев бикарбонат и сместа се екстрахира с етилацетат. Органичната фаза се измива с наситен разтвор на натриев хлорид, изсушава се над магнезиев сулфат, филтрува се и се концентрира. Оставащото масло се пречиства посредством хроматография върху силикагел, елуент $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$:98/2 до 95/5, давайки съединението, посочено в заглавието (380 mg, 60 %).

^1H NMR (DMSO-d_6 , TFA): 2.3 (m, 2H); 2.35 (s, 3H); 3.15 (t, 2H); 3.34 (t, 2H); 3.55 (d, 2H); 3.68 (t, 2H); 3.68 (s, 3H); 3.83 (s, 2H); 3.98 (s, 3H); 4.03 (d, 2H); 4.29 (t, 2H); 7.31 (s, 1H); 7.96 (s, 1H); 9.06 (s, 1H).

MS ES^+ : 488 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Съединение 211

Естерът **210** (360 mg, 0.74 mmol) в етанол (10 ml) се привежда във взаимодействие с натриев хидроксид (6N, 1 ml) при стайна температура в продължение на 1 час. Към разтвора се прибавя HCl (6N), охладен до 0°C, и pH се настройва на 3-4. Твърдото вещество се възстановява чрез филтруване, промива се с етанол и етер и се изсушава под вакуум, давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на дихидрохлорид (550 mg, 83 %).

^1H NMR (DMSO-d_6 , TFA): 2.34 (m, 5H); 3.13 (t, 2H); 3.32 (t, 2H); 3.52 (d, 2H); 3.74 (s, 2H); 3.78 (t, 2H); 3.98 (s, 3H); 4.01 (d, 2H); 4.31 (t, 2H); 7.37 (s, 1H); 7.91 (s, 1H); 9.03 (s, 1H).

MS ES^+ : 474 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Синтез на амиди с обща структурна формула Q, общ метод

Киселината **211** (87 mg, 0.13 mmol) в диметилформамид (1 ml) се привежда в продължение на една нощ при стайна температура във взаимодействие с амин (0.169 mmol) в присъствието на O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуриониев хексафлуорофосфат (69 mg, 0.182 mmol) и диизопропилетиламин (84 mg, 0.65

mmol). Реакционната смес се разрежда с вода (5 ml) и концентриран разтвор на натриев бикарбонат (1 ml). Твърдото вещество се филтрува, промива се с вода, етанол и етер и се изсушава под вакуум, давайки титулните съединения. При съединенията, които не се утаяват, разтворът се концентрира до сухо, остатъкът се измива с метиленхлорид и метанол и се филтрува. Към метиленхлорид/метаноловия разтвор се прибавя диалуминиев триоксид и разтворителят се изпарява. Пречистването на съединенията се извършва чрез хроматография върху диалуминиев триоксид, елуент $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 98/2 до 95/5, давайки титулните съединения.

Пример 74

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 6 и излизаща от анилин (16 mg, 0.17 mmol), дава съединение 74 от Таблица 5 (50 mg, 70 %).

^1H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 2.28 (m, 2H); 2.37 (s, 3H); 3.15 (t, 2H); 3.34 (t, 2H); 3.56 (d, 2H); 3.68 (t, 2H); 3.84 (s, 2H); 3.96 (s, 3H); 4.03 (d, 2H); 4.28 (t, 2H); 7.07 (t, 1H); 7.29 (s, 1H); 7.3 (t, 2H); 7.61 (d, 2H); 7.89 (s, 1H); 9.02 (s, 1H).

MS ES^+ : 549 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Пример 75

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 6 и излизаща от 4-флуороанилин (19 mg, 0.17 mmol), дава съединение 75 от Таблица 5 (50 mg, 67 %).

^1H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 2.3 (m, 2H); 2.38 (s, 3H); 3.16 (t, 2H); 3.34 (t, 2H); 3.54 (d, 2H); 3.68 (t, 2H); 3.84 (s, 2H); 3.97 (s, 3H); 4.03 (d, 2H); 4.29 (t, 2H); 7.16 (t, 2H); 7.29 (s, 1H); 7.64 (m, 2H); 7.9 (s, 1H); 9.03 (s, 1H).

MS ES^+ : 567 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Пример 76

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 6 и излизаща от 4-хлороанилин (22 mg, 0.17 mmol), дава съединение 76 от Таблица 5 (45 mg, 59 %).

^1H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 2.28 (m, 2H); 2.37 (s, 3H); 3.15 (t, 2H); 3.34 (t, 2H); 3.55 (d, 2H); 3.68 (t, 2H); 3.85 (s, 2H); 3.97 (s, 3H); 4.03 (d, 2H); 4.29 (t, 2H); 7.29 (s, 1H); 7.37 (d, 2H); 7.65 (d, 2H); 7.9 (s, 1H); 9.03 (s, 1H).

MS ES $^+$: 583 (M+H) $^+$

Пример 77

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 6 и излизаща от 4-хидроксипиперидин (17 mg, 0.17 mmol), дава съединение 77 от Таблица 5 (45 mg, 62 %).

^1H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 1.42 (m, 2H); 1.82 (m, 2H); 2.31 (m, 5H); 3.08 (m, 1H); 3.16 (t, 2H); 3.27 (m, 1H); 3.35 (t, 2H); 3.54 (d, 2H); 3.68 (t, 2H); 3.78 (m, 2H); 3.83 (s, 2H); 3.92 (m, 1H); 3.97 (s, 3H); 4.03 (d, 2H); 4.29 (t, 2H); 7.28 (s, 1H); 7.85 (s, 1H); 9.0 (s, 1H).

MS ES $^+$: 557 (M+H) $^+$

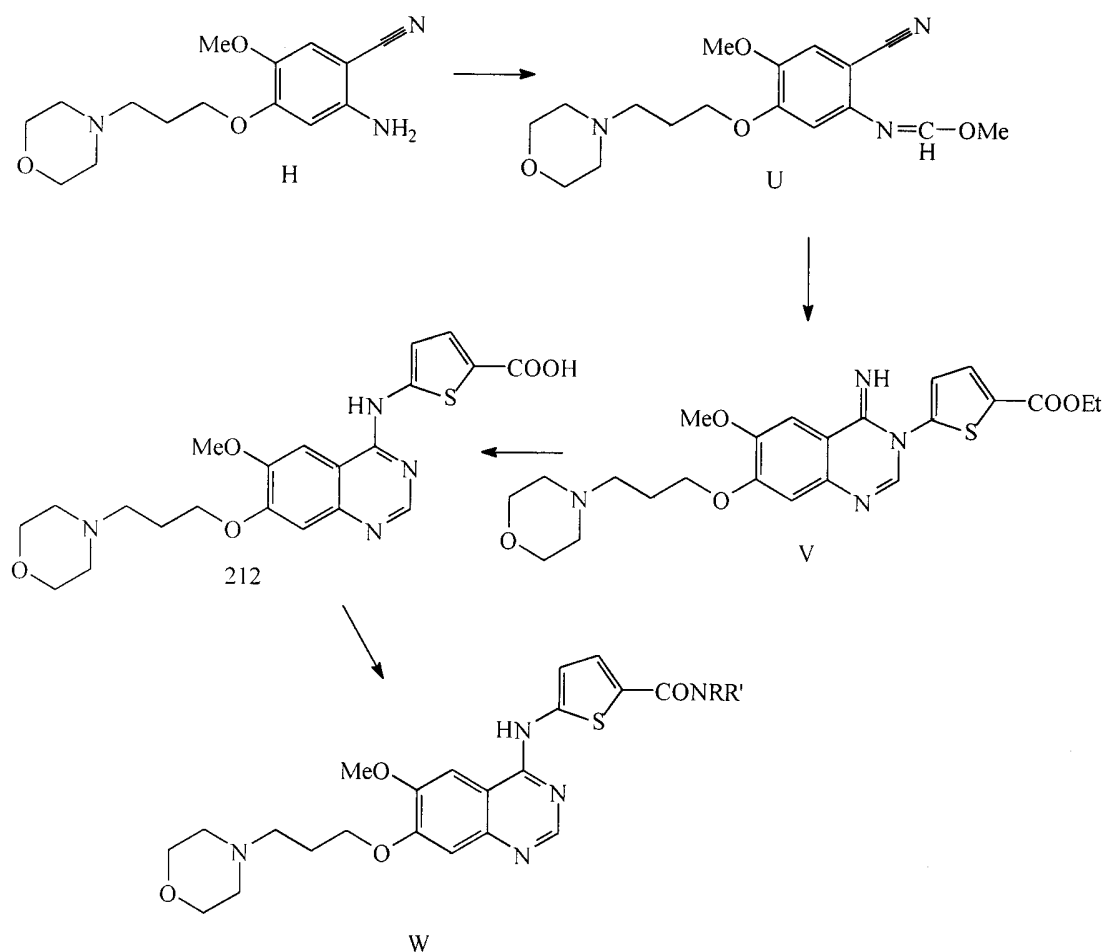
Пример 78

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 6 и излизаща от 4-аминопиридин (16 mg, 0.17 mmol), дава съединение 78 от Таблица 5 (35 mg, 49 %).

^1H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 2.29 (m, 2H); 2.39 (s, 3H); 3.15 (t, 2H); 3.34 (t, 2H); 3.55 (d, 2H); 3.68 (t, 2H); 3.96 (s, 3H); 4.02 (d, 2H); 4.04 (s, 2H); 4.29 (t, 2H); 7.33 (s, 1H); 7.92 (s, 1H); 8.1 (d, 2H); 8.76 (d, 2H); 9.06 (s, 1H).

MS ES $^+$: 550 (M+H) $^+$.

Обща схема 7

**Съединение U**

Аминонитрилът **H** (2,91 g, 10 mmol) се привежда във взаимодействие с триметилортоформат (10 ml) в присъствието на р-толуенсулфонова киселина (38 mg, 2 mmol) при 80°C в продължение на 6 часа. Разтворителят се изпарява и остатъкът се прекристализира в етер, давайки съединението, посочено в заглавието (3.01 g, 90.4 %).
¹HNMR (DMSO-d₆): 1.9 (t, 2H); 2.4 (m, 6H); 3.58 (t, 4H); 3.78 (s, 3H); 3.85 (s, 3H); 4.08 (t, 2H); 6.88 (s, 1H); 7.28 (s, 1H); 8.2 (s, 1H).
 MS ES⁺ : 334 (M+H)⁺

Съединение V

Имидатът **U** (0.25 g, 0.75 mmol) в CH₂Cl₂ (5 ml) се привежда във взаимодействие с етилов 2-амино-5-тиофенкарбоксилат (0.13 g, 0.79

mmol) в присъствието на пиридин хидрохлорид (0.09 g, 0.75 mmol) в продължение на една нощ при стайна температура. След това се прибавя етилацетат и твърдото вещество се възстановява чрез филтруване, промива се с етилацетат и се изсушава под вакуум, давайки търсения продукт (0.23 g, 65 %).

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 1.33 (t, 3H); 2.28 (m, 2H); 3.12 (t, 2H); 3.32 (t, 2H); 3.53 (d, 2H); 3.73 (t, 2H); 3.96 (s, 3H); 4.02 (d, 2H); 4.37 (m, 4H); 7.45 (s, 1H); 7.67 (d, 1H); 7.95 (d, 1H); 8.12 (s, 1H); 8.52 (s, 1H).

MS ES⁺ : 473 (M+H)⁺

Съединение 212

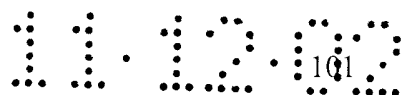
Естерът **V** (1.1 g, 2.3 mmol) в метанол (20 ml) се третира с натриев хидроксид (2N, 20 ml) в продължение на 4 часа при 75°C и една нощ при стайна температура. Метанолът се изпарява и оставащият воден разтвор се държи в продължение на 24 часа при 5°C. Твърдото вещество се филтрува, промива се с вода и с MeOH/CH₂Cl₂: 1/1 и се изсушава под вакуум, давайки съединението, посочено в заглавието (0.9 g, 87 %).

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.31 (m, 2H); 3.14 (t, 2H); 3.33 (t, 2H); 3.53 (d, 2H); 3.76 (t, 2H); 4.01 (d, 2H); 4.07 (s, 3H); 4.33 (t, 2H); 7.44 (s, 1H); 7.54 (d, 1H); 7.68 (d, 1H); 8.54 (s, 1H); 9.22 (s, 1H).

MS ES⁺ : 445 (M+H)⁺

Синтез на амиди с обща структурна формула W, общ метод

Киселината **212** (80 mg, 0.18 mmol) в диметилформамид (1.5 ml) се привежда във взаимодействие в продължение на 3 часа при стайна температура с амин (0.216 mmol) в присъствието на O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурониев хексафлуорофосфат (80 mg, 0.21 mmol) и диизопропилетиламин (DIEA) (80 µl, 0.46 mmol). Реакционната смес след това се третира при разбъркване в продължение на 0.5 час с разтвор на NaHCO₃ (2 ml),



твърдото вещество се филтрува, промива се с вода и с етер и се изсушава под вакуум над P_2O_5 , давайки съединението, посочено в заглавието.

Пример 79

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 7 и излизаща от анилин (17 μ l, 0.186 mmol), дава съединение 79 от Таблица 6 (80 mg, 86 %).

1H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 2.32 (m, 2H); 3.15 (t, 2H); 3.35 (t, 2H); 3.53 (d, 2H); 3.69 (t, 2H); 4.01 (d, 2H); 4.03 (s, 3H); 4.3 (t, 2H); 7.7 (t, 1H); 7.32 (m, 4H); 7.73 (d, 2H); 7.98 (d, 1H); 8.18 (s, 1H); 9.22 (s, 1H).

MS ES $^+$: 520 (M+H) $^+$

Пример 80

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 7 и излизаща от 4-флуороанилин (24 mg, 0.216 mmol), дава съединение 80 от Таблица 6 (62 mg, 64 %).

1H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 2.3 (m, 2H); 3.15 (t, 2H); 3.35 (t, 2H); 3.55 (d, 2H); 3.68 (t, 2H); 4.05 (m, 5H); 4.33 (t, 2H); 7.21 (t, 2H); 7.33 (d, 1H); 7.4 (s, 1H); 7.77 (m, 2H); 7.98 (d, 1H); 8.2 (s, 1H); 9.25 (s, 1H).

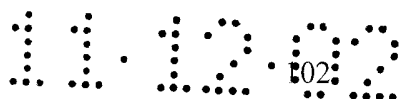
MS ES $^+$: 538 (M+H) $^+$

Пример 81

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 7 и излизаща от 3-аминофенол (24 mg, 0.216 mmol), дава съединение 81 от Таблица 6 (60 mg, 66 %).

1H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 2.3 (m, 2H); 3.15 (t, 2H); 3.35 (t, 2H); 3.55 (d, 2H); 3.7 (t, 2H); 4.04 (d, 2H); 4.06 (s, 3H); 4.33 (t, 2H); 6.53 (m, 1H); 7.13 (m, 2H); 7.3 (d, 1H); 7.36 (d, 1H); 7.4 (s, 1H); 7.96 (s, 1H); 8.0 (d, 1H); 8.26 (s, 1H); 9.25 (s, 1H).

MS ES $^+$: 536 (M+H) $^+$



Пример 82

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 7 и излизаща от 4-аминопиридин (20 mg, 0.216 mmol), дава съединение 82 от Таблица 6 (16 mg, 19 %).

^1H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 2.3 (m, 2H); 3.15 (t, 2H); 3.35 (t, 2H); 3.54 (d, 2H); 3.68 (t, 2H); 4.03 (d, 2H); 4.05 (s, 3H); 4.32 (t, 2H); 7.01 (d, 1H); 7.03 (s, 1H); 8.18 (d, 1H); 8.22 (s, 1H); 8.3 (d, 2H); 8.76 (d, 2H); 9.3 (s, 1H).

MS ES $^+$: 521 (M+H) $^+$

Пример 83

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 7 и излизаща от 4-амино-1-бутанол (19 mg, 0.216 mmol), дава съединение 83 от Таблица 6 (22 mg, 28 %).

^1H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 1.46 (m, 2H); 1.58 (m, 2H); 2.3 (m, 2H); 3.16 (t, 2H); 3.26 (t, 2H); 3.36 (t, 2H); 3.44 (t, 2H); 3.55 (d, 2H); 3.69 (t, 2H); 4.04 (m, 5H); 4.32 (t, 2H); 7.26 (d, 1H); 7.39 (s, 1H); 7.7 (d, 1H); 8.19 (s, 1H); 9.21 (s, 1H).

MS ES $^+$: 516 (M+H) $^+$

Пример 84

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 7 и излизаща от 3-аминобензамид (29 mg, 0.216 mmol), дава съединение 84 от Таблица 6 (60 mg, 77 %).

^1H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 2.3 (m, 2H); 3.15 (t, 2H); 3.35 (t, 2H); 3.55 (d, 2H); 3.67 (t, 2H); 4.03 (d, 2H); 4.05 (s, 3H); 4.32 (t, 2H); 7.34 (d, 1H); 7.39 (s, 1H); 7.42 (t, 1H); 7.62 (d, 1H); 7.96 (d, 1H); 8.05 (d, 1H); 8.21 (m, 2H); 9.27 (s, 1H).

MS ES $^+$: 563 (M+H) $^+$

Пример 85

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 7 и излизаща от

алиламин (12 mg, 0.216 mmol), дава съединението, посочено в заглавието 85 от Таблица 6 (20 mg, 43 %).

^1H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 2.3 (m, 2H); 3.15 (t, 2H); 3.35 (t, 2H); 3.55 (d, 2H); 3.68 (t, 2H); 3.91 (d, 2H); 4.04 (m, 5H); 4.32 (t, 2H); 5.12 (d, 1H); 5.2 (d, 1H); 5.91 (m, 1H); 7.26 (d, 1H); 7.38 (s, 1H); 7.75 (d, 1H); 8.19 (s, 1H); 9.22 (s, 1H).

MS ES^+ : 484 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

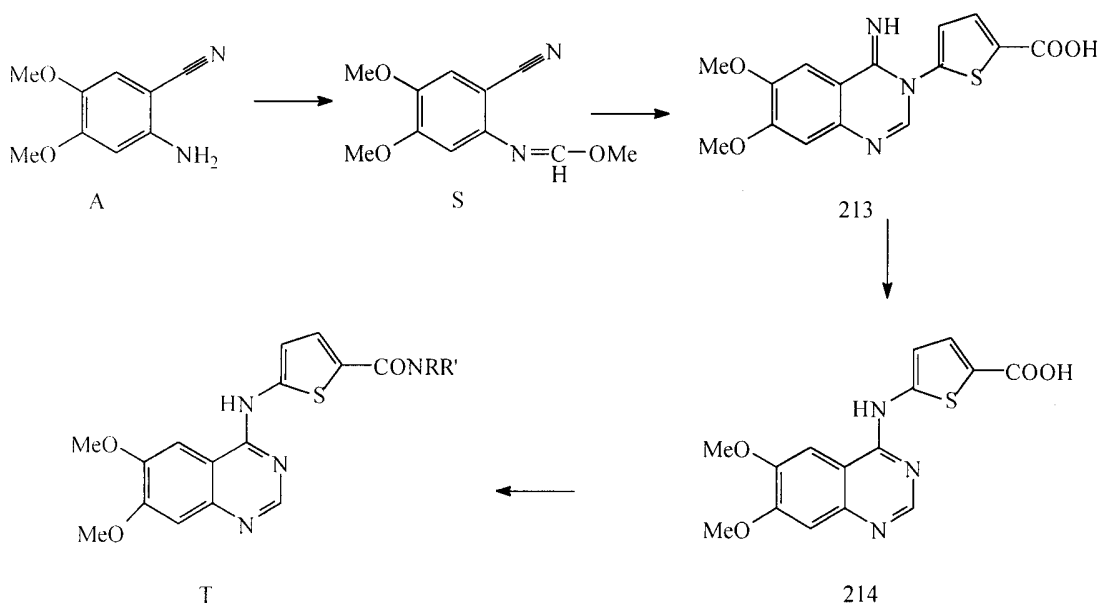
Пример 86

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 7 и излизаща от метил-4-аминобутират (25 mg, 0.216 mmol), дава съединение 86 от Таблица 6 (18 mg, 23 %).

^1H NMR: 1.8 (t, 2H); 2.3 (m, 2H); 2.39 (t, 2H); 3.16 (t, 2H); 3.28 (t, 2H); 3.35 (t, 2H); 3.56 (d, 2H); 3.6 (s, 3H); 3.67 (t, 2H); 4.04 (m, 5H); 4.32 (t, 2H); 7.26 (d, 1H); 7.38 (s, 1H); 7.69 (d, 1H); 8.19 (s, 1H); 9.22 (s, 1H).

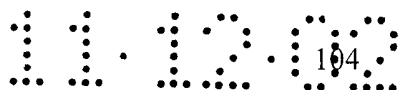
MS ES^+ : 544 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Обща схема 8



Съединение S

Ацетонитрилът A (1.78 g, 10 mmol) се третира с триметил-ортоформат (10 ml) и каталитично количество р-толуенсулфонова



киселина при 100°C в продължение на 1 час. Сместа се охлажда до стайна температура, прибавя се етилацетат и неразтворимото твърдо вещество се отстранява чрез филтруване, след което разтворителят се изпарява и остатъкът се разпрашава с етер, давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на жълто твърдо вещество (1.56 g, 71%).

^1H NMR (DMSO- d_6): 3.77 (s, 3H); 3.83 (s, 3H); 3.84 (s, 3H); 6.87 (s, 1H); 7.26 (s, 1H); 8.19 (s, 1H).

MS ES⁺ : 221 (M+H)⁺

Съединение 213

Имидатът **S** (0.165 g, 0.75 mmol) се привежда във взаимодействие при стайна температура в продължение на 4 часа с етилов 2-амино-5-тиофенкарбоксилат (0.13 g, 0.79 mmol) в метиленхлорид (4 ml) в присъствието на пиридин хидрохлорид (88 mg, 0.75 mmol). Разтворителят се изпарява и остатъкът се пречиства посредством хроматография върху силикагел, елуент: AcOEt/CH₂Cl₂, 1/1; и след това MeOH/AcOEt/CH₂Cl₂, 1/4/5, давайки съединението, посочено в заглавието (0.135 g, 50 %).

^1H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 1.33 (t, 3H); 3.95 (s, 3H); 4.03 (s, 3H); 4.38 (q, 2H); 7.43 (s, 1H); 7.67 (d, 1H); 7.95 (d, 1H); 8.05 (s, 1H); 8.52 (s, 1H).

MS ES⁺ : 360 (M+H)⁺

Съединение 214

Естерът **213** (72 mg, 0.2 mmol) в метанол (2 ml) се третира с натриев хидроксид (2N, 2 ml) при 75°C в продължение на 1.5 часа. Реакционната смес се охлажда до стайна температура и pH се настройва на 3 чрез прибавяне на 2N HCl. Твърдото вещество се възстановява чрез филтруване, промива се с вода и се изсушава под вакуум в присъствието на P₂O₅, давайки съединението, посочено в

заглавието (83 mg, 100 %).

^1H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 4.02 (s, 3H); 4.04 (s, 3H); 7.38 (s, 1H); 7.42 (d, 1H); 7.68 (d, 1H); 8.35 (s, 1H); 9.21 (s, 1H).

MS ES^+ : 332 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Пример 87

Синтез на съединение с обща формула Т, в която $\text{NRR}' = \text{NHRh}$ (Съединение 87)

Хиназолинът **214** (45 mg, 0.108 mmol) в диметилформаид (1 ml) се привежда във взаимодействие в продължение на 1.5 часа при стайна температура с анилин (12 μl , 0.13 mmol) в присъствието на О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурониев хексафлуорофосфат (50 mg, 0.13 mmol) и диизопропилетиламин (75 μl , 0.43 mmol). Към сместа се прибавя наситен разтвор на натриев бикарбонат (2 ml) и се разбърква в продължение на 0.5 часа. Твърдото вещество се филтрува, промива се с вода и се пречиства чрез хроматография върху диалуминиев триоксид, елуент AcOEt/ CH_2Cl_2 :1/1 до MeOH/AcOEt/ CH_2Cl_2 :1/4/5, давайки съединението, посочено в заглавието (15 mg, 34 %).

^1H NMR (DMSO- d_6): 3.97 (s, 3H); 4.01 (s, 3H); 7.05 (d, 1H); 7.09 (t, 1H); 7.29 (s, 1H); 7.36 (t, 2H); 7.74 (d, 2H); 7.91 (d, 1H); 7.92 (s, 1H); 8.72 (s, 1H).

MS ES^+ : 406 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Пример 88

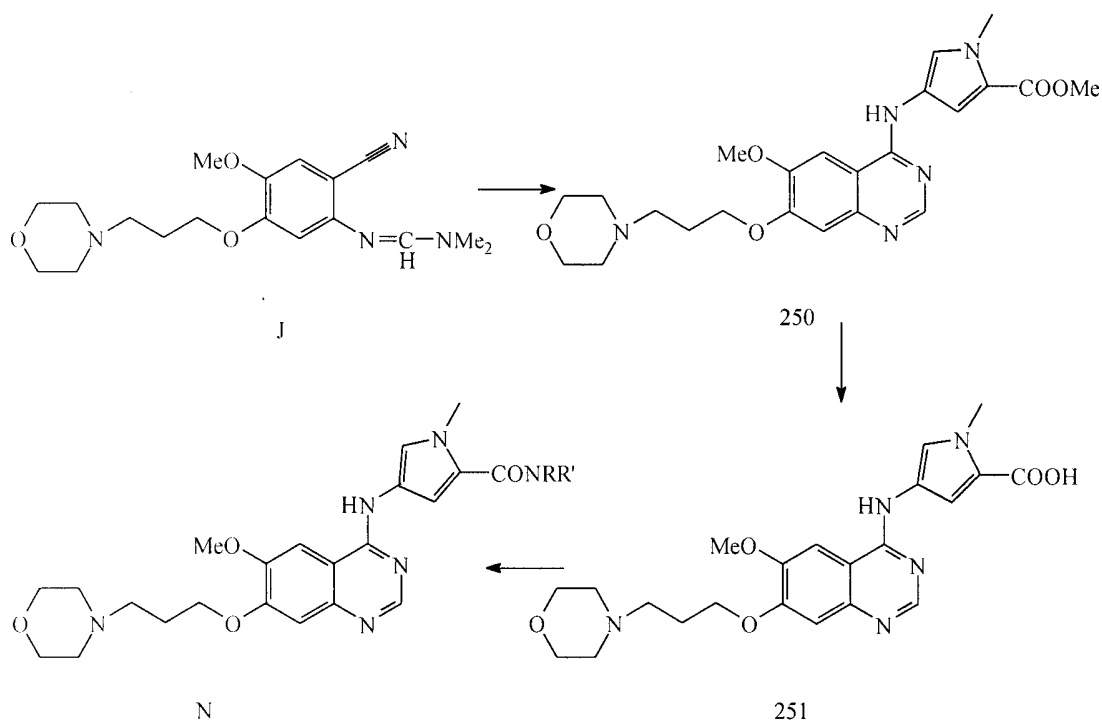
Синтез на Съединение 88 с обща формула Т, в която NRR' е NHRh(4-F)

Реакция, аналогична на описаната Пример 87 и излизаща от хиназолина **213** (60 mg, 0.14 mmol) и 4-флуороанилин (17 μl , 0.17 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (15 mg, 24 %).

^1H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 4.04 (s, 3H); 4.06 (s, 3H); 7.18 (t, 2H); 7.32 (d, 1H); 7.35 (s, 1H); 7.75 (t, 2H); 7.98 (d, 1H); 8.17 (s, 1H); 9.23 (s, 1H).

MS ES^+ : 425 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Обща схема 9



Пример 89. Получаване на Съединение 250 от Таблица 9

Амидинът **J** (1.04 g, 3 mmol) в оцетна киселина (10 ml) се привежда във взаимодействие с метилов 4-амино-1-метил-2-пиролкарбоксилат хидрохлорид (686 mg, 3.6 mmol) и диметиламин в метанол (1.25 M 2.9 ml, 3.6 mmol) при 130°C в продължение на 5.5 часа. Разтворителят се изпарява, към остатъка се прибавят вода и воден разтвор на натриев бикарбонат, утайката се филтрува и се изсушава под вакуум над P_2O_5 . Твърдото вещество се разтваря в голям обем тетраhydroфуран, метиленхлорид и метанол, разтворът се концентрира, твърдото вещество се филтрува, промива се с етер и се изсушава, давайки съединението, посочено в заглавието (1.18 g, 86 %).

^1H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 2.31 (m, 2H); 3.16 (t, 2H); 3.35 (t, 2H); 3.55

(d, 2H); 3.69 (t, 2H); 3.8 (s, 3H); 3.95 (s, 3H); 4.01 (s, 3H); 4.03 (d, 2H); 4.29 (t, 2H); 7.26 (d, 1H); 7.32 (s, 1H); 7.69 (d, 1H); 8.06 (s, 1H); 8.94 (s, 1H).

MS ES⁺ : 456 [M+H]⁺

Пример 90. Получаване на Съединение 251 от Таблица 9

Естерът **250** (1.34 g, 3 mmol) се третира с натриев хидроксид (6N, 3 ml) в етанол (25 ml) при 75° в продължение на 2 часа. Разтворът след това се охлажда до стайна температура, подкислява се до pH 3 с HCl (6N), утайката се възстановява чрез филтруване, промива се с етанол и етер и се изсушава под вакуум, давайки съединението, посочено в заглавието (636 mg, 42 %).

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.3 (m, 2H); 3.15 (t, 2H); 3.34 (t, 2H); 3.54 (d, 2H); 3.72 (t, 2H); 4.02 (m, 5H); 4.3 (t, 2H); 7.19 (s, 1H); 7.32 (s, 1H); 7.62 (s, 1H); 8.17 (s, 1H); 8.93 (s, 1H).

MS ES⁺ : 428 [M+H]⁺

Пример 91. Синтез на амици N, общ метод

Киселината **251** (79 mg, 0.15 mmol) в диметилформамид (1 ml) се привежда във взаимодействие с О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурониев хексафлуорофосфат (62 mg, 0.165 mmol), подходящия амин (1.65 mmol) и диизопропилетиламин (68 mg, 0.525 mmol) при стайна температура в продължение на 1.5 часа. Реакционната смес след това се разрежда с вода (4 ml) и воден разтвор на натриев бикарбонат (1 ml). Твърдото вещество се възстановява чрез филтруване, разтваря се отново в тетраhydroфуран и метиленхлорид и се концентрира, а утаеното твърдо вещество се възстановява, промива се с етер и се изсушава под вакуум, давайки съединението, посочено в заглавието.

Пример 92. Получаване на Съединение 252 от Таблица 9

Съединение **252** се получава чрез взаимодействие на N-хидроксибензотриазоловия естер на 251 (56 mg, 0.1 mmol) с анилин (11

mg, 0.12 mmol) в диметилформаид (1 ml) при 105°C в продължение на 3 часа. Към охладената реакционна смес се прибавя вода и сместа се екстрахира с етилацетат, органичната фаза се измива с вода, изсушава се над MgSO₄, филтрува се и се концентрира, давайки съединението, посочено в заглавието (12 mg, 23 %). N-хидроксibenзотриазоловият естер се получава, както е описано в общия метод от Пример 91.

¹H NMR (DMSO-d₆, TFA): 2.3 (m, 2H); 3.15 (t, 2H); 3.35 (t, 2H); 3.55 (d, 2H); 3.68 (t, 2H); 3.97 (s, 3H); 4.02 (s, 3H); 4.04 (d, 2H); 4.29 (t, 2H); 7.08 (t, 1H); 7.33 (m, 3H); 7.4 (s, 1H); 7.63 (s, 1H); 7.74 (d, 2H); 8.1 (s, 1H); 8.93 (s, 1H).

MS ES⁺ : 517 [M+H]⁺

Пример 93. Получаване на Съединение 253 от Таблица 9

Реакция, аналогична на описаната в Пример 92, но излизаща от 4-флуороанилин (22 mg, 0.195 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (40 mg, 57 %).

¹H NMR (DMSO-d₆, TFA): 2.3 (m, 2H); 3.17 (t, 2H); 3.36 (t, 2H); 3.55 (d, 2H); 3.72 (t, 2H); 3.97 (s, 3H); 4.02 (s, 3H); 4.04 (d, 2H); 4.3 (t, 2H); 7.18 (t, 2H); 7.34 (s, 1H); 7.4 (d, 1H); 7.63 (d, 1H); 7.76 (m, 1H); 8.11 (s, 1H); 8.94 (s, 1H).

MS ES⁺ : 535 [M+H]⁺

Пример 94. Получаване на Съединение 254 от Таблица 9

Реакция, аналогична на описаната в Пример 92, но излизаща от циклохексиламин (16 mg, 0.17 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (60 mg, 76 %).

¹H NMR (DMSO-d₆, TFA): 1.14 (m, 1H); 1.3 (m, 4H); 1.62 (m, 1H); 1.8 (m, 4H); 2.29 (m, 2H); 3.15 (t, 2H); 3.34 (t, 2H); 3.54 (d, 2H); 3.68 (m, 3H); 3.9 (s, 3H); 4.0 (s, 3H); 4.03 (d, 2H); 4.28 (t, 2H); 7.14 (d, 1H); 7.31 (s, 1H); 7.49 (d, 1H); 8.07 (s, 1H); 8.9 (s, 1H).

MS ES⁺ : 523 [M+H]⁺

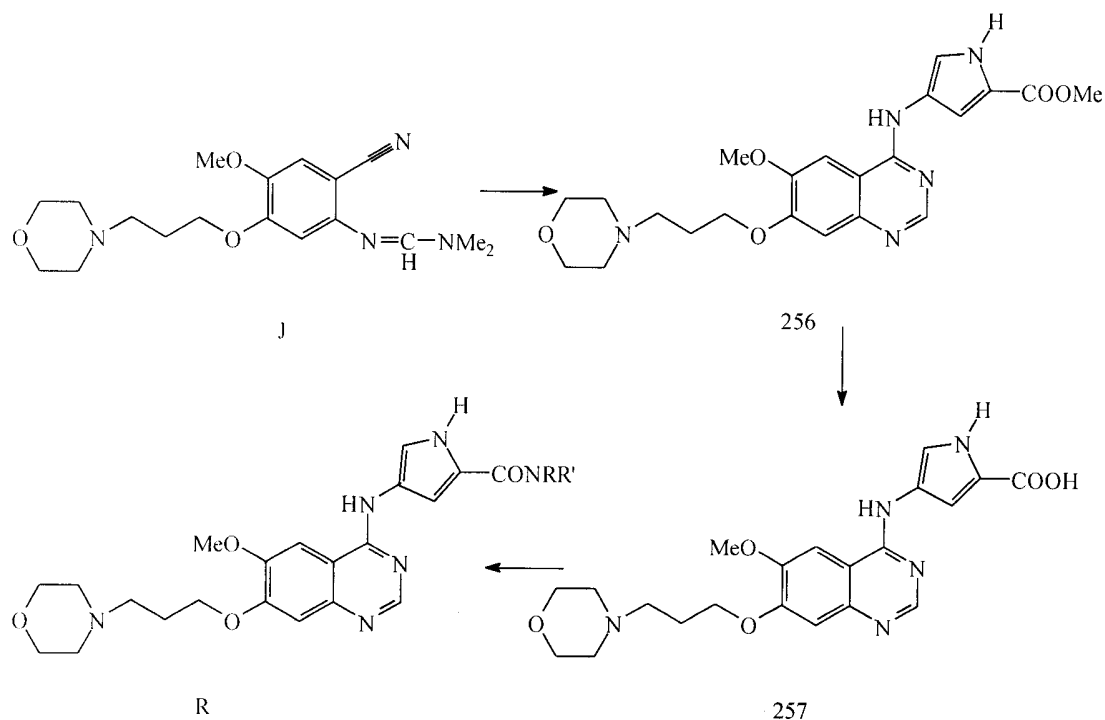
Пример 95. Получаване на Съединение 255 от Таблица 9

Реакция, аналогична на описаната Пример 92, но излизаща от N,N-диметил-1,4-фенилендиамин (23 mg, 0.17 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (61 mg, 73 %).

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.3 (m, 2H); 3.15 (t, 2H); 3.21 (s, 6H); 3.35 (t, 2H); 3.55 (d, 2H); 3.69 (t, 2H); 3.97 (s, 3H); 4.01 (s, 3H); 4.03 (d, 2H); 4.29 (t, 2H); 7.35 (s, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.66 (m, 3H); 7.93 (d, 2H); 8.1 (s, 1H); 8.93 (s, 1H).

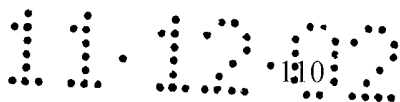
MS ES⁺ : 560 [M+H]⁺

Обща схема 10



Пример 96. Получаване на Съединение 256 от Таблица 9

Амидинът J (1.38 g, 4 mmol) в оцетна киселина (14 ml) се привежда във взаимодействие с етилов 4-амино-2-пиролкарбоксилат (0.702 g, 4.56 mmol) при 130°C в продължение на 5 часа. Разтворът се концентрира, твърдото вещество се възстановява чрез филтруване и



се измива с етер. Това твърдо вещество след това се третира с разреден разтвор на натриев бикарбонат, филтрува се, промива се с вода и се изсушава под вакуум над P_2O_5 , давайки съединението, посочено в заглавието (1.34 g, 73 %).

1H NMR (DMSO- d_6): 1.3 (t, 3H); 1.95 (t, 2H); 2.38 (m, 4H); 2.44 (t, 2H); 3.58 (m, 4H); 3.94 (s, 3H); 4.16 (d, 2H); 4.23 (q, 2H); 7.05 (d, 1H); 7.14 (s, 1H); 7.59 (d, 1H); 7.75 (s, 1H); 8.46 (s, 1H); 9.53 (s, 1H); 11.72 (s, 1H).

MS ES^+ : 456 $[M+H]^+$

Пример 96¹. Получаване на Съединение 257 от Таблица 9

Естерът **256** (1.34 g, 3 mmol) в етанол (25 ml) се третира с натриев хидроксид (6N, 3 ml) при 75°C в продължение на 2 часа. Разтворът се охлажда и се подкислява със солна киселина (6N) до pH 3. Утайката се филтрува, промива се с етанол и етер и се изсушава под вакуум над P_2O_5 , давайки съединението, посочено в заглавието (0.63 g, 42 %).

1HNMR (DMSO- d_6 , TFA): 2.3 (m, 2H); 3.15 (t, 2H); 3.34 (t, 2H); 3.54 (d, 2H); 3.72 (t, 2H); 4.02 (s, 3H); 4.03 (d, 2H); 4.3 (t, 2H); 7.19 (d, 1H); 7.32 (s, 1H); 7.62 (d, 1H); 8.17 (s, 1H); 8.93 (s, 1H).

MS ES^+ : 428 $[M+H]^+$

Пример 97. Получаване на Съединение 258 от Таблица 9

Киселината **257** (75 mg, 0.15 mmol) в диметилформаид (0.7 ml) се привежда във взаимодействие в продължение на една нощ при стайна температура с О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурониев хексафлуорофосфат (68 mg, 0.18 mmol), анилин (17 mg, 0.18 mmol) и диизопропилетиламин (62 mg, 0.48 mmol). Реакционната смес след това се разрежда с наситен разтвор на натриев бикарбонат (5 ml) и се разбърква в продължение на 1 час. Твърдото вещество се филтрува, промива се с вода и се изсушава под вакуум над P_2O_5 ,

11.12.00

давайки съединението, посочено в заглавието (30 mg, 40 %).

^1H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 2.3 (m, 2H); 3.16 (t, 2H); 3.37 (t, 2H); 3.54 (d, 2H); 3.69 (t, 2H); 4.01 (s, 3H); 4.03 (d, 2H); 4.31 (t, 2H); 7.08 (t, 1H); 7.35 (m, 3H); 7.46 (d, 1H); 7.56 (d, 1H); 7.77 (d, 1H); 8.1 (s, 1H); 8.93 (s, 1H).

MS ES^+ : 503 $[\text{M}+\text{H}]^+$

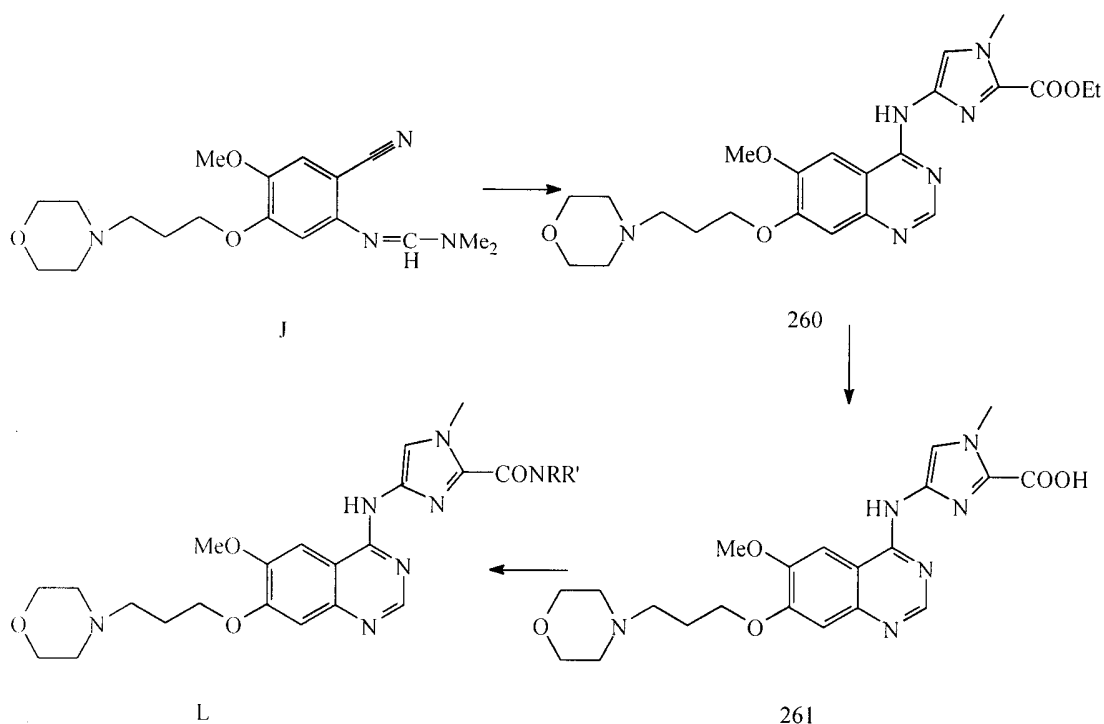
Пример 98. Получаване на Съединение 259 от Таблица 9

Реакция, аналогична на описаната при Пример 97, но излизаща от циклохексиламин (18 mg, 0.18 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (30 mg, 39 %).

^1H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 1.13 (m, 1H); 1.3 (m, 4H); 1.63 (m, 1H); 1.8 (m, 4H); 2.3 (m, 2H); 3.15 (t, 2H); 3.35 (t, 2H); 3.54 (d, 2H); 3.68 (t, 2H); 3.76 (m, 1H); 4.0 (s, 1H); 4.03 (d, 2H); 4.3 (t, 2H); 7.2 (d, 1H); 7.3 (s, 1H); 7.43 (d, 1H); 8.0 (s, 1H); 8.9 (s, 1H).

MS ES^+ : 509 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Обща схема 11



Пример 99. Получаване на Съединение 260 от Таблица 10

Амидинът **J** (1.04 g, 3 mmol) в оцетна киселина (10 ml) се привежда във взаимодействие с етилов 4-амино-1-метил-2-имидазолкарбоксилат хидрохлорид (0.74 g, 3.6 mmol) в присъствието на диметиламин/MeOH (1.25N, 2.9 ml, 3.6 mmol) при 130°C в продължение на 3 часа. Разтворителят се изпарява, остатъкът се разпръсква с етер и се филтрува. Твърдото вещество се суспендира в вода, рН се настройва на 9 с воден разтвор на натриев бикарбонат, суспензията се филтрува, промива се с вода и се изсушава под вакуум над P₂O₅, давайки съединението, посочено в заглавието (1.1 g, 78 %).

¹HNMR (DMSO-d₆): 1.32 (t, 3H); 1.96 (m, 2H); 2.37 (m, 4H); 2.44 (t, 2H); 3.58 (m, 4H); 3.94 (s, 3H); 4.0 (s, 3H); 4.17 (t, 2H); 4.28 (q, 2H); 7.16 (s, 1H); 7.99 (s, 1H); 8.07 (s, 1H); 8.53 (s, 1H); 10.55 (s, 1H).

Пример 100. Получаване на Съединение 261 от Таблица 10

Естерът **260** (1.1 g, 2.34 mmol) в етанол (23 ml) се привежда във взаимодействие с натриев хидроксид (6N, 2.3 ml) при 80°C в продължение на 2.5 часа. Сместа се охлажда и се подкислява със солна киселина (6N) до рН 3. Суспензията се възстановява чрез центрофугиране, промива се с етанол и етер и се изсушава под вакуум над P₂O₅, давайки съединението, посочено в заглавието (930 mg, 73 %).

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.31 (m, 2H); 3.16 (t, 2H); 3.35 (t, 2H); 3.54 (d, 2H); 3.76 (t, 2H); 4.01 (s, 3H); 4.05 (m, 5H); 4.32 (t, 2H); 7.41 (s, 1H); 8.03 (s, 1H); 8.38 (s, 1H); 9.0 (s, 1H).

MS ES⁺ : 443 [M+H]⁺

Пример 101. Получаване на Съединения с обща структурна формула L

Киселината **261** (88 mg, 0.16 mmol) в диметилформаид (1 ml) се привежда във взаимодействие с О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-

тетраметилурониев хексафлуорофосфат (73 mg, 0.19 mmol), подходящия амин (0.18 mmol) и диизопропилетиламин (82 mg, 0.4 mmol) при стайна температура в продължение на 3 часа. Разтворът след това се разрежда с наситен разтвор на натриев бикарбонат (4 ml) и се разбърква при стайна температура в продължение на 3 часа. Утайката се филтрува, промива се с вода и се изсушава под вакуум над P_2O_5 , давайки съединението, посочено в заглавието.

Пример 102. Получаване на Съединение 262 от Таблица 10

Реакция, аналогична на описаната в Пример 101, но излизаща от анилин (17 mg, 0.18 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (37 mg, 44 %).

1H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 2.3 (m, 2H); 3.16 (t, 2H); 3.35 (t, 2H); 3.55 (d, 2H); 3.69 (t, 2H); 4.02 (m, 5H); 4.06 (s, 3H); 4.31 (t, 2H); 7.13 (t, 1H); 7.38 (m, 3H); 7.78 (d, 2H); 7.99 (s, 1H); 8.27 (s, 1H); 9.01 (s, 1H).

MS ES^+ : 518 $[M+H]^+$

Пример 103. Получаване на Съединение 263 от Таблица 10

Реакция, аналогична на описаната в Пример 101, но излизаща от 4-флуороанилин (20 mg, 0.18 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (84 mg, 97 %).

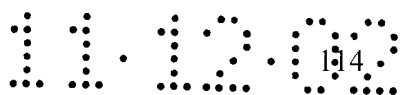
1H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 2.3 (m, 2H); 3.16 (t, 2H); 3.36 (t, 2H); 3.56 (d, 2H); 3.69 (t, 2H); 4.02 (s, 3H); 4.04 (d, 2H); 4.1 (s, 3H); 4.31 (t, 2H); 7.21 (t, 2H); 7.39 (s, 1H); 7.82 (m, 2H); 7.98 (s, 1H); 8.32 (s, 1H); 9.01 (s, 1H).

MS ES^+ : 536 $[M+H]^+$

Пример 104. Получаване на Съединение 264 от Таблица 10

Реакция, аналогична на описаната в Пример 101, но излизаща от N,N-диметил-1,4-фенилендиамин (24 mg, 0.18 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (80 mg, 88 %).

1H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 2.3 (m, 2H); 3.17 (t, 2H); 3.21 (s, 6H); 3.35 (t,



2H); 3.55 (d, 2H); 3.69 (t, 2H); 4.02 (m, 5H); 4.1 (s, 3H); 4.31 (t, 2H); 7.4 (s, 1H); 7.66 (d, 2H); 7.98 (d, 2H); 8.01 (s, 1H); 8.32 (s, 1H); 9.01 (s, 1H).

MS ES⁺ : 561 [M+H]⁺

Пример 105. Получаване на Съединение 265 от Таблица 10

Реакция, аналогична на описаната в Пример 101, но излизаща от 4-хлороанилин (23 mg, 0.18 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (55 mg, 62 %).

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.3 (m, 2H); 3.17 (t, 2H); 3.35 (t, 2H); 3.55 (d, 2H); 3.69 (t, 2H); 4.02 (s, 3H); 4.04 (d, 2H); 4.1 (s, 3H); 4.32 (t, 2H); 7.39 (s, 1H); 7.43 (d, 2H); 7.84 (d, 2H); 7.99 (s, 1H); 8.32 (s, 1H); 9.01 (s, 1H).

MS ES⁺: 552, 554 [M+H]⁺

Пример 106. Получаване на Съединение 266 от Таблица 10

Реакция, аналогична на описаната в Пример 101, но излизаща от пиридин (13 mg, 0.18 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (50 mg, 62 %).

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 1.85 (m, 4H); 2.28 (m, 2H); 3.15 (t, 2H); 3.32 (t, 2H); 3.5 (m, 4H); 3.66 (t, 2H); 3.89 (m, 5H); 3.98 (m, 5H); 4.27 (t, 2H); 7.33 (s, 1H); 7.85 (s, 1H); 8.29 (s, 1H); 8.96 (s, 1H).

MS ES⁺ : 496 [M+H]⁺

Пример 107. Получаване на Съединение 267 от Таблица 10

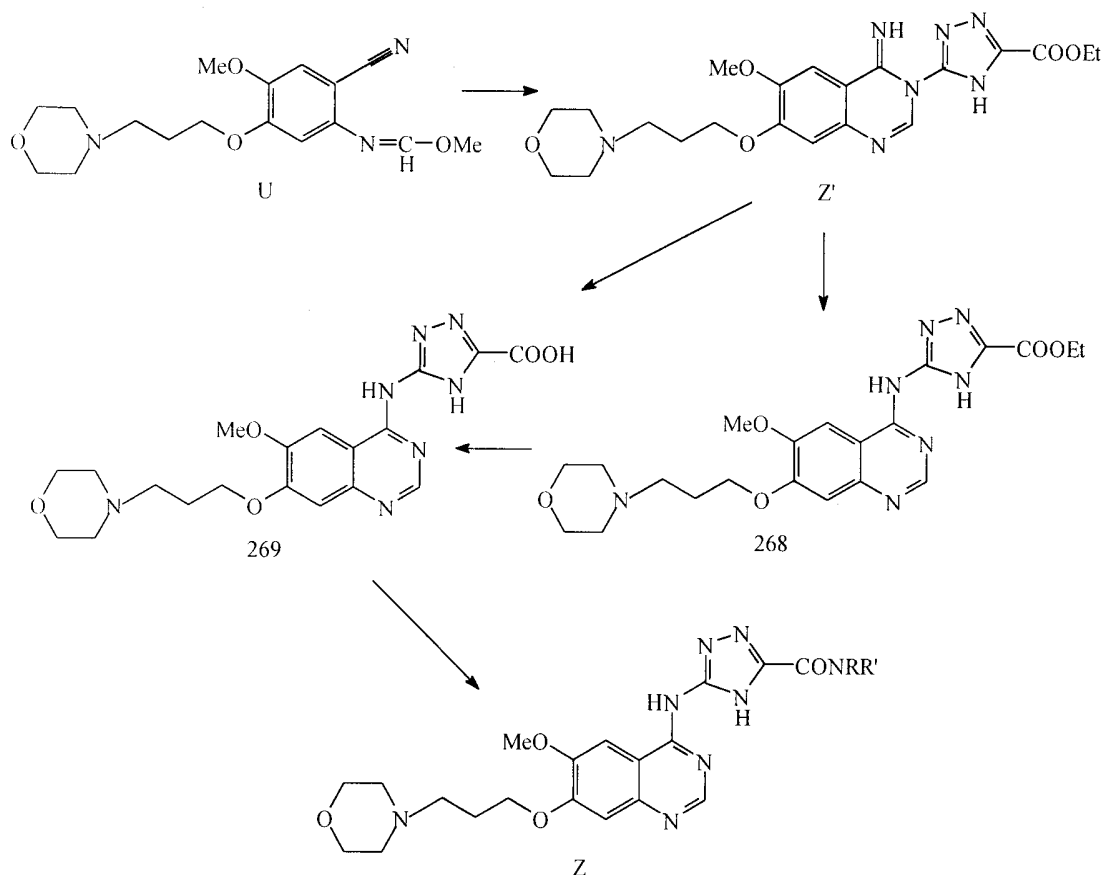
Реакция, аналогична на описаната в Пример 101, но излизаща от циклохексиламин (18 mg, 0.18 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (54 mg, 64 %).

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 1.19 (m, 1H); 1.35 (m, 4H); 1.61 (m, 1H); 1.71 (m, 2H); 1.85 (m, 2H); 2.31 (m, 2H); 3.16 (t, 2H); 3.34 (t, 2H); 3.54 (d, 2H); 3.69 (t, 2H); 3.75 (m, 1H); 4.01 (s, 3H); 4.04 (m, 5H); 4.3 (t, 2H); 7.37 (s, 1H); 7.9 (s, 1H); 8.29 (s, 1H); 8.99 (s, 1H).

11.12.02

MS ES⁺ : 524 [M+H]⁺

Обща схема 12

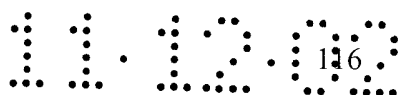


Пример 108

Етап (а). Получаване на междинни съединения с обща формула Z¹

Имидатът U (2 g, 6 mmol) в диметилформамид (40 ml) се привежда във взаимодействие с етилов 5-амино-4Н-1,2,4-триазол-3-карбоксилат хидрохлорид (1.16 g, 6 mmol) в присъствието на натриев хидрид (60 %, 504 mg, 12.6 mmol) при 110°C в продължение на 7 часа под аргон. Сместа след това се охлажда до стайна температура и към нея се прибавя оцетна киселина (1.03 ml, 18 mmol), разтворителят се изпарява под вакуум, а остатъкът се пречиства посредством хроматография върху силикагел, елуент: CH₂Cl₂/MeOH, 90/10, давайки съединението, посочено в заглавието (1.07 g, 39 %).

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 1.39 (t, 3H); 2.28 (m, 2H); 3.15 (t, 2H); 3.32



(t, 2H); 3.56 (d, 2H); 3.68 (t, 2H); 3.98 (s, 3H); 4.05 (d, 2H); 4.37 (t, 2H); 4.52 (q, 2H); 7.49 (s, 1H); 8.12 (s, 1H); 8.71 (s, 1H).

MS ES⁺ : 458 [M+H]⁺

Етап (b). Получаване на Съединение 268 от Таблица 11

Триазолилестерът **Z**¹ (80 mg, 0.17 mmol) в диметилформаид (3 ml) се третира в продължение на 20 минути при 70°C с диметиламинацетат (0.52 mmol). Сместа се охлажда, разтворителят се изпарява и остатъкът се пречиства посредством хроматография върху силикагел, елуент CH₂Cl₂/MeOH/NH₃, 90/10/1, давайки съединението, посочено в заглавието (60 mg, 75 %).

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 1.34 (t, 3H); 2.3 (m, 2H); 3.15 (t, 2H); 3.35 (t, 2H); 3.54 (d, 2H); 3.68 (t, 2H); 4.0 (s, 3H); 4.04 (d, 2H); 4.36 (m, 4H); 7.48 (s, 1H); 8.26 (s, 1H); 9.01 (s, 1H).

MS ES⁺ : 458 [M+H]⁺

Пример 109. Получаване на Съединение 269 от Таблица 11

Триазолилестерът **268** (900 mg, 1.97 mmol) в метанол (20 ml) се третира с натриев хидроксид (2N, 20 ml) при 80°C в продължение на 1.5 часа. Сместа се охлажда и се подкислява до рН 2.5 със солна киселина (6N), твърдото вещество се възстановява чрез филтруване и се изсушава под вакуум над P₂O₅, давайки съединението, посочено в заглавието (843 mg, 100 %).

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.37 (m, 2H); 3.12 (t, 2H); 3.3 (t, 2H); 3.5 (d, 2H); 3.87 (t, 2H); 3.97 (d, 2H); 4.01 (s, 3H); 4.35 (t, 2H); 7.63 (s, 1H); 8.32 (s, 1H); 8.97 (s, 1H).

MS ES⁺ : 430 (M+H)⁺

Пример 110. Получаване на Съединение 270 от Таблица 11

Киселината **269** (120 mg, 0.28 mmol) в диметилформаид (2 ml) се привежда в продължение на 4 часа при стайна температура във

взаимодействие с анилин (0.025 ml, 0.28 mmol) в присъствието на О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурониев хексафлуорофосфат (106 mg, 0.28 mmol) и диизопропилетиламин (0.12 ml, 0.7 mmol). Разтворителят се изпарява, остатъкът се разтваря в метиленхлорид/метанол и се третира с метанолов разтвор на диметиламин (2M, 1 ml) в продължение на една нощ при стайна температура. Разтворителят се изпарява и остатъкът се пречиства посредством бърза хроматография върху силикагел, елуент $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 90/10, давайки съединението, посочено в заглавието (12 mg, 9 %).

^1H NMR (DMSO-d_6 , TFA): 2.3 (m, 2H); 3.18 (t, 2H); 3.35 (t, 2H); 3.54 (d, 2H); 3.68 (t, 2H); 4.01 (s, 3H); 4.03 (d, 2H); 4.33 (t, 2H); 7.16 (t, 1H); 7.39 (t, 2H); 7.45 (s, 1H); 7.83 (d, 2H); 8.2 (s, 1H); 8.95 (s, 1H).

MS ES^+ : 505 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 111. Получаване на Съединение 271 от Таблица 11

Реакция, аналогична на описаната в Пример 110, но излизаща от 4-флуороанилин (0.13 ml, 1.4 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (44 mg, 18 %).

^1H NMR (DMSO-d_6 , TFA): 2.3 (m, 2H); 3.15 (t, 2H); 3.35 (t, 2H); 3.54 (d, 2H); 3.68 (t, 2H); 4.0 (s, 3H); 4.04 (d, 2H); 4.33 (t, 2H); 7.23 (t, 2H); 7.44 (s, 1H); 7.86 (m, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.93 (s, 1H).

MS ES^+ : 523 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 112. Получаване на Съединение 272 от Таблица 11

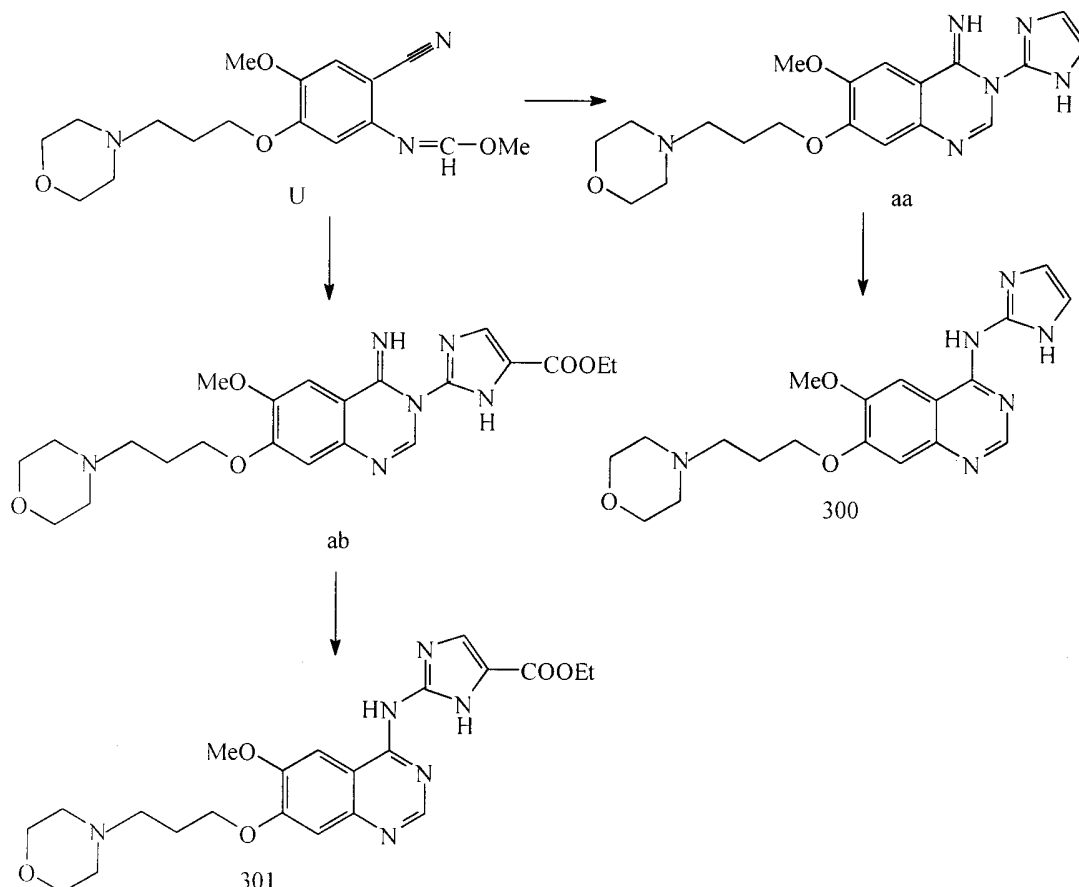
Реакция, аналогична на описаната в Пример 110, но излизаща от алиламин (0.13 ml, 1.75 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (26 mg, 10 %).

^1H NMR (DMSO-d_6 , TFA): 2.3 (m, 2H); 3.16 (t, 2H); 3.34 ((, 2H); 3.54 (d, 2H); 3.68 (t, 2H); 3.94 (d, 2H); 3.99 (s, 3H); 4.03 (d, 2H); 4.32 (t, 2H); 5.13 (d, 1H); 5.18 (d, 1H); 5.92 (m, 1H); 7.41 (s, 1H); 8.17 (s, 1H); 8.91 (s,

¹H).

MS ES⁺ : 469 [M+H]⁺

Обща схема 13

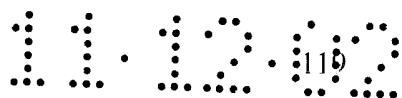


Пример 113. Получаване на Съединение 300 от Таблица 12

Етап 1. Получаване на Съединение aa

Имидатът **u** (200 mg, 0.6 mmol) в диметилформаид (4 ml) се кондензира с 2-аминоимидазолсулфат (160 mg, 0.6 mmol) в присъствието на натриев хидрид (60 %, 50 mg, 1.26 mmol) при 90°C в продължение на 2 часа. Сместа се охлажда, прибавя се оцетна киселина (0.01 ml, 1.8 mmol), разтворителят се изпарява и остатъкът се пречиства посредством хроматография върху силикагел, елуент CH₂Cl₂/MeOH, 90/10, давайки съединението, посочено в заглавието (112 mg, 48 %).

¹HNMR (DMSO-d₆, TEA): 2.3 (m, 2H); 3.15 (t, 2H); 3.33 (t, 2H); 3.54 (d,



2H); 3.68 (t, 2H); 3.97 (s, 3H); 4.03 (d, 2H); 4.36 (t, 2H); 7.41 (s, 2H); 7.47 (s, 1H); 8.13 (s, 1H); 8.66 (s, 1H).

MS ES⁺ : 385 [M+H]⁺

Етап 2: Получаване на Съединение 300

Имидазолът **aa** (105 mg, 0.273 mmol) в диметилформамид (2 ml) се загрява при 80°C в продължение на 0.3 часа в присъствието на диметиламинацетат (0.819 mmol), разтворителят се изпарява, и остатъкът се пречиства посредством хроматография върху силикагел, елуент CH₂Cl₂/MeOH наситен разтвор на NH₃, 90/10, давайки съединението, посочено в заглавието (78 mg, 74 %).

¹HNMR (DMSO): 1.96 (m, 2H); 2.39 (m, 4H); 2.46 (t, 2H); 3.6 (m, 4H); 3.9 (s, 3H); 4.18 (t, 2H). 6.9 (s, 2H); 7.14 (s, 1H); 7.84 (s, 1H); 8.39 (s, 1H).

MS ES⁺ : 385 [M+H]⁺

Пример 114. Получаване на Съединение 301 от Таблица 12

Етап 1: Получаване на Съединение ab

Имидатът **u** (250 mg, 0.751 mmol) в диметилформамид (4 ml) се привежда във взаимодействие с етилов 2-аминоимидазол-4-карбоксилат (117 mg, 0.751 mmol) в присъствието на натриев хидрид (60 %, 30 mg, 0.826 mmol) при 100° C в продължение на 3 часа. Сместа се охлажда, прибавя се оцетна киселина (0.13 ml, 2.25 mmol), разтворителят се изпарява и остатъкът се пречиства посредством хроматография върху силикагел, давайки съединението, посочено в заглавието (125 mg, 36 %).

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 1.32 (t, 3H); 2.3 (m, 2H); 3.15 (t, 2H); 3.34 (t, 2H); 3.55 (d, 2H); 3.68 (t, 2H); 3.98 (s, 3H); 4.03 (d, 2H); 4.33 (q, 2H); 4.37 (t, 2H); 7.49 (s, 1H); 8.11 (s, 1H); 8.2 (s, 1H); 8.65 (s, 1H).

MS ES⁺ : 457 [M+H]⁺

Етап 2: Получаване на Съединение 301 от Таблица 12

Имидазолът **3** (122 mg, 0.268 mmol) в диметилформаид (2 ml) се загрева при 80°C в продължение на 0.3 часа в присъствието на диметиламинацетат (0.802 mmol). Разтворителят се изпарява и остатъкът се пречиства посредством хроматография върху силикагел, елуент CH₂Cl₂/MeOH наситен разтвор на NH₃ 95/5 до 90/10, давайки съединението, посочено в заглавието (105 mg, 86 %).

¹H NMR (DMSO-d₆, TFA): 1.32 (t, 3H); 2.3 (m, 2H); 3.15 (t, 2H); 3.34 (t, 2H); 3.54 (d, 2H); 3.68 (t, 2H); 3.94 (s, 3H); 4.03 (d, 2H); 4.27 (t, 2H); 4.33 (q, 2H); 7.27 (s, 1H); 7.84 (s, 1H); 7.92 (s, 1H); 8.76 (s, 1H).

MS ES⁺ : 457 [M+H]⁺

Пример 115. Получаване на съединение 302 от Таблица 13

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 5 и излизаща от 4-метоксианилин (32 mg, 0.26 mmol), дава съединение 302 от Таблица 13 (24 mg, 21%).

MS ES⁺: 551 (M + H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, TFA): 2.31 (t, 2H); 3.16 (t, 2H); 3.36 (t, 2H); 3.55 (d, 2H); 3.69 (t, 2H); 3.76 (s, 3H); 4.02 (s, 3H); 4.04 (d, 2H); 4.33 (t, 2H); 6.96 (d, 2H); 7.38 (s, 1H); 7.62 (d, 2H); 8.04 (s, 1H); 8.55 (s, 1H) 9.27 (s, 1H).

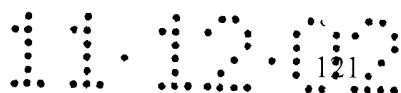
Пример 116. Получаване на съединение 303 от Таблица 13

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 5 и излизаща от 4-метиланилин (28 mg, 0.26 mmol), дава съединение 303 от Таблица 13 (23 mg, 22%).

MS ES⁺: 535 (M + H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, TFA): 2.29 (s, 3H); 2.33 (t, 2H); 3.17 (t, 2H); 3.36 (t, 2H); 3.55 (d, 2H); 3.69 (t, 2H); 4.01 (s, 3H); 4.04 (d, 2H); 4.33 (t, 2H); 7.19 (d, 2H); 7.38 (s, 1H); 7.60 (d, 2H); 8.05 (s, 1H); 8.58 (s, 1H); 9.28 (s, 1H).

Пример 117. Получаване на съединение 304 от Таблица 13



Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 5 и излизаща от 2-аминопиридин (24 mg, 0.26 mmol), дава съединение 304 от Таблица 13 (12 mg, 11%).

MS ES⁺: 522 (M + H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, TFA): 2.32 (t, 2H); 3.16 (t, 2H); 3.36 (t, 2H); 3.55 (d, 2H); 3.69 (t, 2H); 4.02 (s, 3H); 4.04 (d, 2H); 4.34 (t, 2H); 7.33 (m, 1H); 7.41 (s, 1H); 8.07 (m, 2H); 8.09 (s, 1H); 8.46 (d, 1H); 8.81 (s, 1H); 9.30 (s, 1H).

Пример 118. Получаване на съединение 305 от Таблица 13

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 5 и излизаща от 2-аминобензилов алкохол (32 mg, 0.26 mmol), дава съединение 305 от Таблица 13 (54 mg, 60%).

MS ES⁺: 551 (M + H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, TFA): 2.33 (t, 2H); 3.18 (t, 2H); 3.37 (t, 2H); 3.56 (d, 2H); 3.70 (t, 2H); 3.78 (s, 2H); 4.02 (s, 3H); 4.05 (d, 2H); 4.34 (t, 2H); 6.73 (d, 1H); 7.30 (m, 2H); 7.39 (s, 1H); 7.40 (m, 1H); 8.07 (s, 1H); 8.62 (s, 1H); 9.3 (s, 1H).

Пример 119. Получаване на съединение 306 от Таблица 13

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 5 и излизаща от 4-метоксибензиламин (36 mg, 0.26 mmol), дава съединение 306 от Таблица 13 (29 mg, 26%).

MS ES⁺: 565 (M + H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, TFA): 2.28 (t, 2H); 3.14 (t, 2H); 3.31 (t, 2H); 3.50 (d, 2H); 3.68 (t, 2H); 3.69 (s, 3H); 3.94 (s, 3H); 3.98 (d, 2H); 4.26 (t, 2H); 4.37 (s, 2H); 6.89 (m, 2H); 7.12 (m, 2H); 7.35 (s, 1H); 7.90 (s, 1H); 8.31 (s, 1H); 9.15 (s, 1H).

Пример 120. Получаване на съединение 307 от Таблица 13

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 5 и излизаща

от 3-нитроанилин (36 mg, 0.26 mmol), дава съединение 307 от Таблица 13 (27 mg, 24%).

MS ES⁺ : 566 (M + H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, TFA): 2.30 (t, 2H); 3.17 (t, 2H); 3.36 (t, 2H); 3.56 (d, 2H); 3.69 (t, 2H); 4.02 (s, 3H); 4.04 (d, 2H); 4.33 (t, 2H); 7.40 (s, 1H); 7.71 (t, 1H); 7.99 (d, 1H); 8.08 (s, 1H); 8.14 (d, 1H); 8.64 (s, 1H); 8.71 (s, 1H); 9.31 (s, 1H).

Пример 121. Получаване на съединение 308 от Таблица 13

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 5 и излизаща от аминокетонитрил (24 mg, 0.26 mmol), дава съединение 308 от Таблица 13 (29 mg, 30%).

MS ES⁺ : 484 (M + H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, TFA): 2.31 (t, 2H); 3.16 (t, 2H); 3.35 (t, 2H); 3.55 (d, 2H); 3.68 (t, 2H); 4.00 (s, 3H); 4.02 (d, 2H); 4.32 (t, 2H); 4.37 (s, 2H); 7.39 (s, 1H); 8.06 (s, 1H); 8.36 (s, 1H); 9.27 (s, 1H).

Пример 122. Получаване на съединение 309 от Таблица 13

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 5 и излизаща от 2-метил-5-нитроанилин (40 mg, 0.26 mmol), дава съединение 309 от Таблица 13 (14 mg, 12%).

MS ES⁺ : 580 (M + H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, TFA): 2.31 (t, 2H); 3.16 (t, 2H); 3.36 (t, 2H); 3.54 (d, 2H); 3.68 (t, 2H); 4.01 (s, 3H); 4.03 (d, 2H); 4.32 (t, 2H); 7.39 (s, 1H); 7.58 (d, 1H); 8.04 (d, 1H); 8.08 (s, 1H); 8.34 (d, 1H); 8.62 (s, 1H); 9.29 (s, 1H).

Пример 123. Получаване на съединение 310 от Таблица 13

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 5 и излизаща от циклопропиламин (15 mg, 0.26 mmol), дава съединение 310 от Таблица 13 (6 mg, 6%).



MS ES⁺ : 485 (M + H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, TFA): 0.68 (m, 2H); 0.74 (m, 2H); 2.27 (t, 2H); 2.67 (m, 1H); 3.12 (t, 2H); 3.31 (t, 2H); 3.51 (d, 2H); 3.69 (t, 2H); 3.95 (s, 3H); 3.98 (d, 2H); 4.29 (t, 2H); 7.32 (s, 1H); 7.96 (s, 1H); 8.24 (s, 1H); 9.20 (s, 1H).

Пример 124. Получаване на съединение 311 от Таблица 13

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 5 и излизаща от 4-нитробензиламин (49 mg, 0.26 mmol), дава съединение 311 от Таблица 13 (5 mg, 4%).

MS ES⁺ : 580 (M + H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, TFA): 2.31 (t, 2H); 3.17 (t, 2H); 3.36 (t, 2H); 3.55 (d, 2H); 3.69 (t, 2H); 4.00 (s, 3H); 4.03 (d, 2H); 4.32 (t, 2H); 4.63 (s, 2H); 7.38 (s, 1H); 7.62 (d, 2H); 8.04 (s, 1H); 8.23 (d, 2H); 8.40 (s, 1H); 9.25 (s, 1H).

Пример 125. Получаване на съединение 312 от Таблица 13

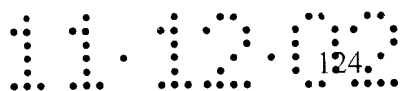
Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 5 и излизаща от 2-анилиноетанол (36 mg, 0.26 mmol), дава съединение 312 от Таблица 13 (49 mg, 44%).

MS ES⁺ : 565 (M + H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, TFA): 2.31 (t, 2H); 3.17 (t, 2H); 3.36 (t, 2H); 3.55 (d, 2H); 3.7 (m, 4H); 4.01 (s, 3H); 4.03 (d, 2H); 4.33 (t, 2H); 4.49 (t, 2H); 7.15 (t, 1H); 7.26 (d, 2H); 7.41 (t, 2H); 7.43 (s, 1H); 8.15 (s, 1H); 8.48 (s, 1H); 9.31 (s, 1H).

Пример 126. Получаване на съединение 313 от Таблица 13

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 5 и излизаща от фурфуриламин (25 mg, 0.26 mmol), дава съединение 313 от Таблица 13 (20 mg, 19%).



MS ES⁺: 525 (M + H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, TFA): 2.32 (t, 2H); 3.16 (t, 2H); 3.35 (t, 2H); 3.54 (d, 2H); 3.69 (t, 2H); 3.99 (s, 3H); 4.02 (d, 2H); 4.32 (t, 2H); 4.48 (s, 2H); 6.33 (d, 1H); 6.41 (d, 1H); 7.37 (s, 1H); 7.59 (s, 1H); 8.01 (s, 1H); 8.37 (s, 1H); 9.24 (s, 1H).

Пример 127. Получаване на съединение 314 от Таблица 13

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 5 и излизаща от 3-хлороанилин (33 mg, 0.26 mmol), дава съединение 314 от Таблица 13 (21 mg, 19%).

MS ES⁺ : 555, 557 (M + H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, TFA): 2.31 (t, 2H); 3.17 (t, 2H); 3.36 (t, 2H); 3.54 (d, 2H); 3.69 (t, 2H); 4.02 (s, 3H); 4.04 (d, 2H); 4.32 (t, 2H); 7.20 (d, 1H); 7.39 (s, 1H); 7.42 (t, 1H); 7.63 (d, 1H); 7.91 (s, 1H); 8.07 (s, 1H); 8.61 (s, 1H); 9.30 (s, 1H).

Пример 128. Получаване на съединение 315 от Таблица 13

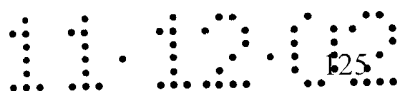
Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 5 и излизаща от 2-метоксианилин (32 mg, 0.26 mmol), дава съединение 315 от Таблица 13 (67 mg, 61%).

MS ES⁺: 551 (M + H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, TFA): 2.32 (t, 2H); 3.16 (t, 2H); 3.36 (t, 2H); 3.56 (d, 2H); 3.69 (t, 2H); 3.87 (s, 3H); 4.02 (s, 3H); 4.04 (d, 2H); 4.33 (t, 2H); 6.99 (t, 1H); 7.13 (d, 1H); 7.23 (t, 1H); 7.40 (s, 1H); 7.66 (d, 1H); 8.04 (s, 1H); 8.64 (s, 1H); 9.27 (s, 1H).

Пример 139. Получаване на съединение 316 от Таблица 13

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 5 и излизаща от тиюфен-2-метиламин (29 mg, 0.26 mmol), дава съединение 316 от Таблица 13 (25 mg, 23%).



MS ES⁺ : 541 (M + H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, TFA): 2.31 (t, 2H); 3.18 (t, 2H); 3.37 (t, 2H); 3.56 (d, 2H); 3.70 (t, 2H); 4.01 (s, 3H); 4.04 (d, 2H); 4.34 (t, 2H); 4.67 (s, 2H); 6.99 (m, 1H); 7.08 (m, 1H); 7.39 (s, 1H); 7.41 (d, 1H); 8.04 (s, 1H); 8.36 (s, 1H); 9.27 (s, 1H).

Пример 140. Получаване на съединение 317 от Таблица 13

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 5 и излизаща от неопентиламин (23 mg, 0.26 mmol), дава съединение 317 от Таблица 13 (31 mg, 30%).

MS ES⁺ : 515 (M + H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, TFA): 0.91 (s, 9H); 2.31 (t, 2H); 3.10 (s, 2H); 3.17 (t, 2H); 3.35 (t, 2H); 3.56 (d, 2H); 3.69 (t, 2H); 4.00 (s, 3H); 4.03 (d, 2H); 4.32 (t, 2H); 7.35 (s, 1H); 8.00 (s, 1H); 8.45 (s, 1H); 9.23 (s, 1H).

Пример 141. Получаване на съединение 318 от Таблица 13

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 5 и излизаща от 2,6-дифлуоробензиламин (37 mg, 0.26 mmol), дава съединение 318 от Таблица 13 (35 mg, 31%).

MS ES⁺ : 571 (M + H)⁺

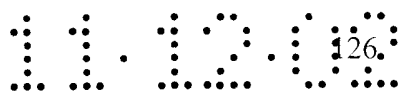
¹H NMR (DMSO-d₆, TFA): 2.31 (t, 2H); 3.17 (t, 2H); 3.35 (t, 2H); 3.55 (d, 2H); 3.68 (t, 2H); 3.99 (s, 3H); 4.03 (d, 2H); 4.31 (t, 2H); 4.54 (s, 2H); 7.11 (t, 2H); 7.36 (s, 1H); 7.42 (m, 1H); 8.00 (s, 1H); 8.35 (s, 1H); 9.24 (s, 1H).

Пример 142. Получаване на съединение 319 от Таблица 13

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 5 и излизаща от 2-метилалиламин (28 mg, 0.26 mmol), дава съединение 319 от Таблица 13 (16 mg, 16%).

MS ES⁺ : 499 (M + H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, TFA): 1.72 (s, 3H); 2.31 (t, 1H); 3.15 (t, 2H); 3.36 (t,



2H); 3.55 (d, 2H); 3.69 (t, 2H); 3.72 (s, 2H); 3.99 (s, 3H); 4.02 (d, 2H); 4.31 (t, 2H); 4.82 (s, 1H); 4.86 (s, 1H); 7.36 (s, 1H); 8.01 (s, 1H); 8.37 (s, 1H); 9.23 (s, 1H).

Пример 143. Получаване на съединение 320 от Таблица 13

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 5 и излизаща от 2-метил-4-флуороанилин (33 mg, 0.26 mmol), дава съединение 320 от Таблица 13 (47 mg, 43%).

MS ES⁺ : 553 (M + H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, TFA): 2.26 (s, 3H); 2.31 (t, 1H); 3.16 (t, 2H); 3.36 (t, 2H); 3.55 (d, 2H); 3.68 (t, 2H); 4.01 (s, 3H); 4.03 (d, 2H); 4.33 (t, 2H); 7.07 (m, 1H); 7.18 (d, 1H); 7.36 (m, 1H); 7.38 (s, 1H); 8.06 (s, 1H); 8.53 (s, 1H); 9.27 (s, 1H).

Пример 144. Получаване на съединение 321 от Таблица 13

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 5 и излизаща от 2-флуоро-5-метиланилин (33 mg, 0.26 mmol), дава съединение 321 от Таблица 13 (60 mg, 54%).

MS ES⁺ : 553 (M + H)⁺

Пример 145. Получаване на съединение 322 от Таблица 13

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 5 и излизаща от 4-флуоробензиламин (33 mg, 0.26 mmol), дава съединение 322 от Таблица 13 (33 mg, 30%).

MS ES⁺ : 553 (M + H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, TFA): 2.31 (t, 1H); 3.15 (t, 2H); 3.35 (t, 2H); 3.55 (d, 2H); 3.69 (t, 2H); 3.99 (s, 3H); 4.02 (d, 2H); 4.33 (t, 2H); 4.47 (s, 2H); 7.15 (t, 2H); 7.36 (s, 1H); 7.37 (m, 2H); 8.02 (s, 1H); 8.36 (s, 1H); 9.24 (s, 1H).

Пример 146. Получаване на съединение 323 от Таблица 13

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 5 и излизаща

от 3,4-дифлуоробензиламин (37 mg, 0.26 mmol), дава съединение 323 от Таблица 13 (17 mg, 15%).

MS ES⁺ : 571 (M + H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, TFA): 2.32 (t, 2H); 3.16 (t, 2H); 3.35 (t, 2H); 3.55 (d, 2H); 3.69 (t, 2H); 4.00 (s, 3H); 4.04 (d, 2H); 4.33 (t, 2H); 4.48 (s, 2H); 7.21 (m, 1H); 7.38 (s, 1H); 7.38 (m, 2H); 8.03 (s, 1H); 8.38 (s, 1H); 9.24 (s, 1H).

Пример 147. Получаване на съединение 324 от Таблица 13

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 5 и излизаща от 3-метиланилин (28 mg, 0.26 mmol), дава съединение 324 от Таблица 13 (57 mg, 53%).

MS ES⁺ : 535 (M + H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, TFA): 2.32 (m, 5H); 3.17 (t, 2H); 3.36 (t, 2H); 3.56 (d, 2H); 3.69 (t, 2H); 4.01 (s, 3H); 4.04 (d, 2H); 6.95 (d, 1H); 7.24 (t, 1H); 7.38 (s, 1H); 7.53 (m, 2H); 8.04 (s, 1H); 8.59 (s, 1H); 9.28 (s, 1H).

Пример 148. Получаване на съединение 325 от Таблица 13

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 5 и излизаща от 2-(метилтио)анилин (36 mg, 0.26 mmol), дава съединение 325 от Таблица 13 (73 mg, 64%).

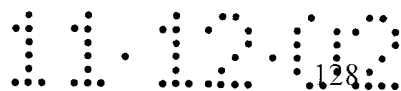
MS ES⁺ : 567 (M + H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, TFA): 2.31 (t, 2H); 2.44 (s, 3H); 3.16 (t, 2H); 3.36 (t, 2H); 3.55 (d, 2H); 3.68 (t, 2H); 4.01 (s, 3H); 4.03 (d, 2H); 4.32 (t, 2H); 7.22 (t, 1H); 7.37 (m, 4H); 8.06 (s, 1H); 8.52 (s, 1H); 9.27 (s, 1H).

Пример 149. Получаване на съединение 326 от Таблица 13

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 5 и излизаща от 5-аминоиндол (34 mg, 0.26 mmol), дава съединение 326 от Таблица 13 (16 mg, 15%).

MS ES⁺ : 560 (M + H)⁺



^1H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 2.31 (t, 2H); 3.16 (t, 2H); 3.37 (t, 2H); 3.55 (d, 2H); 3.69 (t, 2H); 4.02 (s, 3H); 4.04 (d, 2H); 4.32 (t, 2H); 7.36 (m, 5H); 7.94 (s, 1H); 8.04 (s, 1H); 8.28 (s, 1H); 9.28 (s, 1H).

Пример 150. Получаване на съединение 327 от Таблица 13

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 5 и излизаща от 3-аминобензонитрил (31 mg, 0.26 mmol), дава съединение 327 от Таблица 13 (30 mg, 28%).

MS ES $^+$: 546 (M + H) $^+$

^1H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 2.31 (t, 2H); 3.17 (t, 2H); 3.36 (t, 2H); 3.55 (d, 2H); 3.67 (t, 2H); 4.02 (s, 3H); 4.04 (d, 2H); 4.33 (t, 2H); 7.40 (s, 1H); 7.60 (m, 2H); 7.97 (m, 1H); 8.08 (s, 1H); 8.21 (s, 1H); 8.61 (s, 1H); 9.30 (s, 1H).

Пример 151. Получаване на съединение 328 от Таблица 13

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 5 и излизаща от 2,4-дифлуоробензиламин (37 mg, 0.26 mmol), дава съединение 328 от Таблица 13 (27 mg, 24%).

MS ES $^+$: 571 (M + H) $^+$

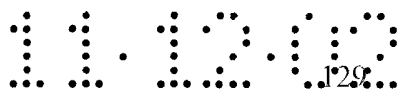
^1H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 2.31 (t, 2H); 3.16 (t, 2H); 3.35 (t, 2H); 3.55 (d, 2H); 3.70 (t, 2H); 4.00 (s, 3H); 4.03 (d, 2H); 4.32 (t, 2H); 4.49 (s, 2H); 7.09 (m, 1H); 7.21 (m, 1H); 7.38 (s, 1H); 8.02 (s, 1H); 8.38 (s, 1H); 9.24 (s, 1H).

Пример 152. Получаване на съединение 329 от Таблица 13

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 5 и излизаща от 3-(2-аминоетил)пиридин (32 mg, 0.26 mmol), дава съединение 329 от Таблица 13 (33 mg, 30%).

MS ES $^+$: 550 (M + H) $^+$

^1H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 2.33 (t, 2H); 3.11 (t, 2H); 3.18 (t, 2H); 3.35 (t, 2H); 3.57 (d, 2H); 3.66 (t, 2H); 3.68 (t, 2H); 4.01 (s, 3H); 4.05 (d, 2H);



4.34 (t, 2H); 7.41 (s, 1H); 8.05 (s, 1H); 8.08 (dd, 2H); 8.28 (s, 1H); 8.59 (d, 1H); 8.87 (d, 1H); 8.95 (s, 1H); 9.25 (s, 1H).

Пример 153. Получаване на съединение 330 от Таблица 13

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 5 и излизаща от N-метилизобутиламин (23 mg, 0.26 mmol), дава съединение 330 от Таблица 13 (23 mg, 22%).

MS ES⁺ : 515 (M + H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, TFA): 0.88 (d, 6H); 2.02 (m, 1H); 2.31 (t, 2H); 3.16 (t, 2H); 3.27 (m, 5H); 3.36 (t, 2H); 3.56 (d, 2H); 3.69 (t, 2H); 4.00 (s, 3H); 4.03 (d, 2H); 4.32 (t, 2H); 7.37 (s, 1H); 8.03 (s, 1H); 8.18 (s, 1H); 9.23 (s, 1H).

Пример 154. Получаване на съединение 331 от Таблица 13

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 5 и излизаща от 2-аминобензиламин (32 mg, 0.26 mmol), дава съединение 331 от Таблица 13 (6 mg, 6%).

MS ES⁺ : 550 (M + H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, TFA): 2.31 (t, 2H); 3.16 (t, 2H); 3.37 (t, 2H); 3.56 (d, 2H); 3.70 (t, 2H); 4.00 (s, 3H); 4.03 (d, 2H); 4.32 (t, 2H); 4.47 (s, 2H); 7.41 (s, 1H); 7.46 (m, 4H); 8.06 (s, 1H); 8.42 (s, 1H); 9.24 (s, 1H).

Пример 155. Получаване на съединение 332 от Таблица 13

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 5 и излизаща от 3-метилбутиламин (23 mg, 0.26 mmol), дава съединение 332 от Таблица 13 (48 mg, 47%).

MS ES⁺ : 515(M + H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, TFA): 0.90 (d, 6H); 1.43 (q, 2H); 1.62 (m, 1H); 2.31 (t, 2H); 3.15 (t, 2H); 3.28 (t, 2H); 3.35 (t, 2H); 3.54 (d, 2H); 3.68 (t, 2H); 3.99 (s, 3H); 4.02 (d, 2H); 4.31 (t, 2H); 7.35 (s, 1H); 8.00 (s, 1H); 8.31 (s, 1H); 9.23 (s, 1H).

Пример 156. Получаване на съединение 333 от Таблица 13

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 5 и излизаща от 1-аминометил-1-циклохексанол (43 mg, 0.26 mmol), дава съединение 333 от Таблица 13 (7 mg, 6%).

MS ES⁺ : 557 (M + H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, TFA): 1.37 (m, 10H); 2.28 (t, 2H); 3.11 (t, 2H); 3.23 (s, 2H); 3.32 (t, 2H); 3.51 (d, 2H); 3.65 (t, 2H); 3.96 (s, 3H); 3.99 (d, 2H); 4.28 (t, 2H); 7.32 (s, 1H); 7.95 (s, 1H); 8.43 (s, 1H); 9.19 (s, 1H).

Пример 157. Получаване на съединение 334 от Таблица 13

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 5 и излизаща от 2-аминометилпиразин (38 mg, 0.26 mmol), дава съединение 334 от Таблица 13 (25 mg, 24%).

MS ES⁺ : 537 (M + H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, TFA): 2.33 (t, 2H); 3.13 (t, 2H); 3.36 (t, 2H); 3.55 (d, 2H); 3.69 (t, 2H); 4.00 (s, 3H); 4.05 (d, 2H); 4.30 (t, 2H); 4.65 (s, 2H); 7.38 (s, 1H); 8.03 (s, 1H); 8.40 (s, 1H); 8.57 (d, 1H); 8.62 (d, 1H); 8.70 (s, 1H); 9.24 (s, 1H).

Пример 158. Получаване на съединение 335 от Таблица 13

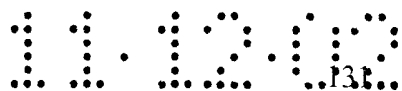
Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 5 и излизаща от 3-метоксианилин (32 mg, 0.26 mmol), дава съединение 335 от Таблица 13 (60 mg, 54%).

MS ES⁺ : 551 (M + H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, TFA): 2.31 (t, 2H); 3.17 (t, 2H); 3.37 (t, 2H); 3.58 (d, 2H); 3.70 (t, 2H); 3.79 (s, 3H); 4.03 (s, 3H); 4.06 (d, 2H); 4.34 (t, 2H); 6.73 (d, 1H); 7.29 (d, 1H); 7.32 (d, 1H); 7.41 (m, 2H); 8.07 (s, 1H); 8.62 (s, 1H); 9.30 (s, 1H).

Пример 159. Получаване на съединение 336 от Таблица 13

Реакция, аналогична на описаната в Обща схема 5 и излизаща



от 4-хлоробензиламин (19 mg, 0.26 mmol), дава съединение 336 от Таблица 13 (31 mg, 54%).

MS ES⁺ : 569, 571 (M + H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.31 (t, 2H); 3.15 (t, 2H); 3.35 (t, 2H); 3.55 (d, 2H); 3.69 (t, 2H); 4.00 (s, 3H); 4.03 (d, 2H); 4.32 (t, 1H); 4.48 (s, 2H); 7.42 (m, 5H); 8.02 (s, 1H); 8.37 (s, 1H); 9.24 (s, 1H).

Пример 160. Получаване на съединение 337 от Таблица 14

4-((2-амино-1,3-тиазол-5-ил)оцетна киселина)-6-метокси-7-(3-морфолинопропокси)хиназолин (78 mg, 0.17 mmol) в диметилформаид (1 ml) се привежда във взаимодействие с анилин (19 mg, 0.2 mmol) в присъствието на O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурониев хексафлуорофосфат (76 mg, 0.2 mmol) и диизопропилетиламин (44 mg, 0.34 mmol) при 50°C в продължение на една нощ. Реакционната смес се охлажда, третира се с NaHCO₃ (1 ml) и се концентрира. Жълтото твърдо вещество се възстановява и се разтваря в 20 ml смес от CH₂Cl₂/MeOH (60/40). Към сместа се прибавя диалуминиев триоксид (3 g), разтворителят се изпарява и твърдото вещество се поставя в горния край на колона с диалуминиев триоксид, която се елуира с CH₂Cl₂/MeOH (10/0 до 9/1), като се получава съединението, посочено в заглавието (43 mg, 47 %).

MS ES⁺ : 535 (M + H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.31 (t, 2H); 3.16 (t, 2H); 3.37 (t, 2H); 3.55 (d, 2H); 3.69 (t, 2H); 3.99 (m, 5H); 4.04 (d, 2H); 4.30 (t, 2H); 7.08 (t, 1H); 7.32 (m, 3H); 7.62 (m, 3H); 7.91 (s, 1H); 9.09 (s, 1H).

4-(Етил(2-амино-1,3-тиазол-5-ил)ацетат)-6-метокси-7-(3-морфолинопропокси)хиназолин

Амидинът J от схема 2 (4.5 g, 13 mmol) в оцетна киселина (45 ml) се привежда във взаимодействие с етилов (2-амино-1,3-тиазол-5-

ил)ацетат (2.54 g, 13.65 mmol) при кипене в продължение на 5.5 часа под аргон. Сместа се концентрира и остатъкът се пречиства чрез хроматография върху силикагел, елуент $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95/5 до 90/10, давайки съединението, посочено в заглавието (4.5 g, 63 %).

^1H NMR (DMSO-d_6): 1.22 (t, 3H); 1.96 (t, 2H); 2.37 (m, 4H); 2.35 (t, 2H); 3.58 (m, 4H); 3.91 (s, 2H); 3.95 (s, 3H); 4.13 (q, 2H); 4.20 (t, 2H); 7.25 (s, 1H); 7.36 (s, 1H); 8.10 (s, 1H); 8.66 (s, 1H).

4-((2-Амино-1,3-тиазол-5-ил)оцетна киселина)-6-метокси-7-(3-морфолинопропокси)хиназолин

4-(Етил(2-амино-1,3-тиазол-5-ил)ацетат)-6-метокси-7-(3-морфолинопропокси)хиназолин (4.38 g, 8 mmol) в етанол (44 ml) се третира с натриев хидроксид (2N, 10 ml) при 50°C в продължение на 4 часа. Сместа се охлажда до стайна температура и pH се настройва на 3.5 с 2N HCl. Остатъкът се разтваря в $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 60/40, прибавя се диизопропилетиламин (3 g, 24 mmol), сместа се разбърква в продължение на 10 минути, филтрува се и разтворът се концентрира, давайки маслен остатък. Този остатък се разтваря в етанол, след което разтворителят се изпарява частично. Кристалното твърдо вещество се възстановява, суспендира се в етанол, промива се при кипене с етер и се изсушава под вакуум, давайки съединението, посочено в заглавието (3.7 g, 100 %).

^1H NMR (DMSO-d_6 , TFA): 2.28 (t, 2H); 3.16 (t, 2H); 3.35 (t, 2H); 3.54 (d, 2H); 3.70 (t, 2H); 3.92 (s, 2H); 3.99 (s, 3H); 4.03 (d, 2H); 4.30 (t, 2H); 7.32 (s, 1H); 7.60 (s, 1H); 7.90 (s, 1H); 9.08 (s, 1H).

Пример 161. Получаване на съединение 338 от Таблица 14

Реакция, аналогична на описаната в пример 160, но излизаща от 3-хлоро-4-флуороанилин (30 mg, 0.2 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (24 mg, 24 %).

MS ES^+ : 587 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.31 (t, 2H); 3.16 (t, 2H); 3.34 (t, 2H); 3.56 (d, 2H); 3.69 (t, 2H); 3.99 (m, 5H); 4.03 (d, 2H); 4.30 (t, 2H); 7.30 (s, 1H); 7.39 (t, 1H); 7.50 (m, 1H); 7.65 (s, 1H); 7.85 (s, 1H); 7.97 (d, 1H); 9.09 (s, 1H).

Пример 162. Получаване на съединение 339 от Таблица 14

Реакция, аналогична на описаната в пример 160, но излизаща от 4-хлороанилин (26 mg, 0.2 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (73 mg, 76 %).

MS ES⁺ : 569 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.32 (t, 2H); 3.16 (t, 2H); 3.36 (t, 2H); 3.55 (d, 2H); 3.69 (t, 2H); 3.89 (m, 5H); 4.04 (d, 2H); 4.30 (t, 2H); 7.30 (s, 1H); 7.39 (d, 2H); 7.64 (s, 1H); 7.65 (d, 2H); 7.91 (s, 1H); 9.09 (s, 1H).

Пример 163. Получаване на съединение 340 от Таблица 14

Реакция, аналогична на описаната в пример 160, но излизаща от 3,4-дифлуороанилин (26 mg, 0.2 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (75 mg, 77 %).

MS ES⁺: 571 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA) 2.31 (t, 2H); 3.17 (t, 2H); 3.36 (t, 2H); 3.55 (d, 2H); 3.72 (t, 2H); 3.99 (m, 5H); 4.04 (d, 2H); 4.30 (t, 2H); 7.31 (s, 1H); 7.32 (m, 1H); 7.41 (q, 1H); 7.65 (s, 1H); 7.81 (m, 1H); 7.92 (s, 1H); 9.09 (s, 1H).

Пример 164. Получаване на съединение 341 от Таблица 14

Реакция, аналогична на описаната в пример 160, но излизаща от 3-метоксианилин (25 mg, 0.2 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (40 mg, 42 %).

MS ES⁺ : 565 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.31 (t, 2H); 3.16 (t, 2H); 3.36 (t, 2H); 3.55 (d,



2H); 3.70 (t, 2H); 3.74 (s, 3H); 3.97 (s, 2H); 3.99 (s, 3H); 4.04 (d, 2H); 4.31 (t, 2H); 6.68 (d, 1H); 7.15 (d, 1H); 7.23 (t, 1H); 7.29 (s, 1H); 7.33 (s, 1H); 7.64 (s, 1H); 7.91 (s, 1H); 9.09 (s, 1H).

Пример 165. Получаване на съединение 342 от Таблица 14

Реакция, аналогична на описаната в пример 160, но излизаща от 2-хлороанилин (26 mg, 0.2 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (15 mg, 16%).

MS ES⁺ : 569 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, TFA): 2.30 (t, 2H); 3.16 (t, 2H); 3.36 (t, 2H); 3.56 (d, 2H); 3.69 (t, 2H); 3.99 (s, 3H); 4.05 (m, 4H); 4.31 (t, 2H) · 7.22 (t, 1H); 7.30 (s, 1H); 7.35 (t, 1H); 7.51 (d, 1H); 7.65 (s, 1H); 7.75 (d, 1H); 7.91 (s, 1H); 9.08 (s, 1H).

Пример 166. Получаване на съединение 343 от Таблица 14

Реакция, аналогична на описаната в пример 160, но излизаща от 4-метоксианилин (26 mg, 0.21 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (55 mg, 57 %).

MS ES⁺ : 565.6 (M+H)⁺

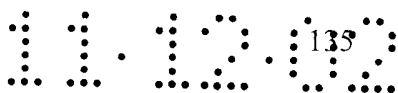
¹H NMR (DMSO-d₆, TFA): 2.32 (t, 2H); 3.19 (t, 2H); 3.39 (t, 2H); 3.58 (d, 2H); 3.73 (t, 2H); 3.80 (s, 3H); 3.97 (s, 2H); 4.02 (s, 3H); 4.07 (d, 2H); 4.33 (t, 2H); 6.93 (d, 2H); 7.09 (s, 1H); 7.33 (s, 1H); 7.56 (d, 2H); 7.66 (s, 1H); 7.94 (s, 1H); 9.12 (s, 1H).

Пример 167. Получаване на съединение 344 от Таблица 14

Реакция, аналогична на описаната в пример 160, но излизаща от 4-метиланилин (23 mg, 0.21 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (51 mg, 54 %).

MS ES⁺ : 549.7 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, TFA): 2.29 (s, 3H); 2.31 (t, 2H); 3.19 (t, 2H); 3.38



(t, 2H); 3.58 (d, 2H); 3.72 (t, 2H); 3.99 (s, 2H); 4.02 (s, 3H); 4.04 (d, 2H); 4.33 (t, 2H); 7.16 (d, 2H); 7.33 (s, 1H); 7.54 (d, 2H); 7.67 (s, 1H); 7.94 (s, 1H); 9.12 (s, 1H).

Пример 168. Получаване на съединение 345 от Таблица 14

Реакция, аналогична на описаната в пример 160, но излизаща от 2-метиланилин (23 mg, 0.21 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (42 mg, 45 %).

MS ES⁺: 549.6 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, TFA): 2.24 (s, 3H); 2.31 (t, 2H); 3.16 (t, 2H); 3.36 (t, 2H); 3.56 (d, 2H); 3.69 (t, 2H); 3.99 (s, 2H); 4.02 (s, 3H); 4.04 (d, 2H); 4.30 (t, 2H); 7.12 (t, 1H); 7.19 (t, 1H); 7.24 (d, 1H); 7.31 (s, 1H); 7.43 (t, 1H); 7.66 (s, 1H); 7.92 (s, 1H); 9.08 (s, 1H).

Пример 169. Получаване на съединение 346 от Таблица 14

Реакция, аналогична на описаната в пример 160, но излизаща от 2-аминопиридин (20 mg, 0.21 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (12 mg, 13 %).

MS ES⁺: 536.6 (M+H)⁺

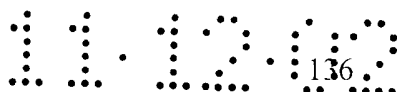
¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.31 (t, 2H); 3.18 (t, 2H); 3.37 (t, 2H); 3.56 (d, 2H); 3.70 (t, 2H); 4.00 (m, 5H); 4.04 (d, 2H); 4.33 (t, 2H); 7.34 (s, 1H); 7.37 (t, 1H); 7.68 (s, 1H); 7.93 (d, 1H); 7.94 (s, 1H); 8.10 (t, 1H); 8.42 (d, 1H); 9.10 (s, 1H).

Пример 170. Получаване на съединение 347 от Таблица 14

Реакция, аналогична на описаната в пример 160, но излизаща от 2-аминобензилалкохол (26 mg, 0.21 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (24 mg, 24 %).

MS ES⁺: 565.7 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆): 1.97 (t, 2H); 2.41 (m, 6H); 3.59 (m, 4H); 3.91 (s,



2H); 3.97 (s, 3H); 4.21 (t, 2H); 4.50 (d, 2H); 5.27 (t, 1H); 7.18 (t, 1H); 7.25 (d, 1H); 7.26 (s, 1H); 7.42 (m, 2H); 7.52 (d, 1H); 8.67 (s, 1H); 9.59 (s, 1H).

Пример 171. Получаване на съединение 348 от Таблица 14

Реакция, аналогична на описаната в пример 160, но излизаща от 2-амино-3-метил-1-бутанол (22 mg, 0.21 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (25 mg, 27 %).

MS ES⁺: 545.7 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 0.87 (d, 3H); 0.89 (d, 3H); 1.86 (m, 1H); 2.31 (t, 2H); 3.18 (t, 2H); 3.37 (t, 2H); 3.44 (2s, 2H); 3.57 (d, 2H); 3.63 (q, 1H); 3.70 (t, 2H); 3.80 (d, 2H); 4.01 (t, 3H); 4.07 (d, 2H); 4.31 (t, 2H); 7.32 (s, 1H); 7.58 (s, 1H); 7.92 (s, 1H); 9.09 (s, 1H).

Пример 172. Получаване на съединение 349 от Таблица 14

Реакция, аналогична на описаната в пример 160, но излизаща от 2-анилиноетанол (29 mg, 0.21 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (11 mg, 11 %).

MS ES⁺: 579.7 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.31 (t, 2H); 3.17 (t, 2H); 3.38 (t, 2H); 3.40 (m, 2H); 3.50 (t, 2H); 3.54 (d, 2H); 3.67 (m, 2H); 3.75 (t, 2H); 3.98 (s, 3H); 4.07 (d, 2H); 4.31 (t, 2H); 7.30 (s, 1H); 7.40 (s, 1H); 7.45 (m, 2H); 7.52 (m, 3H); 7.89 (s, 1H); 9.08 (s, 1H).

Пример 173. Получаване на съединение 350 от Таблица 14

Реакция, аналогична на описаната в пример 160, но излизаща от 3-хлоро-4-метиламин (30 mg, 0.21 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (3 mg, 3 %).

MS ES⁺: 583.6 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, TFA): 2.32 (m, 5H); 3.20 (t, 2H); 3.40 (t, 2H); 3.60 (d, 2H); 3.72 (t, 2H); 4.01 (s, 2H); 4.02 (s, 3H); 4.07 (d, 2H); 4.33 (t, 2H);



7.32 (m, 2H); 7.42 (d, 1H); 7.68 (s, 1H); 7.87 (s, 1H); 7.95 (s, 1H); 9.13 (s, 1H).

Пример 174. Получаване на съединение 351 от Таблица 14

Реакция, аналогична на описаната в пример 160, но излизаща от 3-нитроанилин (29 mg, 0.21 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (20 mg, 21 %).

MS ES⁺: 580.6 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, TFA): 2.33 (t, 2H); 3.20 (t, 2H); 3.39 (t, 2H); 3.60 (d, 2H); 3.73 (t, 2H); 4.02 (s, 3H); 4.06 (d, 2H); 4.09 (s, 2H); 4.34 (t, 2H); 7.34 (s, 1H); 7.67 (d, 1H); 7.70 (s, 1H); 7.95 (s, 1H); 7.98 (m, 2H); 8.74 (s, 1H); 9.15 (s, 1H).

Пример 175. Получаване на съединение 352 от Таблица 14

Реакция, аналогична на описаната в пример 160, но излизаща от аминоацетонитрил (19 mg, 0.21 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (28 mg, 31 %).

MS ES⁺ : 498.6 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.31 (t, 2H); 3.18 (t, 2H); 3.36 (t, 2H); 3.56 (d, 2H); 3.70 (t, 2H); 3.84 (s, 2H); 3.99 (s, 3H); 4.04 (d, 2H); 4.21 (s, 2H); 4.31 (t, 2H); 7.31 (s, 1H); 7.60 (s, 1H); 9.10 (s, 1H).

Пример 176. Получаване на съединение 353 от Таблица 14

Реакция, аналогична на описаната в пример 160, но излизаща от 2-метил-5-нитроанилин (32 mg, 0.21 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (11 mg, 11 %).

MS ES⁺: 594.6 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.32 (t, 2H); 2.44 (s, 3H); 3.19 (t, 2H); 3.40 (t, 2H); 3.59 (d, 2H); 3.73 (t, 2H); 4.03 (s, 3H); 4.07 (d, 2H); 4.16 (s, 2H); 4.34 (t, 2H); 7.34 (s, 1H); 7.57 (d, 1H); 7.71 (s, 1H); 7.95 (s, 1H); 8.01 (d, 1H); 8.58 (s, 1H); 9.13 (s, 1H).

Пример 177. Получаване на съединение 354 от Таблица 14

Реакция, аналогична на описаната в пример 160, но излизаща от 2-амино-5-хлоропиридин (27 mg, 0.21 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (13 mg, 13 %).

MS ES⁺: 570.6 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, TFA): 2.31 (t, 2H); 3.17 (t, 2H); 3.37 (t, 2H); 3.57 (d, 2H); 3.70 (t, 2H); 3.99 (s, 3H); 4.04 (d, 2H); 4.07 (s, 2H); 4.31 (t, 2H); 7.02 (d, 1H); 7.36 (s, 1H); 7.64 (s, 1H); 7.92 (s, 1H); 7.98 (dd, 1H); 8.21 (d, 1H); 9.1 (s, 1H).

Пример 178. Получаване на съединение 355 от Таблица 14

Реакция, аналогична на описаната в пример 160, но излизаща от 4-трифлуорометиланилин (34 mg, 0.21 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (26 mg, 25 %);

MS ES⁺ : 603.7 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, TFA): 2.30 (t, 2H); 3.17 (t, 2H); 3.36 (t, 2H); 3.56 (d, 2H); 3.72 (t, 2H); 3.99 (s, 3H); 4.05 (m, 4H); 4.31 (t, 2H); 7.31 (s, 1H); 7.66 (s, 1H); 7.70 (d, 2H); 7.84 (d, 2H); 7.92 (s, 1H); 9.10 (s, 1H).

Пример 179. Получаване на съединение 356 от Таблица 14

Реакция, аналогична на описаната в пример 160, но излизаща от 3-хлороанилин (27 mg, 0.21 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (47 mg, 48 %).

MS ES⁺: 569.7 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, TFA): 2.31 (t, 2H); 3.16 (t, 2H); 3.37 (t, 2H); 3.56 (d, 2 H); 3.69 (t, 2H); 3.99 (s, 3H); 4.00 (s, 2H); 4.04 (d, 2H); 4.31 (t, 2H); 7.14 (d, 1H); 7.30 (s, 1H); 7.37 (t, 1H); 7.47 (d, 1H); 7.65 (s, 1H); 7.87 (s, 1H); 7.92 (s, 1H); 9.10 (s, 1H).

Пример 180. Получаване на съединение 357 от Таблица 14

Реакция, аналогична на описаната в пример 160, но излизаща от



2-метоксианилин (26 mg, 0.21 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (44 mg, 46 %).

MS ES⁺: 565.7 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, TFA): 2.33 (t, 2H); 3.20 (t, 2H); 3.40 (t, 2H); 3.60 (d, 2H); 3.73 (t, 2H); 3.91 (s, 3H); 4.03 (s, 3H); 4.08 (d, 2H); 4.11 (s, 2H); 4.34 (t, 2H); 6.96 (t, 1H); 7.12 (m, 2H); 7.34 (s, 1H); 7.66 (s, 1H); 7.95 (s, 1H); 8.01 (d, 1H); 9.12 (s, 1H).

Пример 181. Получаване на съединение 358 от Таблица 14

Реакция, аналогична на описаната в пример 160, но излизаща от 2-флуороанилин (23 mg, 0.21 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (43 mg, 46 %).

MS ES⁺: 553.7 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, TFA): 2.31 (t, 2H); 3.18 (t, 2H); 3.37 (t, 2H); 3.57 (d, 2H); 3.70 (t, 2H); 4.00 (s, 3H); 4.05 (d, 2H); 4.08 (s, 2H); 4.31 (t, 2H); 7.19 (m, 2H); 7.28 (m, 1H); 7.31 (s, 1H); 7.64 (s, 1H); 7.93 (m, 2H); 9.06 (s, 1H).

Пример 182. Получаване на съединение 359 от Таблица 14

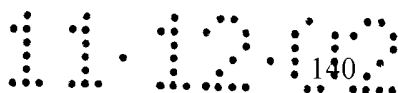
Реакция, аналогична на описаната в пример 160, но излизаща от тиюфен-2-метиламин (24 mg, 0.21 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (50 mg, 53 %).

MS ES⁺: 555.7 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, TFA): 2.32 (t, 2H); 3.18 (t, 2H); 3.38 (t, 2H); 3.58 (d, 2H); 3.72 (t, 2H); 3.80 (s, 2H); 4.01 (s, 3H); 4.06 (d, 2H); 4.33 (t, 2H); 4.52 (s, 2H); 6.98 (dd, 1H); 7.02 (dd, 1H); 7.32 (s, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.60 (sq, 1H); 7.93 (s, 1H); 9.11 (s, 1H).

Пример 183. Получаване на съединение 360 от Таблица 14

Реакция, аналогична на описаната в пример 160, но излизаща от 2-амино-1-фенилетанол (29 mg, 0.21 mmol), дава съединението,



посочено в заглавието (32 mg, 33 %).

MS ES⁺: 579.7 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, TFA): 2.31 (t, 2H); 3.18 (m, 3H); 3.36 (m, 3H); 3.56 (d, 2H); 3.69 (t, 2H); 3.74 (s, 2H); 3.99 (s, 3H); 4.05 (d, 2H); 4.30 (t, 2H); 4.66 (m, 1H); 7.3 (m, 6H); 7.53 (s, 1H); 7.90 (s, 1H); 9.09 (s, 1H).

Пример 184. Получаване на съединение 361 от Таблица 14

Реакция, аналогична на описаната в пример 160, но излизаща от 3-(1-хидроксиетил)анилин (29 mg, 0.21 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (50 mg, 50 %).

MS ES⁺ : 579.7 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 1.34 (d, 3H); 2.31 (t, 2H); 3.18 (t, 2H); 3.38 (t, 2H); 3.58 (d, 2H); 3.72 (t, 2H); 4.00 (s, 2H); 4.02 (s, 3H); 4.07 (d, 2H); 4.33 (t, 2H); 4.72 (q, 1H); 7.07 (d, 1H); 7.29 (t, 1H); 7.33 (s, 1H); 7.53 (d, 1H); 7.67 (s, 2H); 7.93 (s, 1H); 9.12 (s, 1H).

Пример 185. Получаване на съединение 362 от Таблица 14

Реакция, аналогична на описаната в пример 160, но излизаща от неопентиламин (18 mg, 0.21 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (57 mg, 64 %).

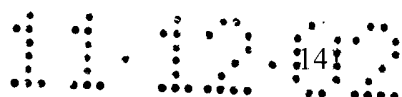
MS ES⁺ : 529.7 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, TFA): 0.89 (s, 9H); 2.33 (t, 2H); 2.97 (s, 2H); 3.19 (t, 2H); 3.39 (t, 2H); 3.59 (d, 2H); 3.80 (s, 2H); 4.02 (s, 3H); 4.07 (d, 2H); 4.32 (t, 2H); 7.33 (s, 1H); 7.60 (s, 1H); 7.93 (s, 1H); 9.11 (s, 1H).

Пример 186. Получаване на съединение 363 от Таблица 14

Реакция, аналогична на описаната в пример 160, но излизаща от 3-флуоро-4-метоксианилин (30 mg, 0.21 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (64 mg, 65 %).

MS ES⁺: 583.7 (M+H)⁺



^1H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 2.31 (t, 2H); 3.17 (t, 2H); 3.37 (t, 2H); 3.57 (d, 2H); 3.70 (t, 2H); 3.82 (s, 3H); 3.96 (s, 2H); 4.00 (s, 3H); 4.04 (d, 2H); 4.31 (t, 2H); 7.15 (t, 1H); 7.30 (d, 1H); 7.31 (s, 1H); 7.61 (s, 1H); 7.64 (s, 1H); 7.91 (s, 1H); 9.10 (s, 1H).

Пример 187. Получаване на съединение 364 от Таблица 14

Реакция, аналогична на описаната в пример 160, но излизаща от 2-метил-4-флуороанилин (26 mg, 0.21 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (60 mg, 62 %).

MS ES^+ : 567.7 (M+H) $^+$

^1H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 2.31 (t, 2H); 3.17 (t, 2H); 3.37 (t, 2H); 3.56 (d, 2H); 3.70 (t, 2H); 4.00 (s, 3H); 4.01 (s, 2H); 4.04 (d, 2H); 4.31 (t, 2H); 7.02 (t, 1H); 7.10 (d, 1H); 7.31 (s, 1H); 7.41 (q, 1H); 7.66 (s, 1H); 7.92 (s, 1H); 9.09 (s, 1H).

Пример 188. Получаване на съединение 365 от Таблица 14

Реакция, аналогична на описаната в пример 160, но излизаща от 2,5-дифлуороанилин (27 mg, 0.21 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (14 mg, 14 %).

MS ES^+ : 571.7 (M+H) $^+$

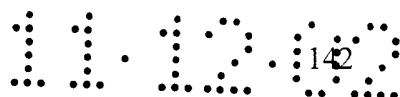
^1H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 2.31 (t, 2H); 3.19 (t, 2H); 3.39 (t, 2H); 3.58 (d, 2H); 3.72 (t, 2H); 4.01 (s, 3H); 4.06 (d, 2H); 4.12 (s, 2H); 4.33 (t, 2H); 7.00 (m, 1H); 7.33 (m, 2H); 7.65 (s, 1H); 7.95 (m, 2H); 9.11 (s, 1H).

Пример 189. Получаване на съединение 366 от Таблица 14

Реакция, аналогична на описаната в пример 160, но излизаща от 2-флуоро-4-хлороанилин (31 mg, 0.21 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (12 mg, 12%).

MS ES^+ : 587.6 (M+H) $^+$

^1H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 2.31 (t, 2H); 3.17 (t, 2H); 3.37 (t, 2H); 3.56 (d, 2H); 3.70 (t, 2H); 3.99 (s, 3H); 4.04 (m, 4H); 4.31 (t, 2H); 7.29 (d,



1H); 7.52 (dd, 1H); 7.64 (s, 1H); 7.97 (d, 1H); 9.09 (s, 1H).

Пример 190. Получаване на съединение 367 от Таблица 14

Реакция, аналогична на описаната в пример 160, но излизаща от 2-флуоро-4-метиланилин (26 mg, 0.21 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (20 mg, 20 %).

MS ES⁺: 567.7 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, TFA): 2.31 (s, 3H); 2.32 (t, 2H); 3.20 (t, 2H); 3.39 (t, 2H); 3.59 (d, 2H); 3.73 (t, 2H); 4.03 (s, 3H); 4.07 (d, 2H); 4.09 (s, 2H); 4.34 (t, 2H); 7.02 (m, 1H); 7.18 (dd, 1H); 7.34 (s, 1H); 7.67 (s, 1H); 7.77 (d, 1H); 7.95 (s, 1H); 9.12 (s, 1H).

Пример 191. Получаване на съединение 368 от Таблица 14

Реакция, аналогична на описаната в пример 160, но излизаща от 3-метиланилин (23 mg, 0.21 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (45 mg, 48 %).

MS ES⁺: 549.7 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, TFA): 2.31 (m, 5H); 3.19 (t, 2H); 3.39 (t, 2H); 3.58 (d, 2H); 3.72 (t, 2H); 4.00 (s, 2H); 4.02 (s, 3H); 4.07 (d, 2H); 4.33 (t, 2H); 6.93 (d, 1H); 7.24 (t, 1H); 7.33 (s, 1H); 7.43 (d, 1H); 7.51 (s, 1H); 7.67 (s, 1H); 7.94 (s, 1H); 9.12 (s, 1H).

Пример 192. Получаване на съединение 369 от Таблица 14

Реакция, аналогична на описаната в пример 160, но излизаща от 2-(метилтио)анилин (29 mg, 0.21 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (13 mg, 13 %).

MS ES⁺: 581.7 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, TFA): 2.31 (t, 2H); 2.46 (s, 3H); 3.19 (t, 2H); 3.39 (t, 2H); 3.59 (d, 2H); 3.72 (t, 2H); 3.99 (s, 3H); 4.02 (s, 2H); 4.07 (d, 2H); 4.33 (t, 2H); 7.22 (t, 1H); 7.27 (t, 1H); 7.34 (s, 1H); 7.39 (d, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.68 (s, 1H); 7.93 (s, 1H); 9.10 (s, 1H).

Пример 193. Получаване на съединение 370 от Таблица 14

Реакция, аналогична на описаната в пример 160, но излизаща от 5-аминоиндол (28 mg, 0.21 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (33 mg, 34 %).

MS ES⁺: 574.7 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, TFA): 2.31 (t, 2H); 3.18 (t, 2H); 3.36 (t, 2H); 3.57 (d, 2H); 3.70 (t, 2H); 3.97 (s, 2H); 4.00 (s, 3H); 4.03 (d, 2H); 4.31 (t, 2H); 7.32 (m, 6H); 7.65 (s, 1H); 7.91 (s, 1H); 9.10 (s, 1H).

Пример 194. Получаване на съединение 371 от Таблица 14

Реакция, аналогична на описаната в пример 160, но излизаща от 2,4-дифлуороанилин (27 mg, 0.21 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (28 mg, 29 %).

MS ES⁺: 571.7 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, TFA): 2.32 (t, 2H); 3.19 (t, 2H); 3.39 (t, 2H); 3.59 (d, 2H); 3.72 (t, 2H); 4.02 (s, 3H); 4.07 (d, 2H); 4.08 (s, 2H); 4.34 (t, 2H); 7.12 (t, 1H); 7.34 (s, 1H); 7.36 (m, 1H); 7.89 (m, 1H); 7.95 (s, 1H); 9.12 (s, 1H).

Пример 195. Получаване на съединение 372 от Таблица 14

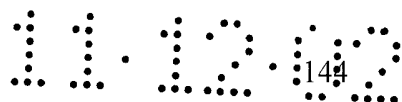
Реакция, аналогична на описаната в пример 160, но излизаща от 2-флуоро-4-метиланилин (26 mg, 0.21 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (35 mg, 37 %).

MS ES⁺: 567.7 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, TFA): 2.33 (s, 5H); 3.19 (t, 2H); 3.39 (t, 2H); 3.58 (d, 2H); 3.72 (t, 2H); 4.02 (s, 3H); 4.07 (s, 2H); 4.08 (d, 2H); 4.33 (t, 2H); 7.04 (d, 1H); 7.12 (d, 1H); 7.34 (s, 1H); 7.66 (s, 1H); 7.78 (t, 1H); 7.94 (s, 1H); 9.12 (s, 1H).

Пример 196. Получаване на съединение 373 от Таблица 14

Реакция, аналогична на описаната в пример 160, но излизаща от 3-цианоанилин (25 mg, 0.21 mmol), дава съединението, посочено в



заглавието (21 mg, 22 %).

MS ES⁺: 560.7 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, TFA): 2.31 (t, 2H); 3.19 (t, 2H); 3.39 (t, 2H); 3.58 (d, 2H); 3.72 (t, 2H); 4.02 (s, 3H); 4.06 (s, 2H); 4.07 (d, 2H); 4.33 (t, 2H); 7.34 (s, 1H); 7.6 (m, 2H); 7.69 (s, 1H); 7.85 (m, 1H); 7.95 (s, 1H); 8.18 (s, 1H); 9.13 (s, 1H).

Пример 197. Получаване на съединение 374 от Таблица 14

Реакция, аналогична на описаната в пример 160, но излизаща от 2-метил-5-флуороанилин (26 mg, 0.21 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (15 mg, 16 %).

MS ES⁺: 567.7 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, TFA): 2.27 (s, 3H); 2.32 (t, 2H); 3.20 (t, 2H); 3.39 (t, 2H); 3.59 (d, 2H); 3.72 (t, 2H); 4.02 (s, 3H); 4.07 (d, 2H); 4.09 (s, 2H); 4.33 (t, 2H); 6.96 (t, 1H); 7.29 (t, 1H); 7.34 (s, 1H); 7.48 (d, 1H); 7.69 (s, 1H); 7.95 (s, 1H); 9.12 (s, 1H).

Пример 198. Получаване на съединение 375 от Таблица 14

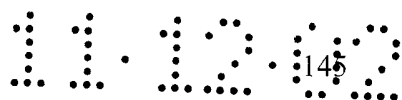
Реакция, аналогична на описаната в пример 160, но излизаща от 2-метил-5-хлороанилин (30 mg, 0.21 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (20 mg, 21 %).

MS ES⁺: 583.6 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, TFA): 2.26 (s, 3H); 2.32 (t, 2H); 3.17 (t, 2H); 3.38 (t, 2H); 3.58 (d, 2H); 3.71 (t, 2H); 4.01 (s, 3H); 4.05 (d, 2H); 4.07 (s, 2H); 4.32 (t, 2H); 7.16 (dd, 1H); 7.27 (d, 1H); 7.31 (s, 1H); 7.65 (d, 1H); 7.65 (s, 1H); 7.93 (s, 1H); 9.10 (s, 1H).

Пример 199. Получаване на съединение 376 от Таблица 15

4-((2-Амино-1,3-тиазол-5-ил)оцетна киселина)-6-метокси-7-((1-метил-пиперидин-4-ил)метокси)хиназолин (89 mg, 0.2 mmol) в диметилформамид (1.5 ml), се привежда във взаимодействие с анилин



(22 mg, 0.24 mmol) в присъствието на О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурониев хексафлуорофосфат (99 mg, 0.26 mmol) и диизопропилетиламин (50 mg, 0.4 mmol) в продължение на една нощ при 60°C. След охлаждане до стайна температура реакционната смес се разрежда с дихлорометан и се пречиства посредством хроматография върху силикагел при последователно елуиране с CH₂Cl₂, CH₂Cl₂/MeOH 90/10 и CH₂Cl₂/MeOH наситен разтвор на NH₃ 90/10, давайки съединението, посочено в заглавието (50 mg, 42 %).

MS ES⁺: 519.6 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 1.58 (m, 2H); 2.02 (m, 2H); 2.13 (m, 1H); 2.80 (s, 3H); 3.03 (t, 2H); 3.52 (d, 2H); 3.98 (s, 2H); 3.98 (s, 3H); 4.10 (d, 2H); 7.06 (t, 1H); 7.29 (s, 1H); 7.33 (t, 2H); 7.60 (d, 2H); 7.61 (s, 1H); 7.90 (s, 1H); 9.08 (s, 1H).

NMR спектърът на съединението от Пример 199 в присъствието на киселина показва наличието на 2 форми в приблизително съотношение 9:1. Сигналите, дължащи се на второстепенната форма се виждат при 1.95 (m) 3.23 (m) 3.32 (m) 4.28 (d) 9.38 (m).

4-Бензилокси-3-метоксибензонитрил

4-Бензилокси-3-метоксибензалдехид (4.84 g, 20 mmol) в оцетна киселина (25 ml) и натриев ацетат (3.3 g, 40 mmol) се привежда във взаимодействие с хидроксиламин хидрохлорид (2.8 g, 40 mmol) при кипене в продължение на 6 часа. Сместа се охлажда, разрежда се с вода, екстрахира се с метиленхлорид, изсушава се над MgSO₄ и се концентрира, давайки съединението, посочено в заглавието (4.8 g, 100 %).

¹HNMR (DMSO-d₆): 3.83 (s, 3H); 5.20 (s, 2H); 7.21 (d, 1H); 7.40 (m, 7H).

2-Нитро-4-бензилокси-5-метоксибензонитрил

4-Бензилокси-3-метоксибензонитрил (4.78 g, 20 mmol) в оцетна

киселина (10 ml) се прибавя бавно към азотна киселина (25 ml) при 20°C до 30°C. Сместа се разбърква при стайна температура в продължение на 6 часа, алкализира се (pH 10-11) при охлаждане (KOH 10N), екстрахира се с метиленхлорид, изсушава се над MgSO₄ и се изпарява. Твърдото вещество се прекристализира в горещ EtOAc, при което се получава жълто твърдо вещество от съединението, посочено в заглавието (3.62 g, 64 %).

MS ES⁺ : 285 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆): 3.97 (s, 3H); 5.33 (s, 2H); 7.40 (m, 5H); 7.71 (s, 1H); 8.01 (s, 1H).

2-Нитро-4-хидрокси-5-метоксибензонитрил

2-Нитро-4-бензилокси-5-метоксибензонитрил (3 g, 10.6 mmol) се третира с трифлуорооцетна киселина (30 ml) при кипене в продължение на 0.5 часа. Разтворителят се изпарява и остатъкът се разпръсква с етер, давайки жълто твърдо вещество от съединението, посочено в заглавието (1.27 g, 62 %).

¹HNMR (DMSO-d₆): 3.95 (s, 3H); 7.63 (s, 1H); 7.70 (s, 1H).

2-Нитро-4-((1-трет-бутилоксикарбонилпиперидин-4-ил)метокси)-5-метоксибензонитрил

2-Нитро-4-хидрокси-5-метоксибензонитрил (388 mg, 2 mmol) в диметилформамид (5 ml) и ацетонитрил (5 ml) се привежда във взаимодействие с 4-(4-толилсулфонилоксиметил)-1-трет-бутилокси-карбонилпиперидин (738 mg, 2 mmol) и K₂CO₃ (414 mg, 3 mmol) при 110°C в продължение на 3.5 часа. Сместа се разрежда с вода, екстрахира се с етилацетат, промива се HCl (2N), изсушава се над MgSO₄ и се изпарява, давайки съединението, посочено в заглавието (630 mg, 80 %).

¹HNMR (CDCl₃): 1.31 (m, 2H); 1.47 (s, 9H); 1.85 (m, 2H); 2.07 (m, 1H); 2.77 (m, 2H); 3.96 (d, 2H); 3.99 (s, 3H); 4.19 (m, 2H); 7.19 (s, 1H);

7.75 (s, 1H).

~~2-Нитро-4-(1-пиперидин-4-илметокси)-5-метоксибензонитрил~~

2-Нитро-4-((1-трет-бутилоксикарбонилпиперидин-4-ил)-метокси)-5-метоксибензонитрил (1.17 g, 3 mmol) в CH_2Cl_2 (12 ml) се третира с TFA (2.4 ml) в продължение на 1 час при стайна температура. Разтворителят се изпарява, остатъкът се смесва със смес от CH_2Cl_2 и концентриран натриев бикарбонат и се екстрахира с CH_2Cl_2 . Органичната фаза се изсушава над MgSO_4 и се концентрира, давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на твърдо вещество (770 mg, 88 %).

^1H NMR (CDCl_3): 1.33 (m, 2H); 1.86 (d, 2H); 2.03 (m, 1H); 2.71 (t, 2H); 3.15 (d, 2H); 3.96 (d, 2H); 3.99 (s, 3H); 7.18 (s, 1H); 7.76 (s, 1H).

~~2-Нитро-4-(1-метилпиперидин-4-илметокси)-5-метоксибензонитрил~~

2-Нитро-4-(1-пиперидин-4-илметокси)-5-метоксибензонитрил (771 mg, 2.65 mmol) в CH_2Cl_2 (8 ml) и MeOH (4 ml) се привежда във взаимодействие в продължение на 0.5 часа с формалдехид (13.3 M, 300 μl , 4 mmol), оцетна киселина (191 mg, 3.18 mmol) и $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (674 mg, 3.18 mmol), прибавени бавно за 15 минути. Разтворът се изпарява, масленият остатък се смесва с смес от Na_2CO_3 и етилацетат и се екстрахира с етилацетат. Органичната фаза се изсушава над MgSO_4 и се изпарява, давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на жълто твърдо вещество (698 mg, 86 %).

^1H NMR (CDCl_3): 4.7 (m, 2H); 1.88 (d, 2H); 1.90 (m, 1H); 2.0 (m, 2H); 2.3 (s, 3H); 2.91 (d, 2H); 2.95 (d, 2H); 2.99 (s, 3H); 7.18 (s, 1H); 7.76 (s, 1H).

~~2-Амино-4-(1-метилпиперидин-4-илметокси)-5-метоксибензонитрил~~

2-Нитро-4-(1-метилпиперидин-4-илметокси)-5-метокси-бензонитрил (1.1 g, 3.6 mmol) в тетраhydroфуран (20 ml) се третира в присъствието на бензилтриметиламониов хлорид (334 mg, 1.8 mmol) чрез бавно прибавяне на $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (3.1 g, 18 mmol) във вода (20 ml). След 0.5 часа към сместа се прибавя HCl (6N, 20 ml) и се разбърква при 60°C в продължение на 5 часа. Сместа се охлажда до стайна температура и се екстрахира с етилацетат. Водната фаза се алкализирa с Na_2CO_3 (твърдо) и се екстрахира с етилацетат. Органичната фаза се изсушава над MgSO_4 и се концентрира, давайки жълто твърдо вещество (748 mg, 75 %) от съединението, посочено в заглавието.

$^1\text{HNMR}$ (DMSO-d_6): 1.29 (m, 2H); 1.70 (m, 3H); 1.85 (t, 2H); 2.14 (s, 3H); 2.76 (d, 2H); 3.64 (s, 3H); 3.75 (d, 2H); 5.57 (s, 2H); 6.40 (s, 1H); 6.87 (s, 1H).

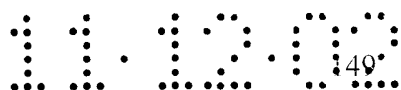
N'-(2-Циано-4-метокси-5-(1-метилпиперидин-4-илметокси)фенил)-N,N-диметилимидоформаид

2-Амино-4-(1-метилпиперидин-4-илметокси)-5-метокси-бензонитрил (710 mg, 2.58 mmol) се привежда във взаимодействие с DMF DMA (414 mg, 3.5 mmol) в толуен (15 ml) при кипене в продължение на 5 часа. Разтворът се концентрира и масленият остатък се разпращава с етер, давайки жълто твърдо вещество от съединението, посочено в заглавието (680 mg, 80 %).

$^1\text{HNMR}$ (DMSO-d_6): 1.28 (m, 2H); 1.72 (m, 3H); 1.85 (t, 2H); 2.14 (s, 3H); 2.76 (d, 2H); 2.95 (s, 3H); 3.05 (s, 3H); 3.72 (s, 3H); 3.86 (d, 2H); 6.71 (s, 1H); 7.07 (s, 1H); 7.89 (s, 1H).

4-(Метил(2-амино-1,3-тиазол-5-ил)ацетат)-6-метокси-7-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)хиназолин

N'-(2-Циано-4-метокси-5-(1-метилпиперидин-4-илметокси)-фенил)-N,N-диметилимидоформаид (627 mg, 1.9 mmol) се привежда



във взаимодействие в продължение на 4.5 час при кипене под азот с метил-2-амино-1,3-тиазол-5-ацетат (360 mg, 2.1 mmol) в оцетна киселина (6.3 ml). Сместа се концентрира и масленият остатък се пречиства посредством хроматография върху силикагел, елуент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90/10 и $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ наситен разтвор на NH_3 90/10, давайки съединението, посочено в заглавието (552 mg, 63 %).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 1.35 (m, 2H); 1.76 (m, 3H); 1.87 (t, 2H); 2.16 (d, 2H); 2.78 (d, 2H); 3.67 (s, 3H); 3.93 (s, 2H); 3.96 (s, 3H); 4.01 (d, 2H); 7.24 (s, 1H); 7.36 (s, 1H); 8.10 (s, 1H); 8.66 (s, 1H).

~~4-((2-Амино-1,3-тиазол-5-ил)оцетна киселина)-6-метокси-7-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)хиназолин~~

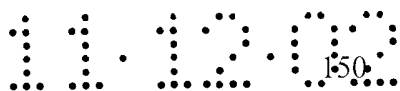
4-(Метил(2-амино-1,3-тиазол-5-ил)ацетат)-6-метокси-7-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)хиназолин (137 mg, 0.3 mmol) в етанол (1.4 ml) се третира с NaOH (2N, 3.75 ml, 7.5 mmol) при стайна температура в продължение на 0.5 часа. Прибавя се HCl (2N) до настройване на pH на 3. Разтворът се изпарява, твърдото вещество се разтваря в CH_2Cl_2 (6 ml) и MeOH (4 ml) и се прибавя диизопропил-етиламин (излишък). Неразтворимото вещество се филтрува, филтратът се концентрира, прибавя се етанол, твърдата фаза се филтрува и се промива с етер, давайки съединението, посочено в заглавието (102 mg, 77 %).

MS ES⁺: 444.6 (M+H)⁺

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, TFA): 1.61 (m, 2H); 2.03 (d, 2H); 2.16 (m, 1H); 2.80 (s, 3H); 3.03 (t, 2H); 3.5 (d, 2H); 3.92 (s, 2H); 3.98 (s, 3H); 4.10 (d, 2H); 7.32 (s, 1H); 7.59 (s, 1H); 7.89 (s, 1H); 9.07 (s, 1H).

Пример 200. Получаване на съединение 377 от Таблица 15

Реакция, аналогична на описаната в пример 199, но излизаща от 3-хлоро-4-флуороанилин (44 mg, 0.3 mmol), дава съединение 377 от Таблица 15 (63 mg, 60 %).



MS ES⁺ : 571 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 1.64 (m, 2H); 2.04 (m, 2H); 2.15 (m, 1H); 2.8 (s, 3H); 3.04 (t, 2H); 3.51 (d, 2H); 3.99 (s, 3H); 4.0 (s, 2H); 4.11 (d, 2H); 7.34 (s, 1H); 7.39 (t, 1H); 7.5 (m, 1H); 7.65 (s, 1H); 7.91 (dd, 1H); 9.09 (s, 1H).

Пример 201. Получаване на съединение 378 от Таблица 15

Реакция, аналогична на описаната в пример 199, но излизаща от 2-аминопиридин (40 mg, 0.42 mmol), дава съединение 378 от Таблица 15 (100 mg, 53 %).

MS ES⁺: 520 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 1.65 (m, 2H); 2.02 (m, 2H); 2.15 (m, 1H); 2.78 (s, 3H); 3.02 (t, 2H); 3.48 (d, 2H); 3.99 (s, 3H); 4.1 (d, 2H); 4.14 (s, 2H); 7.32 (m, 1H); 7.39 (s, 1H); 7.66 (s, 1H); 7.91 (s, 1H); 7.97 (d, 1H); 8.16 (t, 1H); 8.4 (d, 1H); 9.079 (s, 1H).

Пример 202. Получаване на съединение 379 от Таблица 15

Реакция, аналогична на описаната в пример 199, но излизаща от 3,4-дифлуороанилин (54 mg, 0.42 mmol), дава съединение 379 от Таблица 15 (120 mg, 72 %).

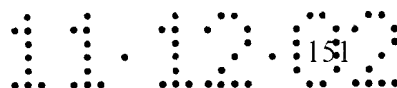
MS ES⁺: 555 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 1.63 (m, 2H); 2.02 (m, 2H); 2.15 (m, 1H); 2.79 (s, 3H); 3.03 (t, 2H); 3.49 (d, 2H); 3.99 (s, 3H); 4.0 (s, 2H); 4.10 (d, 2H); 7.35 (s, 1H); 7.39 (m, 2H); 7.64 (s, 1H); 7.82 (dd., 1H); 7.90 (s, 1H); 9.08 (s, 1H).

Пример 203. Получаване на съединение 380 от Таблица 15

Реакция, аналогична на описаната в пример 199, но излизаща от 2-хлороанилин (54 mg, 0.42 mmol), дава съединение 380 от Таблица 15 (29 mg, 16 %).

MS ES⁺: 553 (M+H)⁺



^1H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 1.62 (m, 2H); 2.03 (m, 2H); 2.15 (m, 1H); 2.81 (s, 3H); 3.04 (t, 2H); 3.51 (d, 2H); 4.0 (s, 3H); 4.08 (s, 2H); 4.11 (d, 2H); 7.24 (t, 1H); 7.31 (s, 1H); 7.34 (dd, 1H); 7.53 (d, 1H); 7.66 (s, 1H); 7.75 (d, 1H); 7.91 (s, 1H); 9.09 (s, 1H).

Пример 204. Получаване на съединение 381 от Таблица 15

Реакция, аналогична на описаната в пример 199, но излизаща от 4-метиланилин (45 mg, 0.42 mmol), дава съединение 381 от Таблица 15 (155 mg, 85 %).

MS ES^+ : 533 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

^1H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 1.65 (m, 2H); 2.02 (m, 2H); 2.16 (m, 1H); 2.27 (s, 3H); 2.8 (s, 3H); 3.05 (t, 2H); 3.50 (d, 2H); 3.97 (s, 2H); 3.99 (s, 3H); 4.11 (d, 2H); 7.14 (d, 2H); 7.34 (s, 1H); 7.52 (d, 2H); 7.63 (s, 1H); 7.91 (s, 1H); 9.08 (s, 1H).

Пример 205. Получаване на съединение 382 от Таблица 15

Реакция, аналогична на описаната в пример 199, но излизаща от 2-метиланилин (45 mg, 0.42 mmol), дава съединение 382 от Таблица 15 (126 mg, 69 %).

MS ES^+ : 533 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

^1H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 1.62 (m, 2H); 2.02 (m, 2H); 2.15 (m, 1H); 2.24 (s, 3H); 2.8 (s, 3H); 3.04 (t, 2H); 3.51 (d, 2H); 3.99 (s, 3H); 4.02 (s, 2H); 4.10 (d, 2H); 7.11 (t, 1H); 7.19 (t, 1H); 7.24 (d, 1H); 7.33 (s, 1H); 7.43 (d, 1H); 7.65 (s, 1H); 7.91 (s, 1H); 9.07 (s, 1H).

Пример 206. Получаване на съединение 383 от Таблица 15

Реакция, аналогична на описаната в пример 199, но излизаща от 4-хлороанилин (54 mg, 0.42 mmol), дава съединение 383 от Таблица 15 (128 mg, 68 %).

MS ES^+ : 553 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

^1H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 1.65 (m, 2H); 2.04 (m, 2H); 2.15 (m, 1H); 2.79



(s, 3H); 3.04 (t, 2H); 3.50 (d, 2H); 3.99 (s, 3H); 4.0 (s, 2H); 4.1 (d, 2H); 7.36 (s, 1H); 7.38 (d, 2H); 7.64 (s, 1H); 7.68 (d, 2H); 7.9 (s, 1H); 9.08 (s, 1H).

Пример 207. Получаване на съединение 384 от Таблица 15

Реакция, аналогична на описаната в пример 199, но излизаща от 4-флуороанилин (47 mg, 0.42 mmol), дава съединение 384 от Таблица 15 (136 mg, 84 %).

MS ES⁺: 537 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 1.62 (m, 2H); 2.02 (m, 2H); 2.15 (m, 1H); 2.79 (s, 3H); 3.03 (t, 2H); 3.50 (d, 2H); 3.97 (s, 2H); 3.98 (s, 3H); 4.1 (d, 2H); 7.16 (t, 2H); 7.34 (s, 1H); 7.63 (s, 1H); 7.65 (m, 2H); 7.9 (s, 1H); 9.07 (s, 1H).

Пример 208. Получаване на съединение 385 от Таблица 15

Реакция, аналогична на описаната в пример 199, но излизаща от 2-амино-6-метилпиримидин (45 mg, 0.42 mmol), дава съединение 385 от Таблица 15 (91 mg, 57 %).

MS ES⁺: 534 (M+H)⁺

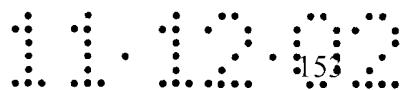
¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 1.61 (m, 2H); 2.05 (m, 2H); 2.15 (m, 1H); 2.50 (s, 3H); 2.8 (s, 3H); 3.03 (t, 2H); 3.52 (d, 2H); 4.02 (s, 3H); 4.1 (s, 2H); 4.11 (d, 2H); 7.15 (m, 1H); 7.33 (s, 1H); 7.65 (s, 1H); 7.8 (m, 2H); 7.91 (s, 1H); 9.07 (s, 1H).

Пример 209. Получаване на съединение 386 от Таблица 15

Реакция, аналогична на описаната в пример 199, но излизаща от 3-метоксианилин (52 mg, 0.42 mmol), дава съединение 386 от Таблица 15 (125 mg, 67 %).

MS ES⁺: 549 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 1.63 (m, 2H); 2.04 (m, 2H); 2.15 (m, 1H); 2.8 (s, 3H); 3.04 (t, 2H); 3.52 (d, 2H); 3.75 (s, 3H); 3.98 (s, 2H); 3.99 (s, 3H);



4.11 (d, 2H); 6.68 (m, 1H); 7.17 (d, 1H); 7.24 (t, 1H); 7.33 (s, 1H); 7.35 (d, 1H); 7.64 (s, 1H); 7.92 (s, 1H); 9.09 (s, 1H).

Пример 210. Получаване на съединение 387 от Таблица 15

Реакция, аналогична на описаната в пример 199, но излизаща от 2-амино-5-хлоропиридин (54 mg, 0.42 mmol), дава съединение 387 от Таблица 15 (22 mg, 11 %).

MS ES⁺: 554 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 1.61 (m, 2H); 2.03 (m, 2H); 2.15 (m, 1H); 2.8 (s, 3H); 3.03 (t, 2H); 3.5 (d, 2H); 3.98 (s, 3H); 4.07 (s, 2H); 4.11 (d, 2H); 7.30 (s, 1H); 7.63 (s, 1H); 7.9 (s, 1H); 7.93 (dd, 1H); 8.12 (d, 1H); 8.41 (d, 1H).

Пример 211. Получаване на съединение 388 от Таблица 15

Реакция, аналогична на описаната в пример 199, но излизаща от 3-хлороанилин (54 mg, 0.42 mmol), дава съединение 388 от Таблица 15 (130 mg, 69 %).

MS ES⁺: 553 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 1.62 (m, 2H); 2.02 (m, 2H); 2.15 (m, 1H); 2.78 (s, 3H); 3.02 (t, 2H); 3.49 (d, 2H); 3.97 (s, 3H); 3.99 (s, 2H); 4.08 (d, 2H); 7.13 (d, 1H); 7.3 (s, 1H); 7.38 (t, 1H); 7.64 (s, 1H); 7.86 (s, 1H); 7.90 (s, 1H); 9.07 (s, 1H).

Пример 212. Получаване на съединение 389 от Таблица 15

Реакция, аналогична на описаната в пример 199, но излизаща от 2-флуороанилин (47 mg, 0.42 mmol), дава съединение 389 от Таблица 15 (116 mg, 63 %).

MS ES⁺: 537 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 1.64 (m, 2H); 2.04 (m, 2H); 2.15 (m, 1H); 2.79 (s, 3H); 3.03 (t, 2H); 3.50 (d, 2H); 3.99 (s, 3H); 4.07 (s, 2H); 4.10 (d, 2H); 7.19 (m, 2H); 7.25 (m, 1H); 7.35 (s, 1H); 7.63 (s, 1H); 7.90 (s, 1H); 7.91 (m, 1H);

9.07 (s, 1H).

Пример 213. Получаване на съединение 390 от Таблица 15

Реакция, аналогична на описаната в пример 199, но излизаща от 3-флуоро-4-метоксианилин (59 mg, 0.42 mmol), дава съединение 390 от Таблица 15 (151 mg, 85 %).

MS ES⁺: 567 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 1.62 (m, 2H); 2.01 (m, 2H); 2.15 (m, 1H); 2.79 (s, 3H); 3.03 (t, 2H); 3.51 (d, 2H); 3.81 (s, 3H); 3.96 (s, 2H); 3.98 (s, 3H); 4.10 (d, 2H); 7.14 (t, 1H); 7.28 (d, 1H); 7.34 (s, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.6 (s, 1H); 7.90 (s, 1H); 9.07 (s, 1H).

Пример 214. Получаване на съединение 391 от Таблица 15

Реакция, аналогична на описаната в пример 199, но излизаща от 2-метил-4-флуороанилин (53 mg, 0.42 mmol), дава съединение 391 от Таблица 15 (151 mg, 81 %).

MS ES⁺: 551 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 1.62 (m, 2H); 2.02 (m, 2H); 2.15 (m, 1H); 2.33 (s, 3H); 2.79 (s, 3H); 2.93 (t, 2H); 3.48 (d, 2H); 3.97 (s, 3H); 3.99 (s, 2H); 4.09 (d, 2H); 7.01 (dt, 1H); 7.1 (dd, 1H); 7.37 (s, 1H); 7.39 (m, 1H); 7.64 (s, 1H); 7.89 (s, 1H); 9.05 (s, 1H).

Пример 215. Получаване на съединение 392 от Таблица 15

Реакция, аналогична на описаната в пример 199, но излизаща от 2-амино-4-метилпиридин (45 mg, 0.42 mmol), дава съединение 392 от Таблица 15 (119 mg, 66 %).

MS ES⁺: 534 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 1.66 (m, 2H); 2.05 (m, 2H); 2.15 (m, 1H); 2.77 (s, 3H); 3.03 (t, 2H); 3.48 (d, 2H); 3.97 (s, 3H); 4.09 (d, 2H); 4.21 (s, 2H); 7.35 (m, 1H); 7.45 (s, 1H); 7.69 (s, 1H); 7.70 (s, 1H); 7.90 (s, 1H); 8.31 (d, 1H); 9.06 (s, 1H).

Пример 216. Получаване на съединение 393 от Таблица 15

Реакция, аналогична на описаната в пример 199, но излизаща от 2,5-дифлуороанилин (54 mg, 0.42 mmol), дава съединение 393 от Таблица 15 (42 mg, 22 %).

MS ES⁺: 555 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 1.60 (m, 2H); 2.02 (m, 2H); 2.15 (m, 1H); 2.81 (s, 3H); 3.04 (t, 2H); 3.52 (d, 2H); 3.99 (s, 3H); 4.10 (s, 2H); 4.11 (d, 2H); 7.02 (m, 2H); 7.32 (s, 1H); 7.34 (m, 1H); 7.64 (s, 1H); 7.91 (s, 1H); 7.92 (m, 1H); 9.08 (s, 1H).

Пример 217. Получаване на съединение 394 от Таблица 15

Реакция, аналогична на описаната в пример 199, но излизаща от 2-флуоро-4-хлороанилин (61 mg, 0.42 mmol), дава съединение 394 от Таблица 15 (97 mg, 50 %).

MS ES⁺: 571 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 1.63 (m, 2H); 2.04 (m, 2H); 2.15 (m, 1H); 2.77 (s, 3H); 3.03 (t, 2H); 3.48 (d, 2H); 3.98 (s, 3H); 4.07 (s, 2H); 4.09 (d, 2H); 7.26 (d, 1H); 7.38 (s, 1H); 7.5 (dd, 1H); 7.62 (s, 1H); 7.89 (s, 1H); 7.96 (t, 1H); 9.06 (s, 1H).

Пример 218. Получаване на съединение 395 от Таблица 15

Реакция, аналогична на описаната в пример 199, но излизаща от 2-флуоро-5-метиланилин (53 mg, 0.42 mmol), дава съединение 395 от Таблица 15 (119 mg, 63 %).

MS ES⁺: 551 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 1.63 (m, 2H); 2.03 (m, 2H); 2.15 (m, 1H); 2.28 (s, 3H); 2.77 (s, 3H); 3.03 (t, 2H); 3.49 (d, 2H); 3.98 (s, 3H); 4.05 (s, 2H); 4.09 (d, 2H); 6.98 (m, 1H); 7.15 (dd, 1H); 7.38 (s, 1H); 7.62 (s, 1H); 7.72 (m, 1H); 7.89 (s, 1H); 9.06 (s, 1H).

Пример 219. Получаване на съединение 396 от Таблица 15

Реакция, аналогична на описаната в пример 199, но излизаща от 3-метиланилин (45 mg, 0.42 mmol), дава съединение 396 от Таблица 15 (144g, 79 %).

MS ES⁺: 533 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 1.64 (m, 2H); 2.04 (m, 2H); 2.15 (m, 1H); 2.3 (s, 3H); 2.79 (s, 3H); 3.04 (t, 2H); 3.51 (d, 2H); 3.98 (s, 2H); 3.99 (3H); 4.10 (d, 2H); 6.90 (d, 1H); 7.21 (t, 1H); 7.36 (s, 1H); 7.42 (d, 1H); 7.49 (s, 1H); 7.63 (s, 1H); 7.9 (s, 1H); 9.07 (s, 1H).

Пример 220. Получаване на съединение 397 от Таблица 15

Реакция, аналогична на описаната в пример 199, но излизаща от 2,4-дифлуороанилин (54 mg, 0.42 mmol), дава съединение 397 от Таблица 15 (121 mg, 74 %).

MS ES⁺: 555 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 1.63 (m, 2H); 2.03 (m, 2H); 2.15 (m, 1H); 2.78 (s, 3H); 3.03 (t, 2H); 3.5 (d, 2H); 3.98 (s, 3H); 4.04 (s, 2H); 4.1 (d, 2H); 7.08 (m, 1H); 7.33 (m, 1H); 7.36 (s, 1H); 7.63 (s, 1H); 7.86 (m, 1H); 7.90 (s, 1H); 9.07 (s, 1H).

Пример 221. Получаване на съединение 398 от Таблица 15

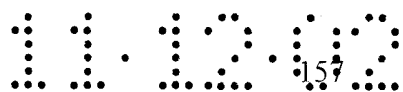
Реакция, аналогична на описаната в пример 199, но излизаща от 2-флуоро-4-метиланилин (53 mg, 0.42 mmol), дава съединение 398 от Таблица 15 (147 mg, 79 %).

MS ES⁺: 551 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 1.63 (m, 2H); 2.04 (m, 2H); 2.15 (m, 1H); 2.3 (s, 3H); 2.79 (s, 3H); 3.04 (t, 2H); 3.51 (d, 2H); 3.99 (s, 3H); 4.04 (s, 2H); 4.1 (d, 2H); 6.99 (d, 1H); 7.10 (d, 1H); 7.35 (s, 1H); 7.62 (s, 1H); 7.75 (t, 1H); 7.90 (s, 1H); 9.07 (s, 1H).

Пример 222. Получаване на съединение 399 от Таблица 15

Реакция, аналогична на описаната в пример 199, но излизаща



от 3-цианоанилин (50 mg, 0.42 mmol), дава съединение 399 от Таблица 15 (118 mg, 71 %).

MS ES⁺: 544 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 1.66 (m, 2H); 2.07 (m, 2H); 2.17 (m, 1H); 2.81 (s, 3H); 3.06 (t, 2H); 3.53 (d, 2H); 4.0 (s, 3H); 4.05 (s, 2H); 4.11 (d, 2H); 7.36 (s, 1H); 7.54 (m, 2H); 7.65 (s, 1H); 7.86 (dd, 1H); 7.92 (s, 1H); 8.18 (s, 1H); 9.09 (s, 1H).

Пример 223. Получаване на съединение 400 от Таблица 15

Реакция, аналогична на описаната в пример 199, но излизаща от 2-метил-5-флуороанилин (53 mg, 0.42 mmol), дава съединение 400 от Таблица 15 (107 mg, 57 %).

MS ES⁺: 551 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 1.65 (m, 2H); 2.04 (m, 2H); 2.15 (m, 1H); 2.24 (s, 3H); 2.76 (s, 3H); 3.02 (t, 2H); 3.47 (d, 2H); 3.98 (s, 3H); 4.07 (s, 2H); 4.08 (d, 2H); 6.92 (m, 1H); 7.25 (t, 1H); 7.4 (s, 1H); 7.43 (m, 1H); 7.64 (s, 1H); 7.88 (s, 1H); 9.04 (s, 1H).

Пример 224. Получаване на съединение 401 от Таблица 15

Реакция, аналогична на описаната в пример 199, но излизаща от 3,5-дифлуороанилин (54 mg, 0.42 mmol), дава съединение 401 от Таблица 15 (83 mg, 44 %).

MS ES⁺: 555 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 1.66 (m, 2H); 2.02 (m, 2H); 2.16 (m, 1H); 2.76 (s, 3H); 3.03 (t, 2H); 3.45 (d, 2H); 3.97 (s, 3H); 4.03 (s, 2H); 4.08 (d, 2H); 6.90 (dd, 1H); 7.38 (m, 2H); 7.39 (s, 1H); 7.87 (s, 1H); 9.05 (s, 1H).

Пример 225. Получаване на съединение 402 от Таблица 15

Реакция, аналогична на описаната в пример 199, но излизаща от 3-флуороанилин (47 mg, 0.42 mmol), дава съединение 402 от Таблица 15 (142 mg, 77 %).

MS ES⁺ : 537 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 1.62 (m, 2H); 2.03 (m, 2H); 2.15 (m, 1H); 2.78 (s, 3H); 3.02 (t, 2H); 3.49 (d, 2H); 3.98 (s, 3H); 4.0 (s, 2H); 4.1 (d, 2H); 6.9 (s, 1H); 7.35 (s, 1H); 7.36 (m, 2H); 7.62 (m, 1H); 7.64 (s, 1H); 7.9 (s, 1H); 9.08 (s, 1H).

Пример 226. Получаване на съединение 403 от Таблица 16

4-((2-Амино-1,3-тиазол-5-ил)оцетна киселина)-6-метокси-7-(3-N-метилпиперазинилпропокси)хиназолин (142 mg, 0.3 mmol) в N-метилпиролidon (1.5 ml) се привежда във взаимодействие при 65°C под азот в продължение на една нощ с анилин (42 µl, 0.45 mmol) в присъствието на O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N' тетраметилурониев хексафлуорофосфат (173 mg, 0.45 mmol) и диизопропилетиламин (105 µl, 0.6 mmol). След охлаждане до стайна температура реакционната смес се разрежда с дихлорометан и се пречиства посредством хроматография върху силикагел, елуенти CH₂Cl₂, CH₂Cl₂/MeOH, 9/1, CH₂Cl₂/MeOH наситен разтвор на NH₃, 9/1, давайки съединението, посочено в заглавието (24 mg, 15%).

MS ES⁺: 548.6 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.31 (t, 2H); 2.94 (s, 3H); 3.2-4.2 (m, 8H); 3.45 (t, 2H); 3.99 (s, 5H); 4.30 (t, 2H); 7.08 (t, 1H); 7.31 (s, 1H); 7.33 (, 2H); 7.62 (d, 2H); 7.64 (s, 1H); 7.90 (s, 1H); 9.09 (s, 1H).

2-Нитро-4-(3-N-метилпиперазинилпропокси)-5-метоксибензонитрил

2-Нитро-4-хидрокси-5-метоксибензонитрил (45 g, 25 mmol) в CH₂Cl₂ (125 ml) се привежда във взаимодействие с ди-трет-изобутилазодикарбоксилат (6.9 g, 30 mmol) и трифенилфосфин (7.86 g, 30 mmol) при стайна температура в продължение на 2 часа. Прибавя се солна киселина в разтвор на етер (2.3N HCl, 55 ml). Твърдото вещество се възстановява и се промива с CH₂Cl₂ и с етер.

Разтваря се в MeOH, третира се с MeOH/NH₃, разтворителят се изпарява, а остатъкът се пречиства посредством хроматография върху силикагел, елуенти CH₂Cl₂/AcOEt 50/50, CH₂Cl₂/MeOH 90/10, давайки съединението, посочено в заглавието (8.2 g, 98 %).

MS ES⁺: 335.6 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.29 (t, 2H); 3.95 (s, 3H); 3.2-4 (m, 8H); 3.38 (t, 2H); 3.98 (s, 3H); 4.32 (t, 2H); 7.70 (s, 1H); 7.89 (s, 1H).

2-Амино-4-(3-N-метилпиперазинилпропокси)-5-метокси-бензонитрил

2-Нитро-4-(3-N-метилпиперазинилпропокси)-5-метоксибензонитрил (1.67 g, 5 mmol) и бензилтриметиламониев хлорид (0.46 g, 2.5 mmol) в метиленхлорид (40 ml) се третират с натриев хидросулфит (4.35 g, 5 mmol) във вода (40 ml) при стайна температура в продължение на 1 час. Към сместа се прибавя HCl (6N, 28 ml) и се загрява при 60°C в продължение на 2.5 часа. Сместа се охлажда и се екстрахира с етилацетат. Водната фаза се третира с Na₂CO₃ (твърд) и се екстрахира с етилацетат. Органичната фаза се изсушава над MgSO₄ и се концентрира, давайки съединението, посочено в заглавието (0.93 g, 61 %).

MS ES⁺: 305.7 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.18 (t, 2H); 2.93 (s, 3H); 3.1-4.1 (m, 8H); 3.39 (t, 2H); 3.66 (s, 3H); 4.05 (t, 2H); 6.54 (s, 1H); 7.00 (s, 1H).

N'-(2-Циано-4-метокси-5-(3-N-метилпиперазинилпропокси)фенил)-N,N-диметилимидоформамид

2-Амино-4-(3-N-метилпиперазинилпропокси)-5-метоксибензонитрил (16.4 g, 54 mmol) се привежда във взаимодействие с диметилформамиддиметилацетал (12 ml, 90 mmol) в толуен (400 ml) в продължение на 4 часа при кипене. Разтворителят се изпарява,

давайки съединението, посочено в заглавието (19.4 g, 100 %).

MS ES⁺: 360.7 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.28 (t, 2H); 2.96 (s, 3H); 3.26 (s, 3H); 3.35 (s, 3H); 3.40 (t, 2H); 3.1-4 (m, 8H); 3.88 (s, 3H); 4.21 (t, 2H); 7.32 (s, 1H); 7.53 (s, 1H); 8.56 (s, 1H).

4-(Метил(2-амино-1,3-тиазол-5-ил)ацетат)-6-метокси-4-((3-N-метилпиперазинилпропокси)хиназолин

N'-(2-Циано-4-метокси-5-(3-N-пиперазинилпропокси)фенил)-N,N-диметилимидоформаид (9.7 g, 27 mmol) в оцетна киселина (100 ml) се привежда във взаимодействие с метил-(2-амино-1,3-тиазол-5-ил)ацетат (5.2 g, 30 mmol) в продължение на 4 часа при кипене. Разтворителят се изпарява и остатъкът се пречиства посредством хроматография върху силикагел, елуент CH₂Cl₂/MeOH 99/1 до 97/3, давайки съединението, посочено в заглавието (9.15 g, 70 %).

MS ES⁺: 487.6 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.32 (t, 2H); 2.97 (s, 3H); 3.2-4.2 (m, 8H); 3.48 (t, 2H); 3.97 (s, 2H); 4.00 (s, 3H); 4.33 (t, 2H); 7.36 (s, 1H); 7.61 (s, 1H); 7.93 (s, 1H); 9.10 (s, 1H).

4-((2-Амино-1,3-тиазол-5-ил)оцетна киселина)-6-метокси-7-(3-(N-метилпиперазинилпропокси)хиназолин

4-(Метил(2-амино-1,3-тиазол-5-ил)ацетат)-6-метокси-7-(3-(N-метилпиперазинилпропокси) хиназолин (8.25 g, 17 mmol) в етанол (80 ml) се третира с натриев хидроксид (2N, 42.5 ml, 85 mmol) в продължение на 1 час при стайна температура. Към разтвора се прибавя солна киселина (2N) до pH 3. Разтворът се изпарява, остатъкът се разтваря в етанол и N-етилдиизопропиламин (8.9 ml, 51 mmol). Към разтвора се прибавя етер, твърдото вещество се възстановява и се изсушава, давайки съединението, посочено в заглавието (7.44 g, 93 %).



MS ES⁺: 473.5 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.30 (t, 2H); 2.94 (s, 3H); 3.2-4.1 (m, 8H); 3.45 (t, 2H); 3.89 (s, 2H); 3.97 (s, 3H); 4.29 (t, 2H); 7.30 (s, 1H); 7.56 (s, 1H); 7.90 (s, 1H); 9.06 (s, 1H).

Пример 227. Получаване на съединение 404 от Таблица 16

Реакция, аналогична на описаната в пример 226, но излизаща от 3,4-дифлуороанилин (77 mg, 0.6 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (105 mg, 60 %).

MS ES⁺: 584.6 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.32 (t, 2H); 2.94 (s, 3H); 3.2-4.1 (m, 8H); 3.44 (t, 2H); 3.99 (s, 5H); 4.30 (t, 2H); 7.32 (s, 1H); 7.32 (m, 1H); 7.40 (q, 1H); 7.65 (s, 1H); 7.81 (m, 1H); 7.91 (s, 1H); 9.09 (s, 1H).

Пример 228. Получаване на съединение 405 от Таблица 16

Реакция, аналогична на описаната в пример 226, но излизаща от 2-аминопиридин (56 mg, 0.6 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (53 mg, 36 %).

MS ES⁺: 549.6 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.30 (t, 2H); 2.94 (s, 3H); 3.1-4.1 (m, 8H); 3.41 (t, 2H); 3.99 (s, 3H); 4.02 (s, 2H); 4.32 (t, 2H); 7.21 (m, 1H); 7.34 (s, 1H); 7.64 (s, 1H); 7.91 (m, 2H); 8.03 (d, 1H); 8.37 (m, 1H); 9.98 (s, 1H).

Пример 229. Получаване на съединение 406 от Таблица 16

Реакция, аналогична на описаната в пример 226, но излизаща от 3-хлоро-4-флуороанилин (87 mg, 0.6 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (134 mg, 74 %).

MS ES⁺: 600.5 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.31 (t, 2H); 2.94 (s, 3H); 3.43 (t, 2H); 3.1-4.1 (m, 8H); 3.99 (s, 5H); 4.32 (t, 2H); 7.33 (s, 1H); 7.38 (t, 1H); 7.50 (m, 1H); 7.64 (s, 1H); 7.90 (s, 1H); 7.96 (m, 1H); 9.09 (s, 1H).

Пример 230. Получаване на съединение 407 от Таблица 16

Реакция, аналогична на описаната в пример 226, но излизаща от 3-хлороанилин (77 mg, 0.6 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (46 mg, 26 %).

MS ES⁺: 582.6 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.31 (t, 2H); 2.95 (s, 3H); 3.2-4.1 (m, 8H); 3.45 (t, 2H); 3.99 (s, 3H); 4.07 (s, 2H); 4.30 (t, 2H); 7.22 (t, 1H); 7.31 (s, 1H); 7.35 (t, 1H); 7.53 (d, 1H); 7.65 (s, 1H); 7.74 (d, 1H); 7.92 (s, 1H); 9.08 (s, 1H).

Пример 231. Получаване на съединение 408 от Таблица 16

Реакция, аналогична на описаната в пример 226, но излизаща от 4-метиланилин (64 mg, 0.6 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (105 mg, 62 %).

MS ES⁺: 562.6 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.26 (s, 3H); 2.31 (t, 2H); 2.95 (s, 3H); 3.1-4.1 (m, 8H); 3.43 (t, 2H); 3.95 (s, 2H); 3.98 (s, 3H); 4.30 (t, 2H); 7.12 (d, 2H); 7.31 (s, 1H); 7.50 (d, 2H); 7.63 (s, 1H); 7.90 (s, 1H); 9.08 (s, 1H).

Пример 232. Получаване на съединение 409 от Таблица 16

Реакция, аналогична на описаната в пример 226, но излизаща от 2-метиланилин (64 mg, 0.6 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (127 mg, 75 %).

MS ES⁺ : 562.6 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.24 (s, 3H); 2.31 (t, 2H); 2.95 (s, 3H); 3.2-4.1 (m, 8H); 3.44 (t, 2H); 3.99 (s, 3H); 4.02 (s, 2H); 4.31 (t, 2H); 7.12 (t, 1H); 7.19 (t, 1H); 7.24 (d, 1H); 7.33 (s, 1H); 7.44 (d, 1H); 7.66 (s, 1H); 7.91 (s, 1H); 9.08 (s, 1H).

Пример 233. Получаване на съединение 410 от Таблица 16

Реакция, аналогична на описаната в пример 226, но излизаща

от 4-хлороанилин (77 mg, 0.6 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (101 mg, 58 %).

MS ES⁺: 582.5 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.32 (t, 2H); 2.95 (s, 3H); 3.1-4.1 (m, 8H); 3.44 (t, 2H); 4.00 (s, 5H); 4.31 (t, 2H); 7.33 (s, 1H); 7.40 (d, 2H); 7.65 (s, 1H); 7.66 (d, 2H); 7.92 (s, 1H); 9.10 (s, 1H).

Пример 234. Получаване на съединение 411 от Таблица 16

Реакция, аналогична на описаната в пример 226, но излизаща от 4-флуороанилин (67 mg, 0.6 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (97 mg, 57 %).

MS ES⁺: 566.5 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.31 (t, 2H); 2.94 (s, 3H); 3.1-4.1 (m, 8H); 3.44 (t, 2H); 3.97 (s, 2H); 3.99 (s, 3H); 4.30 (t, 2H); 7.17 (t, 2H); 7.34 (s, 1H); 7.64 (m, 3H); 7.90 (s, 1H); 9.09 (s, 1H).

Пример 235. Получаване на съединение 412 от Таблица 16

Реакция, аналогична на описаната в пример 226, но излизаща от 2-амино-6-метилпиридин (65 mg, 0.6 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (70 mg, 42 %).

MS ES⁺ : 563.6 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.30 (t, 2H); 2.46 (s, 3H); 2.94 (s, 3H); 3.10-4.10 (m, 8H); 3.43 (t, 2H); 3.98 (s, 3H); 4.06 (s, 2H); 4.30 (t, 2H); 7.08 (d, 1H); 7.32 (s, 1H); 7.63 (s, 1H); 7.79 (t, 1H); 7.88 (d, 1H); 7.91 (s, 1H); 9.09 (s, 1H).

Пример 236. Получаване на съединение 413 от Таблица 16

Реакция, аналогична на описаната в пример 226, но излизаща от 2-метоксианилин (74 mg, 0.6 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (99 mg, 57 %).

MS ES⁺: 578.6 (M+H)⁺



^1H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 2.30 (t, 2H); 2.94 (s, 3H); 3.1-4.1 (m, 8H); 3.43 (t, 2H); 3.74 (s, 3H); 3.97 (s, 2H); 3.99 (s, 3H); 4.30 (t, 2H); 6.67 (d, 1H); 7.15 (d, 1H); 7.24 (t, 1H); 7.33 (s, 2H); 7.64 (s, 1H); 7.90 (s, 1H); 9.09 (s, 1H).

Пример 237. Получаване на съединение 414 от Таблица 16

Реакция, аналогична на описаната в пример 226, но излизаща от 2-амино-5-хлоропиридин (77 mg, 0.6 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (23 mg, 13 %).

MS ES $^+$: 583.5 (M+H) $^+$

^1H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 2.30 (t, 2H); 2.94 (s, 3H); 3.10-4.10 (m, 8H); 3.45 (t, 2H); 3.98 (s, 3H); 4.06 (s, 2H); 4.30 (t, 2H); 7.31 (s, 1H); 7.63 (s, 1H); 7.90 (s, 1H); 7.91 (dd, 1H); 8.11 (d, 1H); 8.40 (d, 1H); 9.09 (s, 1H).

Пример 238. Получаване на съединение 415 от Таблица 16

Реакция, аналогична на описаната в пример 226, но излизаща от 3-хлороанилин (77 mg, 0.6 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (96 mg, 55 %).

MS ES $^+$: 582.5 (M+H) $^+$

^1H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 2.31 (t, 2H); 2.94 (s, 3H); 3.2-4.2 (m, 8H); 3.45 (t, 2H); 3.98 (s, 5H); 4.28 (t, 2H); 7.12 (d, 1H); 7.31 (s, 1H); 7.34 (t, 1H); 7.46 (d, 1H); 7.62 (s, 1H); 7.85 (s, 1H); 7.91 (s, 1H); 9.07 (s, 1H).

Пример 239. Получаване на съединение 416 от Таблица 16

Реакция, аналогична на описаната в пример 226, но излизаща от 2-флуороанилин (67 mg, 0.6 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (68 mg, 40 %).

MS ES $^+$: 596.6 (M+H) $^+$

^1H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 2.28 (t, 2H); 2.91 (s, 3H); 3.1-4.1 (m, 8H); 3.40 (t, 2H); 3.95 (s, 3H); 4.03 (s, 2H); 4.26 (t, 2H); 7.13 (m, 2H); 7.25 (m, 2H); 7.28 (s, 1H); 7.60 (s, 1H); 7.87 (s, 1H); 9.05 (s, 1H).

Пример 240. Получаване на съединение 417 от Таблица 16

Реакция, аналогична на описаната в пример 226, но излизаща от 3-цианоанилин (71 mg, 0.6 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (101 mg, 63 %).

MS ES⁺: 573.6 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.31 (t, 2H); 2.95 (s, 3H); 3.1-4.1 (m, 8H); 3.45 (t, 2H); 4.00 (s, 3H); 4.04 (s, 2H); 4.31 (t, 2H); 7.33 (s, 1H); 7.56 (s, 1H); 7.57 (m, 1H); 7.66 (s, 1H); 7.82 (m, 1H); 7.92 (s, 1H); 8.15 (s, 1H); 9.10 (s, 1H).

Пример 241. Получаване на съединение 418 от Таблица 16

Реакция, аналогична на описаната в пример 226, но излизаща от 2-флуоро-4-метиланилин (75 mg, 0.6 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (109 mg, 63 %).

MS ES⁺: 580.6 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.29 (m, 5H); 2.94 (s, 3H); 3.1-4.1 (m, 8H); 3.44 (t, 2H); 3.98 (s, 3H); 4.03 (s, 2H); 4.30 (t, 2H); 6.98 (d, 1H); 7.09 (d, 1H); 7.32 (s, 1H); 7.63 (s, 1H); 7.74 (t, 1H); 7.90 (s, 1H); 9.08 (s, 1H).

Пример 242. Получаване на съединение 419 от Таблица 16

Реакция, аналогична на описаната в пример 226, но излизаща от 3-флуоро-4-метоксианилин (85 mg, 0.6 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (121 mg, 68 %).

MS ES⁺: 596.6 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.31 (t, 2H); 2.95 (s, 3H); 3.1-4.1 (m, 8H); 3.44 (t, 2H); 3.81 (s, 3H); 3.95 (s, 2H); 3.99 (s, 3H); 4.30 (t, 2H); 7.13 (t, 1H); 7.27 (m, 1H); 7.31 (s, 1H); 7.60 (m, 1H); 7.64 (s, 1H); 7.90 (s, 1H); 9.09 (s, 1H).

Пример 243. Получаване на съединение 420 от Таблица 16

Реакция, аналогична на описаната в пример 226, но излизаща

MS ES⁺: 580.6 (M+H)⁺

Пример 244. Получаване на съединение 421 от Таблица 16

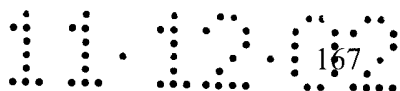
MS ES⁺: 563.6 (M+H)⁺

Пример 245. Получаване на съединение 422 от Таблица 16

MS ES⁺: 584.6 (M+H)⁺

Пример 246. Получаване на съединение 423 от Таблица 16

Реакция, аналогична на описаната в пример 226, но излизаща от 2-флуоро-4-хлороанилин (87 mg, 0.6 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (69 mg, 38 %).



MS ES⁺ : 600.6 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.32 (t, 2H); 2.94 (s, 3H); 3.2-4.2 (m, 8H); 3.44 (t, 2H); 3.99 (s, 3H); 4.07 (s, 2H); 4.30 (t, 2H); 7.20 (dd, 1H); 7.33 (s, 1H); 7.51 (dd, 1H); 7.64 (s, 1H); 7.91 (s, 1H); 7.97 (t, 1H); 9.09 (s, 1H).

Пример 247. Получаване на съединение 424 от Таблица 16

Реакция, аналогична на описаната в пример 226, но излизаща от 2-флуоро-5-метиланилин (75 mg, 0.6 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (81 mg, 46 %).

MS ES⁺: 580.6 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.27 (s, 3H); 2.32 (t, 2H); 2.94 (s, 3H); 3.1-4.1 (m, 8H); 3.44 (t, 2H); 3.99 (s, 3H); 4.05 (s, 2H); 4.30 (t, 2H); 6.97 (m, 1H); 7.13 (dd, 1H); 7.34 (s, 1H); 7.63 (s, 1H); 7.74 (d, 1H); 7.91 (s, 1H); 9.08 (s, 1H).

Пример 248. Получаване на съединение 425 от Таблица 16

Реакция, аналогична на описаната в пример 226, но излизаща от 3-метиланилин (64 mg, 0.6 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (116 mg, 69 %).

MS ES⁺ : 584.6 (M+H)⁺

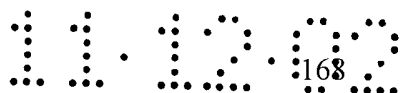
¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.28 (s, 3H); 2.31 (t, 2H); 2.95 (s, 3H); 3.1-4.1 (m, 8H); 3.45 (t, 2H); 3.96 (s, 2H); 3.98 (s, 3H); 4.30 (t, 2H); 6.88 (d, 1H); 7.19 (t, 1H); 7.30 (s, 1H); 7.39 (d, 1H); 7.47 (s, 1H); 7.62 (s, 1H); 7.91 (s, 1H); 9.08 (s, 1H).

Пример 249. Получаване на съединение 426 от Таблица 16

Реакция, аналогична на описаната в пример 226, но излизаща от 2,4-дифлуороанилин (77 mg, 0.6 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (84 mg, 48 %).

MS ES⁺: 584.6 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.31 (t, 2H); 2.95 (s, 3H); 3.1-4.1 (m, 8H); 3.99



(s, 3H); 4.05 (s, 2H); 4.30 (t, 2H); 7.07 (t, 1H); 7.32 (m, 2H); 7.64 (s, 1H); 7.86 (m, 1H); 7.91 (s, 1H); 9.08 (s, 1H).

Пример 250. Получаване на съединение 427 от Таблица 16

Реакция, аналогична на описаната в пример 226, но излизаща от 2-метил-5-флуороанилин (75 mg, 0.6 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (98 mg, 57 %).

MS ES⁺: 580.6(M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.23 (s, 3H); 2.31 (t, 2H); 2.94 (s, 3H); 3.1-4.1 (m, 8H); 3.43 (t, 2H); 3.98 (s, 3H); 4.05 (s, 2H); 4.30 (t, 2H); 6.91 (m, 1H); 7.25 (t, 1H); 7.32 (s, 1H); 7.44 (dd, 1H); 7.65 (s, 1H); 7.91 (s, 1H); 9.08 (s, 1H).

Пример 251. Получаване на съединение 428 от Таблица 16

Реакция, аналогична на описаната в пример 226, но излизаща от 3,5-дифлуороанилин (77 mg, 0.6 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (54 mg, 31 %).

MS ES⁺: 584.6 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.31 (t, 2H); 2.95 (s, 3H); 3.1-4.1 (m, 8H); 3.45 (t, 2H); 3.99 (s, 3H); 4.02 (s, 2H); 4.31 (t, 2H); 6.92 (m, 1H); 7.33 (s, 1H); 7.35 (m, 2H); 7.66 (s, 1H); 7.92 (s, 1H); 9.10 (s, 1H).

Пример 252. Получаване на съединение 429 от Таблица 16

Реакция, аналогична на описаната в пример 226, но излизаща от 3-флуороанилин (67 mg, 0.6 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (120 mg, 70 %).

MS ES⁺: 566.6 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.31 (t, 2H); 2.94 (s, 3H); 3.2-4.2 (m, 8H); 3.44 (t, 2H); 3.98 (s, 3H); 3.99 (s, 2H); 4.30 (t, 2H); 6.90 (s, 1H); 7.34 (s, 1H); 7.36 (m, 2H); 7.61 (m, 1H); 7.64 (s, 1H); 7.90 (s, 1H); 9.09 (s, 1H).

Пример 253. Получаване на съединение 430 от Таблица 17

N-(3-Хлорофенил)-2-(2-(7-(3-хлоропропокси)-6-метоксихиназолин-4-ил-амино)-1,3-тиазол-5-ил)ацетамид (141 mg, 0.22 mmol) в ацетонитрил (2 ml) се привежда във взаимодействие с пирролидин (3.3 mmol) в присъствието на калиев йодид (100 mg, 0.6 mmol) при 80°C в продължение на 15/30 часа. Когато реакцията завърши (тънкослойна хроматография) се прибавя диметил-формамид (2 ml) и силикагел (2 g), сместа се изпарява, а остатъкът се пречиства посредством хроматография върху силикагел, елуент $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95/5, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ наситен разтвор на NH_3 90/10, давайки съединението, посочено в заглавието (81 mg, 29 %).

MS ES^+ : 553.4, 554.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

¹HNMR (DMSO-d_6 , TFA): 1.90 (m, 2H); 2.06 (m, 2H); 2.26 (t, 2H); 3.09 (m, 2H); 3.36 (t, 2H); 3.67 (m, 2H); 3.99 (s, 3H); 4.00 (s, 2H); 4.29 (t, 2H); 7.14 (d, 1H); 7.30 (s, 1H); 7.37 (t, 1H); 7.47 (d, 1H); 7.65 (s, 1H); 7.85 (s, 1H); 7.91 (s, 1H); 9.09 (s, 1H).

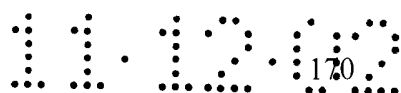
3-Метокси-4-бензилоксибензонитрил

3-Метокси-4-бензилоксибензалдехид (4.87 g, 20 mmol) в оцетна киселина (25 ml) се третира с хидроксиламин HCl (2.8 g, 40 mmol) и натриев ацетат (3.3 g, 40 mmol) при кипене в продължение на 6 часа. Сместа се охлажда, екстрахира се с вода и метиленхлорид, изсушава се над MgSO_4 и се изпарява, давайки съединението, посочено в заглавието (4.8 g, 100 %).

¹HNMR (DMSO-d_6 , TFA): 3.72 (s, 3H); 5.15 (s, 2H); 7.18 (d, 1H); 7.39 (m, 7H).

2-Нитро-4-бензилокси-5-метоксибензонитрил

3-Метокси-4-бензилоксибензонитрил (4.78 g, 20 mmol) в оцетна киселина (10 ml) се прибавя бавно при 20-30° с охлаждане на ледена баня към азотна киселина ($d = 1.42$, 25 ml). След това сместа



се разбърква при стайна температура в продължение на 6 часа. Реакционната смес се третира при 0°C с калиев хидроксид (10N). Базичната смес (pH 10) се екстрахира с CH₂Cl₂, органичната фаза се изсушава над MgSO₄ и се концентрира, давайки съединението, посочено в заглавието (3.62 g, 64 %).

MS ES⁺: 285 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 3.97 (s, 3H); 5.33 (s, 2H); 7.42 (m, 5H); 7.70 (s, 1H); 8.03 (s, 1H).

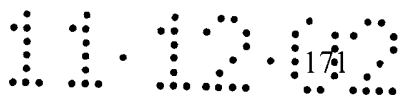
2-Амино-4-бензилокси-5-метоксибензонитрил

2-Нитро-4-бензилокси-5-метоксибензонитрил (40 g, 125 mmol) и тетрабутиламониев хлорид (21 g, 75 mmol) в метиленхлорид (500 ml) се третират с Na₂S₂O₄ (180 g, 87.9 mmol) в H₂O (700 ml), за 45 минути се прибавя натриев хидросулфит и сместа се разбърква в продължение на 2 часа при стайна температура. Прибавя се натриев хидроксид (pH 8.2) и сместа се екстрахира с метиленхлорид. Органичната фаза се подкислява със HCl-етер (2.3N, 250 ml), твърдото вещество се възстановява, суспендира се в метанол (250 ml) и се третира с наситен разтвор на натриев бикарбонат (pH 8.1). Твърдото вещество се възстановява и се промива с вода и етер, давайки съединението, посочено в заглавието (30.7 g, 97 %).

¹HNMR (DMSO-d₆): 3.65 (s, 3H); 5.04 (s, 2H); 5.61 (s, 2H); 6.51 (s, 1H); 6.91 (s, 1H); 7.40 (m, 5H).

N'-(2-Циано-4-метокси-5-бензилоксифенил)-N,N-диметилимидоформамид

2-Амино-4-бензилокси-5-метоксибензонитрил (102 g, 400 mmol) в толуен (1.5l) се привежда при кипене в продължение на 5 часа във взаимодействие с DMF-DMA (110 ml, 780 mmol). Разтворителят се изпарява и остатъкът се разпрашава с етер, давайки съединението, посочено в заглавието под формата на



жълто твърдо вещество.

^1H NMR (DMSO- d_6): 2.96 (s, 3H); 3.06 (s, 3H); 3.73 (s, 3H); 5.15 (s, 2H); 6.87 (s, 1H); 7.11 (s, 1H); 7.40 (m, 5H); 7.89 (s, 1H).

N'-(2-Циано-4-метокси-5-хидроксифенил)-N,N-
диметилимидоформамид

N'-(2-Циано-4-метокси-5-бензилоксифенил)-N,N-диметил-имидоформамид (15.45 g, 50 mmol) в трифлуороцетна киселина (200 ml) се загряват в микровълнова камера при 75°C в продължение на 45 минути. Разтворителят се изпарява, остатъкът се разтваря в дихлорометан, измива се с натриев бикарбонат, изсушава се над магнезиев сулфат и се изпарява, давайки бледожълто твърдо вещество (10.26 g, 94 %).

^1H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 3.24 (s, 3H); 3.34 (s, 3H); 3.87 (s, 3H); 7.02 (s, 1H); 7.49 (s, 1H); 8.56 (s, 1H).

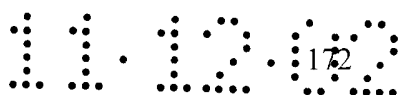
N'-(2-Циано-4-метокси-5-(3-хлоропропоксифенил)-N,N-
диметилимидоформамид

N'-(2-Циано-4-метокси-5-хидроксифенил)-N,N-диметилимидоформамид (439 mg, 2 mmol) в ацетонитрил (5 ml) се привежда във взаимодействие с 1-бромо-3-хлоропропан (0.22 ml, 2.2 mmol) и цезиев карбонат (1.95 g, 5.98 mmol) при 85°C в продължение на 0.5 часа. Реакционната смес се изпарява, смесва се с метиленхлорид и вода, екстрахира се с CH_2Cl_2 , изсушава се над MgSO_4 и се изпарява, давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на бледожълто твърдо вещество (450 mg, 76 %).

MS ES^+ : 296.6 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

^1H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 2.26 (t, 2H); 3.26 (s, 3H); 3.37 (s, 3H); 3.81 (t, 2H); 3.87 (s, 3H); 4.23 (t, 2H); 7.34 (s, 1H); 7.53 (s, 1H); 8.56 (s, 1H).

g) N-(3-Хлорофенил)-2-(2-(7-(3-хлоропропокси)-6-метокси-



хиназолин-4-иламино) 1,3-тиазол-5-ил)ацетамид

N'-(2-Циано-4-метокси-5-(3-хлоропропоксифенил)-N,N-диметилимидоформаид (296 mg, 1 mmol) и 2-(2-амино-1,3-тиазол-5-ил)-N-(3-хлорофенил)ацетамид (268 mg, 1 mmol) в AcOH (1.5 ml) се загряват в микровълнова камера при 120°C в продължение на 40 минути. Сместа се охлажда и твърдото вещество се филтрува, давайки съединението, посочено в заглавието (445 mg, 72 %).

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.31 (t, 2H); 3.84 (t, 2H); 3.98 (s, 3H); 3.99 (s, 2H); 4.32 (t, 2H); 7.13 (d, 1H); 7.29 (s, 1H); 7.36 (t, 1H); 7.46 (d, 1H); 7.63 (s, 1H); 7.85 (s, 1H); 7.88 (s, 1H); 9.07 (s, 1H).

Пример 254. Получаване на съединение 431 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 253, но излизаща от N-(3,4-дифлуорофенил)-2-(2-(7-(3-хлоропропокси)-6-метоксихиназолин-4-ил-амино)-1,3-тиазол-5-ил)ацетамид (52 mg, 0.1 mmol) и пиридин (150 µl, 1.8 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (26 mg, 47 %).

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 1.91 (m, 2H); 2.07 (m, 2H); 2.28 (t, 2H); 3.10 (m, 2H); 3.37 (t, 2H); 3.67 (m, 2H); 3.99 (s, 5H); 4.30 (t, 2H); 7.30 (s, 1H); 7.33 (m, 1H); 7.40 (q, 1H); 7.65 (s, 1H); 7.91 (s, 1H); 9.09 (s, 1H).

Изходното вещество N-(3,4-дифлуорофенил)-2-(2-(7-(3-хлоропропокси)-6-метоксихиназолин-4-ил-амино)-1,3-тиазол-5-ил)ацетамид се получава чрез реакция, аналогична на описаната в пример 253, но излизаща от 2-(2-амино-1,3-тиазол-5-ил)-N-(3,4-дифлуорофенил)ацетамид (540 mg, 2 mmol), при което се получава посоченото съединение (980 mg, 78 %).

MS ES⁺: 520.4, 522.4 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆): 1.26 (t, 2H); 3.82 (t, 2H); 3.88 (s, 2H); 3.97 (s, 3H); 4.29 (t, 2H); 7.29 (s, 1H); 7.32 (m, 1H); 7.36 (s, 1H); 7.39 (t, 1H); 7.80 (m, 1H); 8.12 (s, 1H); 8.68 (s, 1H).

Пример 255. Получаване на съединение 432 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 253, но излизаща от N-(3,5-дифлуорофенил)-2-(2-(7-(3-хлоропропокси)-6-метоксихиназолин-4-ил-амино)-1,3-тиазол-5-ил)ацетамид (138 mg, 0.22 mmol) и диметиламин (3.6 M в CH₂Cl₂, 3 ml, 3.6 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (47 mg, 40 %).

MS ES⁺: 529.5 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.25 (t, 2H); 3.28 (t, 2H); 3.99 (s, 3H); 4.01 (s, 2H); 4.28 (t, 2H); 6.93 (m, 1H); 7.30 (s, 1H); 7.34 (m, 2H); 7.65 (s, 1H); 7.90 (s, 1H); 9.09 (s, 1H).

Изходното вещество N-(3,5-дифлуорофенил)-2-(2-(7-(3-хлоропропокси)-6-метоксихиназолин-4-ил-амино)-1,3-тиазол-5-ил)ацетамид се получава чрез реакция, аналогична на описаната в пример 253, но излизаща от 2-(2-амино-1,3-тиазол-5-ил)-N-(3,5-дифлуорофенил)-ацетамид (810 mg, 3 mmol), при което се получава посоченото съединение (630 mg, 40 %).

MS ES⁺: 520.4, 522.4 (M+H)⁺

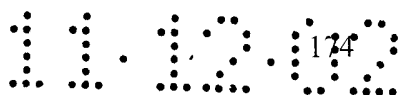
¹HNMR (DMSO-d₆): 2.26 (t, 2H); 3.84 (t, 2H); 3.92 (s, 2H); 3.98 (s, 3H); 4.30 (t, 2H); 6.94 (m, 1H); 7.30 (s, 1H); 7.35 (m, 2H); 7.40 (s, 1H); 8.14 (s, 1H); 8.69 (s, 1H); 10.64 (s, 1H).

Пример 256. Получаване на съединение 433 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 253, но излизаща от N-(3-хлоро-4-флуорофенил)-2-(2-(7-(3-хлоропропокси)-6-метоксихиназолин-4-ил-амино)-1,3-тиазол-5-ил)ацетамид (123 mg, 0.22 mmol) и 2-амино-2-метил-1-пропанол (89.1 mg, 3.3 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (6 mg, 5 %).

MS ES⁺: 589.4 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 1.24 (s, 6H); 2.22 (t, 2H); 3.10 (t, 2H); 3.45 (s, 2H); 3.98 (s, 3H); 4.31 (t, 2H); 7.29 (s, 1H); 7.38 (t, 1H); 7.50 (m, 1H);



7.64 (s, 1H); 7.91 (s, 1H); 7.97 (s, 1H); 9.09 (s, 1H).

Изходното вещество N-(3-хлоро-4-флуорофенил)-2-(2-(7-(3-хлоропропокси)-6-метоксихиназолин-4-ил-амино)-1,3-тиазол-5-ил)ацетамид се получава чрез реакция, аналогична на описаната в пример 253, но излизаща от 2-(2-амино-1,3-тиазол-5-ил)-N-(3-хлоро-4-флуорофенил)ацетамид (2.29 g, 8.0 mmol), при което се получава посоченото съединението (3.62 g, 84 %).

MS ES⁺ : 536.3, 538.3 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆): 2.26 (t, 2H); 3.82 (t, 2H); 3.88 (s, 2H); 3.96 (s, 3H); 4.29 (t, 2H); 7.28 (s, 1H); 7.38 (t, 1H); 7.39 (s, 1H); 7.48 (m, 1H); 7.93 (m, 1H); 8.12 (s, 1H); 8.67 (s, 1H); 10.47 (s, 1H).

Пример 257. Получаване на съединение 434 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 253, но излизаща от N-(3-флуорофенил)-2-(2-(7-(3-хлоропропокси)-6-метоксихиназолин-4-ил-амино)-1,3-тиазол-5-ил)ацетамид (116 mg, 0.22 mmol) и 2-амино-2-метил-1-пропанол (89 mg, 3.3 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (40 mg, 33 %).

MS ES⁺: 555.5 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.22 (t, 2H); 3.09 (t, 2H); 3.16 (s, 2H); 3.97 (s, 3H); 4.30 (t, 2H); 6.86 (t, 1H); 7.28 (s, 1H); 7.33 (m, 2H); 7.58 (m, 1H); 7.62 (s, 1H); 7.91 (s, 1H); 9.07 (s, 1H).

Изходното вещество N-(3-флуорофенил)-2-(2-(7-(3-хлоропропокси)-6-метоксихиназолин-4-ил-амино)-1,3-тиазол-5-ил)ацетамид се получава чрез реакция, аналогична на описаната в пример 253, но излизаща от 2-(2-амино-1,3-тиазол-5-ил)-N-(3-флуорофенил)ацетамид (2.01 g, 8 mmol), давайки съединението, посочено в заглавието (3.08 g, 77 %).

MS ES⁺: 502.4, 504.4 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆): 2.28 (t, 2H); 3.84 (t, 2H); 3.90 (s, 2H); 3.98 (s, 3H);



4.31 (t, 2H); 6.91 (t, 1H); 7.30 (s, 1H); 7.35 (m, 2H); 7.39 (s, 1H); 7.63 (d, 1H); 8.14 (s, 1H); 8.69 (s, 1H); 10.48 (s, 1H).

Пример 258. Получаване на съединение 435 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 254, но излизаща от 4-хидроксипиридин (405 mg, 4.0 mmol), дава съединение 435 от Таблица 17 (82 mg, 70 %).

MS ES⁺: 585.5 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆): 1.43 (m, 2H); 1.73 (m, 2H); 1.95 (m, 2H); 2.03 (t, 2H); 2.44 (t, 2H); 2.74 (m, 2H); 3.38 (m, 1H); 3.90 (s, 2H); 3.97 (s, 3H); 4.20 (t, 2H); 4.53 (d, 1H); 7.26 (s, 1H); 7.31 (m, 1H); 7.39 (s, 1H); 7.42 (ddd, 1H); 7.83 (m, 1H); 8.12 (s, 1H); 8.68 (s, 1H); 10.50 (s, 1H).

Пример 259. Получаване на съединение 436 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 254, но излизаща от N,N-диметилендиамин (0.44 ml, 4.0 mmol), дава съединение 436 от Таблица 17 (40 mg, 35 %).

MS ES⁺: 572.5 ((M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆): 1.95 (m, 2H); 2.14 (s, 6H); 2.33 (t, 2H); 2.63 (t, 2H); 2.73 (t, 2H); 3.89 (s, 2H); 3.97 (s, 3H); 4.22 (t, 2H); 7.26 (s, 1H); 7.34 (m, 1H); 7.38 (s, 1H); 7.41 (ddd, 1H); 7.82 (m, 1H); 8.11 (s, 1H); 8.67 (s, 1H); 10.50 (s, 1H).

Пример 260. Получаване на съединение 437 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 254, но излизаща от пиперидин (0.4 ml, 3.0 mmol), дава съединение 437 от Таблица 17 (67 mg, 59 %).

MS ES⁺: 569.5 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆): 1.40 (m, 2H); 1.52 (m, 4H); 1.95 (m, 2H); 2.42 (m, 4H); 2.48 (t, 2H); 3.89 (s, 2H); 3.97 (s, 3H); 4.20 (t, 2H); 7.25 (s, 1H); 7.33 (m, 1H); 7.39 (s, 1H); 7.41 (ddd, 1H); 7.82 (m, 1H); 8.11 (s, 1H); 8.68 (s, 1H);

10.51 (s, 1H).

Пример 261. Получаване на съединение 438 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 254, но излизаща от 2-метиламиноетанол (248 mg, 3.3 mmol), дава съединение 438 от Таблица 17 (23 mg, 19 %).

MS ES⁺: 559 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆): 1.95 (m, 2H); 2.23 (s, 3H); 2.47 (m, 2H); 3.32 (m, 2H); 3.49 (m, 2H); 3.90 (s, 2H); 3.98 (s, 3H); 4.21 (t, 2H); 4.37 (m, 1H); 7.27 (s, 1H); 7.34 (m, 1H); 7.38 (s, 1H); 7.40 (dd, 1H); 7.82 (ddd, 1H); 8.13 (brs, 1H); 8.68 (s, 1H); 10.50 (s, 1H).

Пример 262. Получаване на съединение 439 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 254, но излизаща от 1,2-диамино-2-метилпропан (291 mg, 3.3 mmol), дава съединение 439 от Таблица 17 (16 mg, 13 %).

MS ES⁺: 572 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆): 1.10 (s, 6H); 1.96 (m, 2H); 2.48 (s, 2H); 2.75 (t, 2H); 3.89 (s, 2H); 3.97 (s, 3H); 4.26 (t, 2H); 7.27 (s, 1H); 7.34 (m, 1H); 7.37 (s, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.83 (ddd, 1H); 8.10 (s, 1H); 8.66 (s, 1H); 10.50 (s, 1H).

Пример 263. Получаване на съединение 440 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 254, но излизаща от циклохексиламин (327 mg, 3.3 mmol), дава съединение 440 от Таблица 17 (70 mg, 55 %).

MS ES⁺: 583 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆): 1.12 (m, 1H); 1.27 (m, 4H); 1.63 (brd, 1H); 1.78 (m, 2H); 2.04 (m, 2H); 2.16 (m, 2H); 3.03 (m, 1H); 3.16 (t, 2H); 3.90 (s, 2H); 3.98 (s, 3H); 4.29 (t, 2H); 7.31 (s, 1H); 7.34 (m, 1H); 7.40 (s, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.82 (ddd, 1H); 8.16 (brs, 1H); 8.70 (s, 1H); 10.51 (s, 1H).

Пример 264. Получаване на съединение 441 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 254, но излизаща



от N,N,N'-триметилетилендиамин (337 mg, 3.3 mmol), дава съединение 441 от Таблица 17 (63 m %).

MS ES⁺: 587 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.33 (m, 2H); 2.88 (s, 6?); 2.93 (s, 3H); 3.38 (m, 2H); 3.56 (m, 4H); 3.98 (s, 5H); 4.30 (t, 2H); 7.29 (m, 1H); 7.33 (s, 1H); 7.35 (dd, 1H); 7.63 (s, 1H); 7.80 (ddd, 1H); 7.91 (s, 1H); 9.09 (s, 1H).

Пример 265. Получаване на съединение 442 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 254, но излизаща от (R)-(-)-2-пиролидинметанол (334 mg, 3.3 mmol), дава съединение 442 от Таблица 17 (90 mg, 70%).

MS ES⁺: 585 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 1.79 (m, 1H); 1.91 (m, 1H); 2.03 (m, 1H); 2.11 (m, 1H); 2. (m, 2H); 3.21 (m, 2H); 3.62 (m, 4H); 3.77 (m, 1H); 3.98 (s, 5H); 4.29 (t, 2H); 7.30 (s, 7.32 (m, 1H); 7.39 (dd, 1H); 7.64 (s, 1H); 7.80 (ddd, 1H); 7.90 (s, 1H); 9.08 (s, 1H).

Пример 266. Получаване на съединение 443 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 254, но излизаща от (S)-(+)-2-пиролидинметанол (334 mg, 3.3 mmol), дава съединение 443 от Таблица 17 (82 mg, 63 %).

MS ES⁺: 585 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 1.76 (m, 1H); 1.88 (m, 1H); 2.01 (m, 1H); 2.10 (m, 1H); 2.26 (m, 2H); 3.21 (m, 2H); 3.59 (m, 4H); 3.74 (dd, 1H); 3.95 (s, 5H); 4.27 (t, 2H); 7.27 (s, 1H); 7.28 (m, 1H); 7.34 (dd, 1H); 7.60 (s, 1H); 7.77 (ddd, 1H); 7.88 (s, 1H); 9.05 (s, 1H).

Пример 267. Получаване на съединение 444 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 254, но излизаща от 3-пиролидинол (288 mg, 3.3 mmol), дава съединение 444 от Таблица 17 (15 mg, 12 %).



MS ES⁺: 571 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 1.85-2.04 (m, 2H); 2.28 (m, 2H); 3.03-3.54 (m, 4H); 3.75 (m, 2H); 3.99 (s, 5H); 4.28 (m, 2H); 4.40-4.52 (m, 1H); 7.29 (s, 1H); 7.33 (m, 1H); 7.39 (dd, 1H); 7.64 (s, 1H); 7.81 (ddd, 1H); 7.91 (s, 1H); 9.08 (s, 1H).

Пример 268. Получаване на съединение 445 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 254, но излизаща от 1-(2-аминоетил)пирролидин (377 mg, 3.3 mmol), дава съединение 445 от Таблица 17 (20 mg, 15 %).

MS ES⁺: 598 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 1.92 (m, 2H); 2.06 (m, 2H); 2.24 (m, 2H); 3.11 (m, 2H); 3.23 (t, 2H); 3.42 (m, 2H); 3.49 (m, 2H); 3.52 (m, 2H); 4.00 (s, 5H); 4.32 (t, 2H); 7.32 (s, 1H); 7.33 (m, 1H); 7.39 (dd, 1H); 7.65 (s, 1H); 7.81 (ddd, 1H); 7.92 (s, 1H); 9.10 (s, 1H).

Пример 269. Получаване на съединение 446 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 254, но излизаща от 1-ацетилпиперазин (423 mg, 3.3 mmol), дава съединение 446 от Таблица 17 (100 mg, 74 %).

MS ES⁺: 612 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆): 2.00 (s, 5H); 2.35 (m, 2H); 2.42 (m, 2H); 3.92-3.06 (m, 1H); 3.45 (m, 4H); 3.56 (t, 1H); 3.90 (s, 2H); 3.98 (s, 3H); 4.23 (t, 2H); 7.28 (s, 1H); 7.34 (m, 1H); 7.40 (s, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.83 (ddd, 1H); 8.13 (brs, 1H); 8.69 (s, 1H).

Пример 270. Получаване на съединение 447 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 254, но излизаща от 1-(2-морфолиноетил)-пиперазин (658 mg, 3.3 mmol), дава съединение 447 от Таблица 17 (44 mg, 29 %).

MS ES⁺: 683 (M+H)⁺

^1H NMR (DMSO- d_6): 1.98 (m, 2H); 2.30-2.70 (m, 18H); 3.58 (m, 4H); 3.90 (s, 2H); 3.97 (s, 3H); 4.21 (t, 2H); 7.26 (s, 1H); 7.33 (m, 1H); 7.40 (s, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.82 (ddd, 1H); 8.13 (brs, 1H); 8.69 (s, 1H); 10.54 (s, 1H).

Пример 271. Получаване на съединение 448 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 254, но излизаща от 2-пиперидинетанол (426 mg, 3.3 mmol), дава съединение 448 от Таблица 17 (19 mg, 14 %).

MS ES $^+$: 613 (M+H) $^+$

^1H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 1.45-1.92 (m, 7H); 2.00-2.15 (m, 1H); 2.20-2.40 (m, 2H); 3.10-3.70 (m, 7H); 3.99 (s, 5H); 4.30 (m, 2H); 7.30 (s, 1H); 7.34 (m, 1H); 7.40 (dd, 1H); 7.64 (s, 1H); 7.81 (ddd, 1H); 7.91 (s, 1H); 9.09 (s, 1H).

Пример 272. Получаване на съединение 449 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 254, но излизаща от 1-(2-хидроксиетил)пиперазин (430 mg, 3.3 mmol), дава съединение 449 от Таблица 17 (90 mg, 66 %).

MS ES $^+$: 614 (M+H) $^+$

^1H NMR (DMSO- d_6): 1.96 (m, 2H); 2.35-2.47 (m, 12H); 3.49 (q, 2H); 3.90 (s, 2H); 3.97 (s, 3H); 4.20 (t, 1H); 4.37 (t, 1H); 7.25 (s, 1H); 7.33 (m, 1H); 7.39 (s, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.81 (ddd, 1H); 8.12 (brs, 1H); 8.68 (s, 1H); 10.50 (s, 1H); 12.03 (brs, 1H).

Пример 273. Получаване на съединение 450 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 254, но излизаща от циклопентиламин (281 mg, 3.3 mmol), дава съединение 450 от Таблица 17 (43 mg, 34 %).

MS ES $^+$: 614 (M+H) $^+$

^1H NMR (DMSO- d_6): 1.53 (m, 4H); 1.69 (m, 2H); 1.93 (m, 2H); 2.10 (m, 2H); 3.00 (m, 2H); 3.38 (m, 2H); 3.90 (s, 2H); 3.98 (s, 3H); 4.28 (t, 2H);

7.30 (s, 1H); 7.32 (m, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.81 (ddd, 1H); 8.15 (brs, 1H); 8.70 (s, 1H); 10.51 (s, 1H).

Пример 274. Получаване на съединение 451 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 254, но излизаща от 4-(2-хидроксиетил)пиперидин (426 mg, 3.3 mmol), дава съединение 451 от Таблица 17 (53 mg, 39 %).

MS ES⁺ : 613 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆): 1.14 (m, 2H); 1.36 (m, 3H); 1.63 (brd, 2H); 1.87 (m, 2H); 1.95 (m, 2H); 2.45 (m, 1H); 2.86 (m, 2H); 3.44 (m, 2H); 3.90 (s, 2H); 3.97 (s, 3H); 4.20 (t, 2H); 4.32 (t, 1H); 7.26 (s, 1H); 7.31 (m, 1H); 7.40 (s, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.82 (ddd, 1H); 8.13 (brs, 1H); 8.68 (s, 1H); 10.50 (s, 1H); 12.02 (brs, 1H).

Пример 275. Получаване на съединение 452 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 254, но излизаща от L-аланин-Т-бутилестер хидрохлорид (599 mg, 3.3 mmol) и третиране на суровата реакционна смес с 1:1 разтвор на CH₂Cl₂-TFA (4 ml), дава съединение 452 от Таблица 17 (75 mg, 60 %).

MS ES⁺: 573 (M+H)⁺

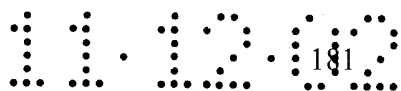
¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 1.48 (d, 3H); 2.24 (m, 2H); 3.22 (m, 2H); 3.97 (s, 5H); 4.15 (q, 1H); 4.30 (m, 2H); 7.30 (s, 1H); 7.34 (m, 1H); 7.40 (dd, 1H); 7.64 (s, 1H); 7.81 (ddd, 1H); 7.90 (s, 1H); 9.08 (s, 1H); 10.60 (s, 1H).

Пример 276. Получаване на съединение 453 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 254, но излизаща от 3-хидроксипиперидин (334 mg, 3.3 mmol), дава съединение 453 от Таблица 17 (84 mg, 65 %).

MS ES⁺: 585 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆): 1.07 (m, 1H); 1.41 (m, 1H); 1.62 (m, 1H); 1.76 (m, 2H); 1.87 (m, 1H); 1.95 (m, 2H); 2.47 (m, 2H); 2.68 (m, 1H); 2.85 (m, 1H);



3.48 (m, 1H); 3.90 (s, 2H); 3.98 (s, 3H); 4.20 (t, 2H); 4.59 (d, 1H); 7.26 (s, 1H); 7.31 (m, 1H); 7.39 (s, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.81 (ddd, 1H); 8.12 (brs, 1H); 8.68 (s, 1H); 10.50 (s, 1H); 12.02 (brs, 1H).

Пример 277. Получаване на съединение 454 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 254, но излизаща от 4-хидроксиметилпиперидин (380 mg, 3.3 mmol), дава съединение 454 от Таблица 17 (42 mg, 32 %).

MS ES⁺: 599 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆): 1.13 (m, 2H); 1.33 (m, 1H); 1.62 (brd, 2H); 1.90 (m, 2H); 1.95 (m, 2H); 2.44 (m, 2H); 2.88 (m, 2H); 3.22 (t, 2H); 3.86 (s, 2H); 3.93 (s, 3H); 4.17 (t, 2H); 4.38 (t, 1H); 7.22 (s, 1H); 7.31 (m, 1H); 7.36 (s, 1H); 7.38 (dd, 1H); 7.80 (ddd, 1H); 8.09 (brs, 1H); 8.65 (s, 1H); 10.46 (s, 1H); 12.00 (brs, 1H).

Пример 278. Получаване на съединение 455 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 254, но излизаща от 1-амино-2-пропанол (248 mg, 3.3 mmol), дава съединение 455 от Таблица 17 (52 mg, 42 %).

MS ES⁺: 573 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆): 1.06 (d, 3H); 1.95 (m, 2H); 2.48 (m, 2H); 2.72 (t, 2H); 3.68 (m, 1H); 3.89 (s, 2H); 3.97 (s, 3H); 4.23 (t, 2H); 4.46 (m, 1H); 7.26 (s, 1H); 7.32 (m, 1H); 7.38 (s, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.81 (ddd, 1H); 8.11 (s, 1H); 8.67 (s, 1H); 10.49 (s, 1H).

Пример 279. Получаване на съединение 456 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 253, но излизаща от L-аламин-трет-бутилестер хидрохлорид (599 mg, 3.3 mmol) и третиране на суровата реакционна смес с CH₂Cl₂-TFA (1/1, 4 ml), дава съединение 456 от Таблица 17 (106 mg, 84 %).

MS ES⁺: 571 (M+H)⁺

^1H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 1.40 (d, 3H); 2.25 (m, 2H); 3.20 (m, 2H); 3.98 (s, 3H); 4.00 (s, 2H); 4.14 (m, 1H); 4.31 (t, 2H); 7.13 (dd, 1H); 7.32 (s, 1H); 7.35 (t, 1H); 7.47 (dd, 1H); 7.63 (s, 1H); 7.86 (t, 1H); 7.90 (s, 1H); 8.30 (m, 1H); 9.08 (s, 1H); 10.60 (s, 1H).

Пример 280. Получаване на съединение 457 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 253, но излизаща от 2-метиламиноетанол (248 mg, 3.3 mmol), дава съединение 457 от Таблица 17 (86 mg, 70 %).

MS ES $^+$: 557 (M+H) $^+$

^1H NMR (DMSO- d_6): 1.93 (m, 2H); 2.20 (s, 3H); 2.43 (t, 2H); 2.48 (m, 1H); 2.55 (m, 1H); 3.47 (dd, 2H); 3.89 (s, 2H); 3.96 (s, 3H); 4.19 (t, 2H); 4.34 (t, 1H); 7.13 (brd, 1H); 7.25 (s, 1H); 7.35 (t, 1H); 7.38 (s, 1H); 7.47 (s, 1H); 7.84 (s, 1H); 8.11 (dd, 1H); 8.66 (s, 1H); 10.44 (s, 1H); 12.00 (dd, 1H).

Пример 281. Получаване на съединение 458 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 253, но излизаща от 1,2-диамино-2-метилпропан (291 mg, 3.3 mmol), дава съединение 458 от Таблица 17 (21 mg, 17 %).

MS ES $^+$: 570 (M+H) $^+$

^1H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 1.39 (s, 1H); 2.28 (m, 2H); 3.23 (m, 4H); 3.98 (s, 3H); 4.00 (s, 2H); 4.32 (m, 2H); 7.14 (ddd, 1H); 7.31 (s, 1H); 7.36 (t, 1H); 7.47 (ddd, 1H); 7.64 (s, 1H); 7.86 (t, 1H); 7.91 (s, 1H); 9.09 (s, 1H).

Пример 282. Получаване на съединение 459 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 253, но излизаща от циклохексиламин (327 mg, 3.3 mmol), дава съединение 459 от Таблица 17 (85 mg, 66 %).

MS ES $^+$: 581 (M+H) $^+$

^1H NMR (DMSO- d_6): 1.13 (m, 1H); 1.26 (m, 4H); 1.62 (brd, 1H); 1.77 (m,

2H); 2.03 (m, 2H); 2.15 (m, 2H); 3.07 (m, 1H); 3.14 (t, 2H); 3.90 (s, 2H); 3.97 (s, 3H); 4.29 (t, 2H); 7.13 (brd, 1H); 7.29 (s, 1H); 7.36 (t, 1H); 7.39 (s, 1H); 7.46 (dd, 1H); 8.16 (dd, 1H); 8.26 (brs, 1H); 8.69 (s, 1H); 10.45 (s, 1H).

Пример 283. Получаване на съединение 460 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 253, но излизаща от N,N-диметилетилендиамин (291 mg, 3.3 mmol), дава съединение 460 от Таблица 17 (41 mg, 32 %).

MS ES⁺: 570 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆): 2.00 (m, 1H); 2.17 (s, 6H); 2.38 (t, 2H); 2.72 (t, 2H); 2.81 (t, 2H); 3.91 (s, 2H); 3.98 (s, 3H); 4.24 (t, 2H); 7.14 (dd, 1H); 7.27 (s, 1H); 7.37 (t, 1H); 7.40 (s, 1H); 7.49 (dd, 1H); 7.86 (t, 1H); 8.13 (s, 1H); 8.69 (s, 1H); 10.50 (s, 1H).

Пример 284. Получаване на съединение 461 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 253, но излизаща от N,N,N'-триметилетилендиамин (337 mg, 3.3 mmol), дава съединение 461 от Таблица 17 (11 mg, 8 %).

MS ES⁺: 584 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆): 1.91 (m, 2H); 2.12 (s, 6H); 2.20 (s, 3H); 2.33 (m, 3H); 2.42 (m, 3H); 3.76 (s, 2H); 3.91 (s, 3H); 4.12 (t, 2H); 6.98 (s, 1H); 7.11 (dd, 1H); 7.16 (s, 4H); 7.35 (t, 1H); 7.52 (dd, 1H); 7.83 (s, 1H); 7.88 (t, 1H); 8.37 (s, 1H); 10.56 (s, 1H).

Пример 285. Получаване на съединение 462 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 253, но излизаща от (R)-(-)-2-пиролидинметанол (334 mg, 3.3 mmol), дава съединение 462 от Таблица 17 (76 mg, 59 %).

MS ES⁺: 583 ((M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 1.77 (m, 1H); 1.89 (m, 1H); 2.02 (m, 1H); 2.4

(m, 1H); 2.29 (m, 2H); 3.21 (m, 2H); 3.62 (m, 4H); 3.76 (m, 1H); 3.98 (s, 3H); 3.99 (s, 2H); 4.29 (t, 2H); 7.13 (dd, 1H); 7.29 (s, 1H); 7.35 (t, 1H); 7.46 (dd, 1H); 7.63 (s, 1H); 7.85 (t, 1H); 7.90 (s, 1H); 9.08 (s, 1H).

Пример 286. Получаване на съединение 463 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 253, но излизаща от (S)-(+)-2-пиролидинметанол (334 mg, 3.3 mmol), дава съединение 463 от Таблица 17 (72 mg, 56 %).

MS ES⁺: 583 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 1.78 (m, 1H); 1.90 (m, 1H); 2.03 (m, 1H); 2.13 (m, 1H); 2.30 (m, 2H); 3.23 (m, 2H); 3.62 (m, 4H); 3.77 (m, 1H); 3.98 (s, 3H); 4.00 (s, 2H); 4.30 (t, 2H); 7.14 (dd, 1H); 7.30 (s, 1H); 7.36 (t, 1H); 7.46 (dd, 1H); 7.64 (s, 1H); 7.85 (s, 1H); 7.90 (s, 1H); 9.09 (s, 1H).

Пример 287. Получаване на съединение 464 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 253, но излизаща от 4-хидроксипиперидин (334 mg, 3.3 mmol), дава съединение 464 от Таблица 17 (63 mg, 49 %).

MS ES⁺: 583 (M+H)⁺

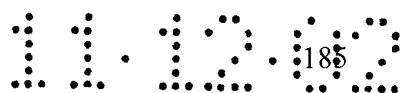
¹HNMR (DMSO-d₆): 1.41 (m, 2H); 1.73 (m, 2H); 1.96 (m, 2H); 2.04 (m, 2H); 2.74 (m, 2H); 2.50 (m, 2H); 3.43 (s, 1H); 3.91 (s, 2H); 3.97 (s, 3H); 4.20 (t, 2H); 4.54 (d, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.26 (s, 1H); 7.37 (t, 1H); 7.40 (s, 1H); 7.49 (d, 1H); 7.86 (t, 1H); 8.13 (brs, 1H); 8.69 (s, 1H); 10.46 (s, 1H).

Пример 288. Получаване на съединение 465 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 253, но излизаща от 3-пиролидиниол (288 mg, 3.3 mmol), дава съединение 465 от Таблица 17 (57 mg, 45 %).

MS ES⁺: 569 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆): 1.56 (m, 1H); 1.99 (m, 4H); 2.36 (m, 1H); 2.56 (m, 4H); 2.74 (m, 1H); 3.91 (s, 2H); 3.98 (s, 3H); 4.21 (t, 2H); 4.70 (d, 1H);



7.14 (dd, 1H); 7.26 (s, 1H); 7.37 (t, 1H); 7.40 (s, 1H); 7.49 (dd, 1H); 7.86 (t, 1H); 8.12 (s, 1H); 8.68 (s, 1H); 10.47 (s, 1H); 12.03 (brs, 1H).

Пример 289. Получаване на съединение 466 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 253, но излизаща от 1-(2-аминоетил)пиридин (377 mg, 3.3 mmol), дава съединение 466 от Таблица 17 (39 mg, 29 %).

MS ES⁺: 596 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 1.91 (m, 2H); 2.06 (m, 2H); 2.24 (m, 2H); 3.11 (m, 2H); 3.23 (t, 2H); 3.42 (m, 2H); 3.48 (m, 2H); 3.67 (m, 2H); 3.98 (s, 3H); 3.99 (s, 2H); 4.31 (t, 2H); 7.14 (d, 1H); 7.31 (s, 1H); 7.35 (t, 1H); 7.47 (d, 1H); 7.64 (s, 1H); 7.85 (t, 1H); 7.91 (s, 1H); 9.09 (s, 1H).

Пример 290. Получаване на съединение 467 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 253, но излизаща от 4-хидроксиметилпиперидин (380 mg, 3.3 mmol), дава съединение 467 от Таблица 17 (64 mg, 49 %).

MS ES⁺ : 597 (M+H)⁺

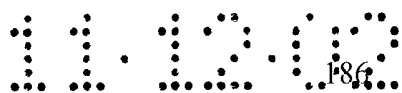
¹HNMR (DMSO-d₆): 1.14 (m, 2H); 1.35 (m, 1H); 1.65 (brd, 2H); 1.88 (m, 2H); 1.97 (m, 2H); 2.47 (m, 2H); 2.90 (brd, 2H); 3.25 (t, 2H); 3.91 (s, 2H); 3.97 (s, 3H); 4.20 (t, 2H); 4.41 (t, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.25 (s, 1H); 7.37 (t, 1H); 7.39 (s, 1H); 7.48 (s, 1H); 7.86 (s, 1H); 8.12 (brs, 1H); 8.68 (s, 1H); 10.46 (s, 1H); 12.03 (s, 1H).

Пример 291. Получаване на съединение 468 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 253, но излизаща от 1-(2-хидроксиетил)пиперазин (430 mg, 3.3 mmol), дава съединение 468 от Таблица 17 (63 mg, 47 %).

MS ES⁺: 612 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆): 1.96 (m, 2H); 2.41 (m, 12H); 3.50 (q, 2H); 3.91 (s, 2H); 3.97 (s, 3H); 4.20 (t, 2H); 4.37 (t, 1H); 7.14 (dd, 1H); 7.25 (s, 1H);



7.37 (t, 1H); 7.39 (s, 1H); 7.48 (d, 1H); 7.86 (t, 1H); 8.12 (brs, 1H); 8.68 (s, 1H); 10.46 (s, 1H); 12.04 (s, 1H).

Пример 292. Получаване на съединение 469 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 253, но излизаща от циклопентиламин (281 mg, 3.3 mmol), дава съединение 469 от Таблица 17 (77 mg, 61 %).

MS ES⁺: 567 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆): 1.58 (m, 4H); 1.73 (m, 2H); 2.00 (m, 2H); 2.17 (m, 2H); 3.12 (t, 2H); 3.56 (m, 1H); 3.92 (s, 3H); 3.99 (s, 3H); 4.31 (t, 2H); 7.15 (d, 1H); 7.31 (s, 1H); 7.37 (t, 1H); 7.41 (s, 1H); 7.48 (d, 1H); 7.86 (s, 1H); 8.16 (brs, 1H); 8.71 (s, 1H); 10.47 (s, 1H); 12.03 (brs, 1H).

Пример 293. Получаване на съединение 470 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 253, но излизаща от 4-(2-хидроксиетил)пиперидин (426 mg, 3.3 mmol), дава съединение 470 от Таблица 17 (78 mg, 58 %).

MS ES⁺: 611 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆): 1.16 (m, 2H); 1.36 (m, 3H); 1.63 (d, 2H); 1.88 (t, 2H); 1.96 (m, 2H); 2.44 (t, 2H); 2.87 (d, 2H); 3.44 (m, 2H); 3.9 (s, 2H); 3.97 (s, 3H); 4.20 (t, 2H); 4.33 (t, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.25 (s, 1H); 7.37 (t, 1H); 7.40 (s, 1H); 7.49 (d, 1H); 7.86 (t, 1H); 8.12 (brs, 1H); 8.68 (s, 1H); 10.46 (s, 1H); 12.04 (s, 1H).

Пример 294. Получаване на съединение 471 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 253, но излизаща от 3-хидроксипиперидин (339 mg, 3.3 mmol), дава съединение 471 от Таблица 17 (117 mg, 91 %).

MS ES⁺: 583 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆): 1.07 (m, 1H); 1.41 (m, 1H); 1.62 (m, 1H); 1.70-1.90 (m, 3H); 1.95 (m, 2H); 2.46 (m, 2H); 2.67 (m, 1H); 2.83 (brd, 1H); 3.47



(m, 1H); 3.89 (s, 2H); 3.96 (s, 3H); 4.20 (t, 2H); 4.57 (d, 1H); 7.13 (ddd, 1H); 7.24 (s, 1H); 7.36 (t, 1H); 7.38 (s, 1H); 7.47 (d, 1H); 7.84 (t, 1H); 8.11 (brs, 1H); 8.67 (s, 1H); 10.46 (s, 1H); 12.00 (brs, 1H).

Пример 295. Получаване на съединение 472 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 253, но излизаща от (S)-1-амино-2-пропанол (248 mg, 3.3 mmol), дава съединение 472 от Таблица 17 (55 mg, 45 %).

MS ES⁺: 557 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆): 1.06 (d, 3H); 1.96 (m, 2H); 2.48 (m, 2H); 2.73 (t, 2H); 3.70 (m, 1H); 3.91 (s, 2H); 3.97 (s, 3H); 4.24 (t, 2H); 4.48 (brs, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.27 (s, 1H); 7.37 (t, 1H); 7.39 (s, 1H); 7.49 (d, 1H); 7.86 (t, 1H); 8.12 (s, 1H); 8.68 (s, 1H); 10.46 (s, 1H).

Пример 296. Получаване на съединение 473 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 253, но излизаща от (R)-1-амино-2-пропанол (248 mg, 3.3 mmol), дава съединение 473 от Таблица 17 (84 mg, 68 %).

MS ES⁺: 557 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆): 1.04 (d, 3H); 1.93 (m, 2H); 2.45 (m, 2H); 2.70 (t, 2H); 3.67 (m, 1H); 3.88 (s, 2H); 3.95 (s, 3H); 4.21 (t, 2H); 4.46 (brs, 1H); 7.12 (d, 1H); 7.24 (s, 1H); 7.35 (t, 1H); 7.37 (s, 1H); 7.47 (d, 1H); 7.84 (t, 1H); 8.09 (s, 1H); 8.65 (s, 1H); 10.45 (s, 1H).

Пример 297. Получаване на съединение 474 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 253, но излизаща от трет-бутил-1-пиперазинкарбоксилат (615 mg, 3.3 mmol) след третиране на суровата реакционна смес със солна киселина в 1,4 диоксан (4.0 M, 2 ml), дава съединение 474 (3 HCl) от Таблица 17 (89 mg, 61 %).

MS ES⁺: 568 (M+H)⁺

Пример 298. Получаване на съединение 475 от Таблица 17

MS ES⁺: 611 (M+H)⁺

Пример 299. Получаване на съединение 476 от Таблица 17

MS ES⁺: 571 (M+H)⁺

Пример 300. Получаване на съединение 477 от Таблица 17

MS ES⁺: 639 (M+H)⁺¹HNMR (DMSO-d₆): 1.96 (m, 2H); 2.13 (s, 6H); 2.30-2.52 (m, 14H); 3.89



(s, 2H); 3.95 (s, 3H); 4.18 (t, 2H); 7.13 (d, 1H); 7.23 (s, 1H); 7.35 (t, 1H); 7.38 (s, 1H); 7.84 (t, 1H); 8.10 (s, 1H); 8.67 (s, 1H); 10.45 (s, 1H).

Пример 301. Получаване на съединение 478 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 253, но излизаща от разтвор на диметиламин в хлороформ (3,6M, 3 ml, 3.6 mmol), дава съединение 478 от Таблица 17 (44 mg, 34 %).

MS ES⁺: 527 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆): 1.95 (m, 2H); 2.17 (s, 6H); 2.41 (t, 2H); 3.89 (s, 2H); 3.96 (s, 3H); 4.18 (t, 2H); 7.12 (d, 1H); 7.23 (s, 1H); 7.35 (t, 1H); 7.38 (s, 1H); 7.47 (d, 1H); 7.84 (t, 1H); 8.11 (s, 1H); 8.67 (s, 1H); 10.45 (s, 1H).

Пример 302. Получаване на съединение 479 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 253, но излизаща от аминометилциклопропан (234 mg, 3.3 mmol), дава съединение 479 от Таблица 17 (88 mg, 65 %).

MS ES⁺: 553 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆): 0.18 (m, 2H); 0.46 (m, 2H); 0.94 (m, 1H); 2.01 (m, 2H); 2.51 (d, 2H); 2.79 (t, 2H); 3.94 (s, 2H); 4.01 (s, 3H); 4.28 (t, 2H); 7.18 (d, 1H); 7.31 (s, 1H); 7.41 (t, 1H); 7.43 (s, 1H); 7.53 (d, 1H); 7.90 (s, 1H); 8.16 (s, 1H); 8.72 (s, 1H); 10.53 (s, 1H).

Пример 303. Получаване на съединение 480 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 253, но излизаща от пиперидин (344 mg, 4.0 mmol), дава съединение 480 от Таблица 17 (52 mg, 40 %).

MS ES⁻: 565 (M-H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 1.43 (m, 1H); 1.69 (m, 3H); 1.87 (d, 2H); 2.30 (m, 2H); 2.96 (t, 2H); 3.27 (t, 2H); 3.55 (d, 2H); 3.99 (s, 3H); 4.00 (s, 2H); 4.31 (t, 2H); 7.15 (d, 1H); 7.31 (s, 1H); 7.37 (t, 1H); 7.47 (d, 1H); 7.65 (s, 1H); 7.86 (s, 1H); 7.91 (s, 1H); 9.09 (s, 1H); 10.56 (s, 1H).

Пример 304. Получаване на съединение 481 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 255, но излизаща от 1-(2-диметиламинометил)пиперазин (281 mg, 3.3 mmol), дава съединение 481 от Таблица 17 (81 mg, 64 %).

MS ES⁺: 641 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.33 (m, 2H); 2.80-3.70 (m, 14H); 2.84 (s, 6H); 3.98 (s, 3H); 4.01 (s, 2H); 4.30 (brt, 1H); 6.90 (m, 1H); 7.32 (s, 2H); 7.35 (dd, 1H); 7.64 (s, 1H); 7.91 (s, 1H); 9.09 (s, 1H).

Пример 305. Получаване на съединение 482 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 255, но излизаща от (S)-(+)-2-пиридинметанол (334 mg, 3.3 mmol), дава съединение 482 от Таблица 17 (58 mg, 45 %).

MS ES⁺: 585 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 1.79 (m, 1H); 1.90 (m, 1H); 2.02 (m, 1H); 2.13 (m, 1H); 2.30 (m, 2H); 3.33 (m, 2H); 3.62 (m, 4H); 3.77 (dd, 1H); 3.99 (s, 3H); 4.01 (s, 2H); 4.30 (brt, 2H); 6.91 (t, 1H); 7.30 (s, 1H); 7.35 (dd, 2H); 7.64 (s, 1H); 7.91 (s, 1H); 9.09 (s, 1H).

Пример 306. Получаване на съединение 483 от Таблица 17

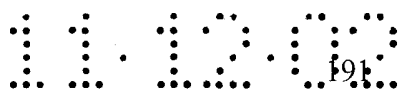
Реакция, аналогична на описаната в пример 255, но излизаща от 4-хидроксипиридин (334 mg, 3.3 mmol), дава съединение 483 от Таблица 17 (28 mg, 22 %).

MS ES⁺: 585 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆): 1.40 (m, 2H); 1.73 (m, 2H); 1.96 (m, 2H); 2.03 (m, 2H); 2.45 (m, 2H); 2.74 (m, 2H); 3.45 (m, 1H); 3.92 (s, 2H); 3.97 (s, 3H); 3.97 (t, 2H); 4.54 (d, 1H); 6.95 (m, 1H); 7.26 (s, 1H); 7.36 (dd, 2H); 7.40 (s, 1H); 8.14 (brs, 1H); 8.68 (s, 1H); 10.65 (s, 1H); 12.04 (brs, 1H).

Пример 307. Получаване на съединение 484 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 255, но излизаща



от 3-пиролидинол (288 mg, 3.3 mmol), дава съединение 484 от Таблица 17 (30 mg, 23 %).

MS ES⁺: 571 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆): 1.57 (m, 1H); 1.97 (m, 4H); 2.37 (m, 1H); 2.58 (m, 4H); 2.74 (m, 1H); 3.92 (s, 2H); 3.98 (s, 3H); 4.22 (brt, 2H); 4.72 (brs, 1H); 6.95 (m, 1H); 7.26 (s, 1H); 7.36 (dd, 2H); 7.40 (s, 1H); 8.13 (brs, 1H); 8.69 (s, 1H); 10.65 (s, 1H); 12.04 (brs, 1H).

Пример 308. Получаване на съединение 485 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 255, но излизаща от 1-(2-аминоетил)пиролидин (377 mg, 3.3 mmol), дава съединение 485 от Таблица 17 (25 mg, 19 %).

MS ES⁺: 598 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 1.91 (m, 2H); 2.06 (m, 2H); 2.24 (m, 2H); 3.11 (m, 2H); 3.23 (t, 2H); 3.41 (1m, 2H); 3.49 (m, 2H); 3.67 (m, 2H); 3.99 (s, 3H); 4.01 (s, 2H); 4.31 (t, 2H); 6.89 (t, 1H); 7.32 (s, 1H); 7.34 (d, 2H); 7.64 (s, 1H); 7.92 (s, 1H); 9.09 (s, 1H).

Пример 309. Получаване на съединение 486 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 255, но излизаща от 4-хидроксиметилпиперидин (380 mg, 3.3 mmol), дава съединение 486 от Таблица 17 (62 mg, 47 %).

MS ES⁺: 599 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆): 1.14 (m, 2H); 1.34 (m, 1H); 1.65 (d, 2H); 1.88 (t, 2H); 1.96 (m, 2H); 2.45 (t, 2H); 2.90 (d, 2H); 3.25 (t, 2H); 3.92 (s, 2H); 3.97 (s, 3H); 4.20 (t, 2H); 4.41 (t, 1H); 6.94 (m, 1H); 7.26 (s, 1H); 7.36 (dd, 2H); 7.40 (s, 1H); 8.13 (brs, 1H); 8.68 (s, 1H); 10.64 (s, 1H); 12.07 (brs, 1H).

Пример 310. Получаване на съединение 487 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 255, но излизаща

от 2-(2-хидроксиетил)пиперидин (426 mg, 3.3 mmol), дава съединение 487 от Таблица 17 (61 mg, 45 %).

MS ES⁺ : 613 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 1.47-1.90 (m, 7H); 2.09 (m, 1H); 2.27 (m, 2H); 3.08-3.70 (m, 7H); 3.99 (s, 3H); 4.00 (s, 2H); 4.30 (m, 2H); 6.84 (m, 1H); 7.29 (d, 1H); 7.34 (dd, 1H); 7.62 (s, 1H); 7.92 (s, 1H); 9.08 (s, 1H).

Пример 311. Получаване на съединение 488 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 255, но излизаща от 1-(2-хидроксиетил)пиперазин (430 mg, 3.3 mmol), дава съединение 488 от Таблица 17 (124 mg, 92 %).

MS ES⁺: 614 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 1.96 (m, 2H); 2.40 (m, 12H); 2.70 (m, 1H); 3.48 (m, 2H); 3.90 (s, 2H); 3.95 (s, 3H); 4.18 (t, 2H); 4.35 (brt, 1H); 6.43 (m, 1H); 7.23 (s, 1H); 7.34 (dd, 2H); 7.38 (s, 1H); 8.10 (s, 1H); 8.66 (s, 1H); 10.63 (s, 1H).

Пример 312. Получаване на съединение 489 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 255, но излизаща от 4-(2-хидроксиетил)пиперидин (426 mg, 3.3 mmol), дава съединение 489 от Таблица 17 (54 mg, 40 %).

MS ES⁺ : 613 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆): 1.15 (m, 2H); 1.36 (m, 3H); 1.63 (brd, 2H); 1.88 (m, 2H); 1.96 (m, 2H); 2.44 (m, 2H); 2.87 (brd, 2H); 3.44 (m, 2H); 3.92 (s, 2H); 3.97 (s, 3H); 4.20 (t, 2H); 4.33 (t, 1H); 6.95 (m, 1H); 7.26 (s, 1H); 7.36 (dd, 2H); 7.40 (s, 1H); 8.13 (brs, 1H); 8.68 (s, 1H); 10.64 (s, 1H); 12.04 (brs, 1H).

Пример 313. Получаване на съединение 490 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 255, но излизаща от 3-хидроксипиперидин (334 mg, 3.3 mmol), дава съединение от Таблица 17 (53 mg, 41 %).



MS ES⁺: 559 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆): 1.09 (m, 1H); 1.43 (m, 1H); 1.64 (m, 1H); 1.79 (m, 2H); 1.87 (m, 1H); 1.96 (m, 2H); 2.47 (m, 2H); 2.69 (m, 2H); 2.85 (m, 2H); 3.49 (m, 1H); 3.92 (s, 2H); 3.98 (s, 3H); 4.21 (t, 2H); 4.60 (d, 1H); 6.95 (t, 1H); 7.26 (s, 1H); 7.36 (d, 2H); 7.40 (s, 1H); 8.13 (brs, 1H); 8.69 (s, 1H); 10.65 (s, 1H); 12.04 (brs, 1H).

Пример 314. Получаване на съединение 491 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 255, но излизаща от N,N,N'-триметилетилендиамин (337 mg, 3.3 mmol), дава съединение 491 от Таблица 17 (54 mg, 42 %).

MS ES⁺: 586 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TEA): 2.32 (m, 1H); 2.34 (m, 1H); 2.88 (s, 6H); 2.93 (s, 3H); 3.39 (m, 2H); 3.56 (m, 4H); 3.99 (s, 3H); 4.01 (s, 2H); 4.30 (t, 2H); 6.91 (m, 1H); 7.33 (s, 1H); 7.35 (dd, 2H); 7.64 (s, 1H); 7.91 (s, 1H); 9.09 (s, 1H).

Пример 315. Получаване на съединение 492 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 255, но излизаща от пиперидин (281 mg, 3.3 mmol), дава съединение 492 от Таблица 17 (81 mg, 64 %).

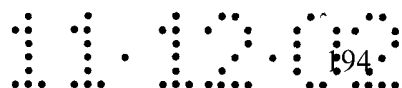
MS ES⁺: 569 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆): 1.38 (m, 2H); 1.50 (m, 4H); 2.34 (brs, 4H); 2.41 (t, 2H); 3.90 (s, 2H); 3.96 (s, 3H); 4.19 (t, 2H); 6.93 (t, 1H); 7.24 (s, 1H); 7.34 (d, 2H); 7.38 (s, 1H); 8.11 (brs, 1H); 8.67 (s, 1H); 10.63 (s, 1H); 11.98 (brs, 1H).

Пример 316. Получаване на съединение 493 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 255, но излизаща от пиролидин (235 mg, 3.3 mmol), дава съединение 493 от Таблица 17 (66 mg, 54 %).

MS ES⁺: 555 (M+H)⁺



^1H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 1.90 (m, 2H); 2.06 (m, 2H); 2.28 (m, 2H); 3.09 (m, 2H); 3.36 (m, 2H); 3.68 (m, 2H); 3.99 (s, 3H); 4.01 (s, 2H); 4.29 (t, 2H); 6.93 (m, 1H); 7.30 (s, 1H); 7.34 (dd, 2H); 7.65 (s, 1H); 7.91 (s, 1H); 9.09 (s, 1H).

Пример 317. Получаване на съединение 494 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 255, но излизаща от 2-амино-2-метил-1-пропанол (294 mg, 3.3 mmol), дава съединение 494 от Таблица 17 (28 mg, 22 %).

MS ES $^+$: 573 (M+H) $^+$

^1H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 1.24 (s, 6H); 2.23 (m, 2H); 3.10 (t, 2H); 3.45 (s, 2H); 3.99 (s, 3H); 4.01 (s, 2H); 4.31 (t, 2H); 6.91 (m, 1H); 7.30 (s, 1H); 7.34 (dd, 2H); 7.64 (s, 1H); 7.91 (s, 1H); 9.09 (s, 1H).

Пример 318. Получаване на съединение 495 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 255, но излизаща от 2-метиламиноетанол (248 mg, 3.3 mmol), дава съединение 495 от Таблица 17 (33 mg, 27 %).

MS ES $^+$: 559 (M+H) $^+$

^1H NMR (DMSO- d_6): 1.95 (m, 2H); 2.24 (s, 3H); 2.48 (m, 2H); 2.45 (m, 2H); 3.49 (m, 2H); 3.93 (s, 2H); 3.98 (s, 3H); 4.21 (t, 2H); 4.38 (m, 1H); 6.95 (m, 1H); 7.27 (s, 1H); 7.36 (dd, 2H); 7.40 (s, 1H); 8.13 (brs, 1H); 8.69 (s, 1H); 10.65 (s, 1H); 12.04 (brs, 1H).

Пример 319. Получаване на съединение 496 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 255, но излизаща от N,N-диметилендиамин (291 mg, 3.3 mmol), дава съединение 496 от Таблица 17 (22 mg, 17 %).

MS ES $^+$: 572 (M+H) $^+$

^1H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 2.23 (m, 2H); 2.89 (s, 6H); 3.22 (m, 2H); 3.41 (s, 4H); 3.96 (s, 3H); 4.01 (s, 2H); 4.31 (t, 2H); 6.92 (m, 1H); 7.31 (s, 1H);

7.35 (dd, 2H); 7.64 (s, 1H); 7.91 (s, 1H); 9.09 (s, 1H).

Пример 320. Получаване на съединение 497 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 255, но излизаща от (S)-(+)-1-амино-2-пропанол (248 mg, 3.3 mmol), дава съединение 497 от Таблица 17 (32 mg, 26 %).

MS ES⁺: 559 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 1.15 (d, 3H); 2.24 (m, 2H); 2.83 (dd, 1H); 3.06 (dd, 1H); 3.15 (t, 2H); 3.95 (m, 1H); 3.99 (s, 3H); 4.01 (s, 3H); 4.29 (t, 1H); 6.92 (m, 1H); 7.28 (s, 1H); 7.34 (dd, 2H); 7.65 (s, 1H); 7.91 (s, 1H); 9.09 (s, 1H).

Пример 321. Получаване на съединение 498 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 255, но излизаща от (R)-(-)-1-амино-2-пропанол (248 mg, 3.3 mmol), дава съединение 498 от Таблица 17 (40 mg, 32 %).

MS ES⁺: 559 (M+H)⁺

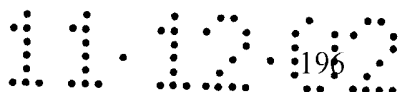
¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 1.15 (d, 3H); 2.24 (m, 2H); 2.83 (dd, 1H); 3.06 (dd, 1H); 3.15 (t, 2H); 3.95 (m, 1H); 3.99 (s, 3H); 4.01 (s, 3H); 4.29 (t, 1H); 6.90 (m, 1H); 7.28 (s, 1H); 7.34 (dd, 2H); 7.64 (s, 1H); 7.91 (s, 1H); 9.09 (s, 1H).

Пример 322. Получаване на съединение 499 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 255, но излизаща от трет-бутил-1-пиперазинкарбоксилат (615 mg, 3.3 mmol) след третиране на суровата реакционна смес със солна киселина в 1,4-диоксан (4M, 2 ml), дава съединение 499 от Таблица 17 (66 mg, 45 %, 3 HCl).

MS ES⁺: 570 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.35 (m, 2H); 3.20-3.94 (m, 10H); 3.99 (s, 3H); 4.03 (s, 2H); 4.33 (t, 2H); 6.93 (m, 1H); 7.36 (s, 1H); 7.37 (dd, 2H); 7.65 (s,



1H); 7.91 (s, 1H); 9.09 (s, 1H).

Пример 323. Получаване на съединение 500 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 255, но излизаща от N-алилпиперазин (416 mg, 3.3 mmol), дава съединение 500 от Таблица 17 (33 mg, 25 %).

MS ES⁺: 610 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆): 1.96 (m, 2H); 2.30-2.50 (m, 10H); 2.93 (d, 2H); 3.92 (s, 2H); 3.97 (s, 3H); 4.20 (t, 2H); 5.12 (d, 1H); 5.18 (d, 1H); 5.82 (m, 1H); 6.95 (m, 1H); 7.25 (s, 1H); 7.35 (dd, 2H); 7.40 (s, 1H); 8.12 (s, 1H); 8.68 (s, 1H); 10.64 (s, 1H); 11.99 (brs, 1H).

Пример 324. Получаване на съединение 501 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 255, но излизаща от (R)-(-)-2-пиролидинметанол (334 mg, 3.3 mol), дава съединение 501 от Таблица 17 (51 mg, 40 %).

MS ES⁺: 585 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 1.57 (m, 1H); 1.67 (m, 2H); 1.82 (m, 1H); 1.96 (m, 2H); 2.18 (q, 1H); 2.45 (m, 3H); 2.98 (m, 1H); 3.10 (m, 1H); 3.20 (m, 1H); 3.92 (s, 2H); 3.98 (s, 3H); 4.22 (t, 2H); 4.35 (brs, 1H); 6.95 (m, 1H); 7.27 (s, 1H); 7.36 (dd, 2H); 7.40 (s, 1H); 8.13 (s, 1H); 8.68 (s, 1H); 10.66 (s, 1H); 12.00 (brs, 1H).

Пример 325. Получаване на съединение 502 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 255, но излизаща от циклопентиламин (281 mg, 3.3 mmol), дава съединение 502 от Таблица 17 (28 mg, 22 %).

MS ES⁺: 569 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆): 1.31 (m, 2H); 1.47 (m, 2H); 1.62 (m, 2H); 1.73 (m, 2H); 1.93 (m, 2H); 2.70 (t, 2H); 3.03 (m, 1H); 3.92 (s, 2H); 3.97 (s, 3H); 4.23 (t, 2H); 6.94 (m, 1H); 7.26 (s, 1H); 7.36 (dd, 2H); 7.39 (s, 1H); 8.11 (s,



1H); 8.67 (s, 1H); 10.66 (s, 1H).

Пример 326. Получаване на съединение 503 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 256, но излизаща от 2-метиламиноетанол (248 mg, 3.3 mmol), дава съединение 503 от Таблица 17 (31 mg, 24 %).

MS ES⁺: 575 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.31 (m, 2H); 2.88 (s, 3H); 3.16-3.45 (m, 4H); 3.77 (t, 2H); 3.99 (s, 5H); 4.29 (t, 2H); 7.30 (s, 1H); 7.38 (t, 1H); 7.50 (m, 1H); 7.64 (s, 1H); 7.91 (s, 1H); 7.97 (dd, 1H); 9.09 (s, 1H).

Пример 327. Получаване на съединение 504 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 256, но излизаща от N,N,N'-триметилетилендиамин (337 mg, 3.3 mmol), дава съединение 504 от Таблица 17 (28 mg, 21 %).

MS ES⁺: 602 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.32 (m, 2H); 2.89 (s, 6H); 2.93 (s, 3H); 3.38 (m, 2H); 3.56 (brs, 4H); 3.99 (s, 5H); 4.30 (t, 2H); 7.35 (s, 1H); 7.39 (t, 1H); 7.50 (m, 1H); 7.65 (s, 1H); 7.91 (s, 1H); 7.97 (dd, 1H); 9.09 (s, 1H).

Пример 328. Получаване на съединение 505 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 256, но излизаща от N-алилпиперазин (416 mg, 3.3 mmol), дава съединение 505 от Таблица 17 (42 mg, 30 %).

MS ES⁺: 626 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.33 (m, 2H); 3.20-3.80 (m, 10H); 3.91 (d, 2H); 3.99 (s, 5H); 4.32 (t, 2H); 5.60 (m, 2H); 5.94 (m, 1H); 7.33 (s, 1H); 7.39 (t, 1H); 7.50 (m, 1H); 7.65 (s, 1H); 7.91 (s, 1H); 7.97 (dd, 1H); 9.09 (s, 1H).

Пример 329. Получаване на съединение 506 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 256, но излизаща от 4-хидроксипиперидин (334 mg, 3.3 mmol), дава съединение 506 от Таблица 17 (32 mg, 25 %).

MS ES⁺: 601 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆): 1.41 (m, 2H); 1.73 (m, 2H); 1.96 (m, 2H); 2.03 (m, 2H); 2.45 (m, 2H); 2.74 (m, 2H); 3.46 (m, 1H); 3.90 (s, 2H); 3.98 (s, 3H); 4.21 (t, 2H); 4.55 (brs, 1H); 7.26 (s, 1H); 7.40 (s, 1H); 7.41 (t, 1H); 7.51 (m, 1H); 7.97 (dd, 1H); 8.13 (brs, 1H); 8.69 (s, 1H); 10.49 (s, 1H); 12.03 (brs, 1H).

Пример 330. Получаване на съединение 507 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 256, но излизаща от 3-пиролидинол (288 mg, 3.3 mmol), дава съединение 507 от Таблица 17 (24 mg, 19 %).

MS ES⁺: 587 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆): 1.57 (m, 1H); 1.98 (m, 3H); 2.30-2.81 (m, 6H); 3.38 (m, 1H); 3.90 (s, 2H); 3.98 (s, 3H); 4.22 (t, 2H); 4.74 (brs, 1H); 7.27 (s, 1H); 7.39 (s, 1H); 7.40 (t, 1H); 7.50 (m, 1H); 7.96 (dd, 1H); 8.13 (brs, 1H); 8.69 (s, 1H); 10.49 (s, 1H); 12.05 (brs, 1H).

Пример 331. Получаване на съединение 508 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 256, но излизаща от 1-(2-аминоетил)пиролидин (377 mg, 3.3 mmol), дава съединение 508 от Таблица 17 (18 mg, 13 %).

MS ES⁺: 614 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 1.91 (m, 2H); 2.06 (m, 2H); 2.23 (m, 2H); 3.11 (m, 2H); 3.22 (t, 2H); 3.41 (m, 2H); 3.47 (m, 2H); 3.67 (m, 2H); 3.98 (s, 5H); 4.30 (t, 2H); 7.30 (s, 1H); 7.36 (t, 1H); 7.49 (m, 1H); 7.63 (s, 1H); 7.91 (s, 1H); 7.95 (dd, 1H); 9.09 (s, 1H).

Пример 332. Получаване на съединение 509 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 256, но излизаща от N-ацетилпиперазин (423 mg, 3.3 mmol), дава съединение 509 от Таблица 17 (113 mg, 82 %).

MS ES⁺: 628 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆): 1.98 (m, 2H); 2.00 (s, 3H); 2.36 (t, 2H); 2.42 (t, 2H); 2.92 (t, 0.5H); 2.99 (t, 0.5H); 3.45 (m, 4H); 3.55 (t, 1H); 3.90 (s, 2H); 3.98 (s, 3H); 4.23 (t, 2H); 7.27 (s, 1H); 7.40 (s, 1H); 7.41 (t, 1H); 7.52 (m, 1H); 7.97 (dd, 1H); 8.13 (s, 1H); 8.69 (s, 1H); 10.51 (s, 1H).

Пример 333. Получаване на съединение 510 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 256, но излизаща от 2-(2-хидроксиетил)пиперидин (426 mg, 3.3 mmol), дава съединение 510 от Таблица 17 (34 mg, 24 %).

MS ES⁺: 629 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 1.48-1.90 (m, 7H); 2.08 (m, 1H); 2.27 (m, 2H); 3.09-3.69 (m, 7H); 3.99 (s, 5H); 4.30 (m, 2H); 7.30 (d, 1H); 7.38 (t, 1H); 7.50 (m, 1H); 7.64 (s, 1H); 7.91 (s, 1H); 7.97 (dd, 1H); 9.09 (s, 1H).

Пример 334. Получаване на съединение 511 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 256, но излизаща от 2-(2-хидроксиетил)пиперазин (430 mg, 3.3 mmol), дава съединение 511 от Таблица 17 (80 mg, 58 %).

MS ES⁺: 630 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆): 1.96 (m, 2H); 2.42 (m, 12H); 3.49 (dd, 2H); 3.90 (s, 2H); 3.97 (s, 3H); 4.20 (t, 2H); 4.37 (t, 1H); 7.25 (s, 1H); 7.39 (s, 1H); 7.40 (t, 1H); 7.51 (m, 1H); 7.97 (dd, 1H); 8.12 (s, 1H); 8.68 (s, 1H); 10.42 (s, 1H); 12.02 (brs, 1H).

Пример 335. Получаване на съединение 512 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 256, но излизаща от циклопентиламин (281 mg, 3.3 mmol), дава съединение 512 от

Таблица 17 (12 mg, 9 %).

MS ES⁺: 585 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 1.59 (m, 4H); 1.73 (m, 2H); 2.00 (m, 2H); 2.21 (m, 2H); 3.13 (t, 2H); 3.56 (m, 1H); 3.99 (s, 5H); 4.31 (t, 2H); 7.29 (s, 1H); 7.37 (t, 1H); 7.49 (m, 1H); 7.64 (s, 1H); 7.92 (s, 1H); 7.96 (dd, 1H); 9.09 (s, 1H).

Пример 336. Получаване на съединение 513 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 256, но излизаща от 4-(2-хидроксиетил)пиперидин (426 mg, 3.3 mmol), дава съединение 513 от Таблица 17 (54 mg, 39 %).

MS ES⁺: 629 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆): 1.15 (m, 2H); 1.36 (m, 3H); 1.63 (d, 2H); 1.88 (t, 2H); 1.96 (m, 2H); 2.44 (t, 2H); 2.87 (d, 2H); 3.44 (m, 2H); 3.90 (s, 2H); 3.97 (s, 3H); 4.20 (t, 2H); 4.33 (t, 1H); 7.25 (s, 1H); 7.40 (s, 1H); 7.41 (t, 1H); 7.51 (m, 1H); 7.97 (dd, 1H); 8.12 (s, 1H); 8.68 (s, 1H); 10.48 (s, 1H); 12.03 (brs, 1H).

Пример 337. Получаване на съединение 514 от Таблица 17

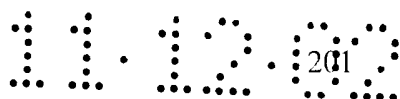
Реакция, аналогична на описаната в пример 256, но излизаща от 3-хидроксипиперидин (334 mg, 3.3 mmol), дава съединение 514 от Таблица 17 (96 mg, 73 %).

MS ES⁺: 601 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆): 1.09 (m, 1H); 1.43 (m, 1H); 1.63 (m, 1H); 1.78 (m, 2H); 1.87 (m, 1H); 1.96 (m, 2H); 2.47 (m, 2H); 2.68 (m, 1H); 2.84 (brd, 1H); 3.50 (m, 1H); 3.90 (s, 2H); 3.98 (s, 3H); 4.20 (t, 2H); 4.59 (d, 1H); 7.26 (s, 1H); 7.40 (s, 1H); 7.41 (t, 1H); 7.51 (m, 1H); 7.97 (dd, 1H); 8.13 (brs, 1H); 8.68 (s, 1H); 10.48 (s, 1H); 12.03 (brs, 1H).

Пример 338. Получаване на съединение 515 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 256, но излизаща от 4-



хидроксиметилпиперидин (380 mg, 3.3 mmol), дава съединение 515 от Таблица 17 (18 mg, 13 %).

MS ES⁺: 615 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆): 1.15 (m, 2H); 1.35 (m, 1H); 1.65 (d, 2H); 1.88 (m, 2H); 1.97 (m, 2H); 2.46 (m, 2H); 2.91 (m, 2H); 3.25 (t, 2H); 3.90 (s, 2H); 3.97 (s, 3H); 4.21 (t, 2H); 4.41 (t, 1H); 7.26 (s, 1H); 7.40 (s, 1H); 7.41 (t, 1H); 7.50 (m, 1H); 7.97 (dd, 1H); 8.13 (brs, 1H); 8.68 (s, 1H); 10.49 (s, 1H); 12.03 (brs, 1H).

Пример 339. Получаване на съединение 516 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 256, но излизаща от 1-амино-2-пропанол (248 mg, 3.3 mmol), дава съединение 516 от Таблица 17 (14 mg, 11 %).

MS ES⁺: 575 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆): 1.06 (d, 3H); 1.96 (m, 2H); 2.49 (m, 2H); 2.74 (t, 2H); 3.71 (m, 2H); 3.90 (s, 2H); 3.98 (s, 3H); 4.24 (t, 2H); 4.50 (brs, 1H); 7.27 (s, 1H); 7.39 (s, 1H); 7.41 (t, 1H); 7.51 (m, 1H); 7.97 (dd, 1H); 8.12 (s, 1H); 8.68 (s, 1H); 10.49 (s, 1H).

Пример 340. Получаване на съединение 517 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 256, но излизаща от трет-бутил-1-пиперазинкарбоксилат (615 mg, 3.3 mmol), и третиране на суровата реакционна смес със солна киселина в 1,4-диоксан (4.M, 2 ml), дава съединение 517 от Таблица 17 (61 mg, 47 %).

MS ES⁺: 586 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.31 (m, 2H); 3.00-3.95 (m, 10 H); 3.99 (s, 5H); 4.31 (t, 2H); 7.32 (s, 1H); 7.39 (t, 1H); 7.50 (m, 1H); 7.65 (s, 1H); 7.91 (s, 1H); 7.97 (dd, 1H); 9.10 (s, 1H).

Пример 341. Получаване на съединение 518 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 256, но излизаща от 1-

(2-морфолиноетил)пиперазин (519 mg, 3.3 mmol), дава съединение 518 от Таблица 17 (69 mg, 48 %).

MS ES⁺: 699 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.31 (m, 2H); 2.98 (m, 2H); 3.10-37.5 (m, 16H); 3.86 (m, 4H); 3.99 (s, 5H); 4.31 (t, 2H); 7.33 (s, 1H); 7.39 (t, 1H); 7.50 (m, 1H); 7.65 (s, 1H); 7.92 (s, 1H); 7.97 (dd, 1H); 9.10 (s, 1H).

Пример 342. Получаване на съединение 519 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 256, но излизаща от пиролидин (235 mg, 3.3 mmol), дава съединение 519 от Таблица 17 (55 mg, 44 %).

MS ES⁺: 571 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 1.90 (m, 2H); 2.06 (m, 2H); 2.27 (m, 2H); 3.09 (m, 2H); 3.36 (t, 2H); 3.66 (m, 2H); 3.98 (s, 5H); 4.29 (t, 2H); 7.29 (s, 1H); 7.39 (t, 1H); 7.50 (m, 1H); 7.64 (s, 1H); 7.90 (s, 1H); 7.96 (dd, 1H); 9.09 (s, 1H).

Пример 343. Получаване на съединение 520 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 257, но излизаща от 2-метиламиноетанол (248 mg, 3.3 mmol), дава съединение 520 от Таблица 17 (34 mg, 29 %).

MS ES⁺: 541 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.30 (m, 2H); 3.57 (s, 3H); 3.16-3.45 (m, 4H); 3.75 (t, 2H); 3.98 (s, 3H); 3.99 (s, 2H); 4.29 (t, 2H); 6.89 (t, 1H); 7.29 (s, 1H); 7.30-7.40 (m, 2H); 7.62 (d, 1H); 7.63 (s, 1H); 7.91 (s, 1H); 9.08 (s, 1H).

Пример 344. Получаване на съединение 521 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 257, но излизаща от 1,2-диамино-2-метилпропан (291 mg, 3.3 mmol), дава съединение 521 от Таблица 17 (10 mg, 8 %).

MS ES⁺: 554 (M+H)⁺

^1H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 1.39 (s, 6H); 2.27 (m, 2H); 3.22 (m, 4H); 3.97 (s, 3H); 3.98 (s, 2H); 4.32 (t, 2H); 6.89 (m, 1H); 7.29-7.39 (m, 3H); 7.62 (d, 1H); 7.63 (s, 1H); 7.92 (s, 1H); 9.08 (s, 1H).

Пример 345. Получаване на съединение 522 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 257, но излизаща от N,N-диметилетилендиамин (291 mg, 3.3 mmol), дава съединение 522 от Таблица 17 (26 mg, 22 %).

MS ES $^+$: 554 (M+H) $^+$

^1H NMR (DMSO- d_6): 1.95 (m, 2H); 2.15 (s, 6H); 2.33 (t, 2H); 2.63 (t, 2H); 2.73 (t, 2H); 3.90 (s, 2H); 3.97 (s, 3H); 4.23 (t, 2H); 6.91 (m, 1H); 7.26 (s, 1H); 7.31-7.42 (m, 2H); 7.39 (s, 1H); 7.64 (d, 1H); 8.11 (s, 1H); 8.68 (s, 1H); 10.48 (s, 1H).

Пример 346. Получаване на съединение 523 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 257, но излизаща от N,N,N'-триметилетилендиамин (337 mg, 3.3 mmol), дава съединение 523 от Таблица 17 (37 mg, 30 %).

MS ES $^+$: 568 (M+H) $^+$

^1H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 2.34 (m, 2H); 2.88 (s, 6H); 2.93 (s, 3H); 3.38 (m, 2H); 3.55 (m, 4H); 3.98 (s, 3H); 3.99 (s, 2H); 4.29 (t, 2H); 6.89 (m, 1H); 7.29-7.41 (m, 2H); 7.33 (s, 1H); 7.63 (d, 1H); 7.64 (s, 1H); 7.91 (s, 1H); 9.09 (s, 1H).

Пример 347. Получаване на съединение 524 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 257, но излизаща от N-алилпиперазин (416 mg, 3.3 mmol), дава съединение 524 от Таблица 17 (77 mg, 59 %).

MS ES $^+$: 592 (M+H) $^+$

^1H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 2.34 (m, 2H); 3.00-3.08 (m, 8H); 2.86 (d, 2H); 3.92 (m, 2H); 3.98 (s, 3H); 3.99 (s, 2H); 4.31 (t, 2H); 5.53-5.66 (m, 2H); 5.60-

5.87 (m, 1H); 6.89 (m, 1H); 7.31-7.40 (m, 3H); 7.62 (d, 1H); 7.63 (s, 1H); 7.91 (s, 1H); 9.09 (s, 1H).

Пример 348. Получаване на съединение 525 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 257, но излизаща от 4-хидроксипиперидин (334 mg, 3.3 mmol), дава съединение 525 от Таблица 17 (21 mg, 17 %).

MS ES⁺: 567 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 1.59 (m, 1H); 1.85 (m, 2H); 2.01 (d, 1H); 2.28 (m, 2H); 3.03 (t, 1H); 3.21 (m, 1H); 3.28 (m, 2H); 3.40 (m, 1H); 3.57 (d, 1H); 3.68 (m, 1H); 3.98 (s, 3H); 3.99 (s, 2H); 4.28 (t, 2H); 6.90 (t, 1H); 7.29 (s, 1H); 7.30-7.40 (m, 2H); 7.63 (d, 1H); 7.64 (s, 1H); 7.91 (s, 1H); 9.09 (s, 1H).

Пример 349. Получаване на съединение 526 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 257, но излизаща от 3-пиролидинол (288 mg, 3.3 mmol), дава съединение 526 от Таблица 17 (18 mg, 15 %).

MS ES⁺: 553 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 1.84-2.03 (m, 2H); 2.27 (m, 2H); 3.02-3.79 (m, 6H); 3.99 (s, 3H); 4.00 (s, 2H); 4.29 (m, 2H); 4.41-4.51 (m, 1H); 6.91 (m, 1H); 7.28 (d, 1H); 7.31-7.41 (m, 2H); 7.63 (d, 1H); 7.64 (s, 1H); 7.91 (s, 1H); 9.09 (s, 1H).

Пример 350. Получаване на съединение 527 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 257, но излизаща от 1-(аминоетил)пиридин (377 mg, 3.3 mmol), дава съединение 527 от Таблица 17 (34 mg, 27 %).

MS ES⁺: 580 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆): 1.68 (m, 4H); 1.97 (m, 2H); 2.47 (m, 6H); 2.70 (t, 2H); 2.77 (t, 2H); 3.91 (s, 2H); 3.97 (s, 3H); 4.24 (t, 2H); 6.91 (m, 1H); 7.27 (s, 1H); 7.30-7.42 (m, 2H); 7.39 (s, 1H); 7.64 (d, 1H); 8.12 (s, 1H); 8.68 (s, 1H);

10.49 (s, 1H).

Пример 351. Получаване на съединение 528 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 257, но излизаща от N-ацетилпиперазин (423 mg, 3.3 mmol), дава съединение 528 от Таблица 17 (93 mg, 71 %).

MS ES⁺: 594 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆): 1.99 (m, 2H); 2.00 (s, 3H); 2.35 (t, 2H); 2.41 (t, 2H); 2.49 (m, 2H); 3.45 (m, 4H); 3.91 (s, 2H); 3.97 (s, 3H); 4.23 (t, 2H); 6.92 (m, 1H); 7.27 (s, 1H); 7.32-7.42 (m, 2H); 7.40 (s, 1H); 7.63 (d, 1H); 8.13 (brs, 1H); 8.69 (s, 1H); 10.48 (s, 1H).

Пример 352. Получаване на съединение 529 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 257, но излизаща от 1-(2-хидроксиетил)пиперазин (430 mg, 3.3 mmol), дава съединение 529 от Таблица 17 (91 mg, 69 %).

MS ES⁺: 596 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆): 1.96 (m, 2H); 2.41 (m, 12H); 3.50 (q, 2H); 3.91 (s, 2H); 3.97 (s, 3H); 4.20 (t, 2H); 4.37 (t, 1H); 6.91 (t, 1H); 7.25 (s, 1H); 7.32-7.42 (m, 2H); 7.39 (s, 1H); 7.65 (d, 1H); 8.12 (s, 1H); 8.68 (s, 1H); 10.48 (s, 1H); 12.04 (brs, 1H).

Пример 353. Получаване на съединение 530 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 257, но излизаща от циклопентиламин (281 mg, 3.3 mmol), дава съединение 530 от Таблица 17 (47 mg, 39 %).

MS ES⁺: 551 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆): 1.39 (m, 2H); 1.50 (m, 2H); 1.65 (m, 2H); 1.80 (m, 2H); 2.00 (m, 2H); 2.80 (t, 2H); 3.16 (m, 1H); 3.91 (s, 2H); 3.98 (s, 3H); 4.25 (t, 2H); 6.98 (t, 1H); 7.28 (s, 1H); 7.31-7.42 (m, 2H); 7.40 (s, 1H); 7.64 (d, 1H); 8.13 (s, 1H); 8.69 (s, 1H); 10.49 (s, 1H).

Пример 354. Получаване на съединение 531 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 257, но излизаща от 4-(2-хидроксиетил)пиперидин (426 mg, 3.3 mmol), дава съединение 531 от Таблица 17 (65 mg, 50 %).

MS ES⁺: 595 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆): 1.15 (m, 2H); 1.36 (m, 3H); 1.63 (d, 2H); 1.88 (m, 2H); 1.96 (m, 2H); 2.44 (m, 2H); 2.87 (d, 2H); 3.44 (m, 2H); 3.91 (s, 2H); 3.97 (s, 3H); 4.20 (t, 2H); 4.33 (t, 1H); 6.91 (t, 1H); 7.25 (s, 1H); 7.32-7.42 (m, 2H); 7.40 (s, 1H); 7.63 (d, 1H); 8.12 (brs, 1H); 8.68 (s, 1H); 10.48 (s, 1H); 12.03 (s, 1H).

Пример 355. Получаване на съединение 532 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 257, но излизаща от 3-хидроксипиперидин (334 mg, 3.3 mmol), дава съединение 532 от Таблица 17 (72 mg, 58 %).

MS ES⁺: 567 (M+H)⁺

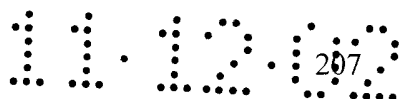
¹H NMR (DMSO-d₆): 1.09 (m, 1H); 1.43 (m, 1H); 1.63 (m, 1H); 1.78 (m, 2H); 1.87 (m, 1H); 1.96 (t, 2H); 2.47 (m, 2H); 2.69 (m, 1H); 2.85 (brd, 1H); 3.49 (m, 1H); 3.91 (s, 2H); 3.98 (s, 3H); 4.20 (t, 2H); 4.60 (d, 1H), 6.91 (t, 1H); 7.26 (s, 1H); 7.31-7.42 (m, 2H); 7.40 (s, 1H); 7.64 (d, 1H); 8.13 (brs, 1H); 8.68 (s, 1H); 10.48 (s, 1H); 12.02 (brs, 1H).

Пример 356. Получаване на съединение 533 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 257, но излизаща от 4-хидроксиметилпиперидин (380 mg, 3.3 mmol), дава съединение 533 от Таблица 17 (56 mg, 44 %).

MS ES⁺ : 581 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆): 1.14 (m, 2H); 1.34 (m, 1H); 1.65 (d, 2H); 1.88 (t, 2H); 1.97 (m, 2H); 2.45 (t, 2H); 2.90 (d, 2H); 3.25 (t, 2H); 3.91 (s, 2H); 3.97 (s, 3H); 4.20 (t, 2H); 4.41 (t, 1H); 6.93 (t, 1H); 7.25 (s, 1H); 7.32-7.42



(m, 2H); 7.40 (s, 1H); 7.63 (d, 1H); 8.12 (brs, 1H); 8.68 (s, 1H); 10.48 (s, 1H); 12.03 (brs, 1H).

Пример 357. Получаване на съединение 534 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 257, но излизаща от 1-амино-2-пропанол (248 mg, 3.3 mmol), дава съединение 534 от Таблица 17 (36 mg, 30 %).

MS ES⁺: 541 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆): 1.06 (d, 3H); 1.95 (m, 2H); 2.48 (m, 2H); 2.72 (t, 2H); 3.69 (m, 1H); 3.90 (s, 2H); 3.97 (s, 3H); 4.23 (t, 2H); 4.47 (brs, 1H); 6.91 (t, 1H); 7.26 (s, 1H); 7.32-7.41 (m, 2H); 7.39 (s, 1H); 7.63 (d, 1H); 8.11 (s, 1H); 8.67 (s, 1H); 10.48 (s, 1H).

Пример 358. Получаване на съединение 535 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 257, но излизаща от (R)-(-)-2-пиролидинметанол (334 mg, 3.3 mmol), дава съединение 535 от Таблица 17 (66 mg, 53 %).

MS ES⁺: 567 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆): 1.57 (m, 1H); 1.67 (m, 2H); 2.82 (m, 1H); 1.96 (m, 2H); 2.18 (m, 1H); 2.45 (m, 2H); 2.98 (m, 1H); 3.10 (m, 1H); 3.20 (m, 1H); 3.41 (m, 1H); 3.91 (s, 2H); 3.98 (s, 3H); 4.22 (t, 2H); 4.35 (brs, 1H); 6.91 (t, 1H); 7.26 (s, 1H); 7.31-7.42 (m, 2H); 7.39 (s, 1H); 7.64 (d, 1H); 8.13 (s, 1H); 8.68 (s, 1H); 10.48 (s, 1H); 12.01 (brs, 1H).

Пример 359. Получаване на съединение 536 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 257, но излизаща от (S)-(+)-2-пиролидинметанол (334 mg, 3.3 mmol), дава съединение 536 от Таблица 17 (59 mg, 48 %).

MS ES⁺: 567 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 1.78 (m, 1H); 1.90 (m, 1H); 2.03 (m, 1H); 2.13 (m, 1H); 2.31 (m, 2H); 3.23 (m, 2H); 3.61 (m, 4H); 3.77 (q, 1H); 3.98 (s,

3H); 3.99 (s, 2H); 4.29 (t, 2H); 6.89 (t, 1H); 7.29 (s, 1H); 7.30-7.40 (m, 2H); 7.63 (d, 1H); 7.64 (s, 1H); 7.91 (s, 1H); 9.08 (s, 1H).

Пример 360. Получаване на съединение 537 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 257, но излизаща от трет-бутил-1-пиперазинкарбоксилат (615 mg, 3.3 mmol) след третиране на суровата реакционна смес със солна киселина в 1,4-диоксан (4M, 2 ml), дава съединение 537 от Таблица 17 (35 mg, 27 %).

MS ES⁺: 552 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆): 1.96 (m, 2H); 2.33 (brs, 4H); 2.42 (t, 2H); 2.73 (t, 4H); 3.89 (s, 2H); 3.95 (s, 3H); 4.19 (t, 2H); 6.89 (t, 1H); 7.24 (s, 1H); 7.32-7.42 (m, 2H); 7.37 (s, 1H); 7.62 (d, 1H); 8.10 (s, 1H); 8.66 (s, 1H); 10.47 (s, 1H).

Пример 361. Получаване на съединение 538 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 257, но излизаща от 1-(2-морфолиноетил)пиперазин (519 mg, 3.3 mmol), дава съединение 538 от Таблица 17 (50 mg, 37 %).

MS ES⁺: 665 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.33 (m, 2H); 2.99 (t, 2H); 3.05-3.75 (m, 16H); 3.86 (brs, 4H); 3.99 (s, 3H); 4.00 (s, 2H); 4.29 (t, 2H); 6.90 (t, 1H); 7.32 (s, 1H); 7.41-7.31 (m, 2H); 7.62 (d, 1H); 7.64 (s, 1H); 7.92 (s, 1H); 9.09 (s, 1H).

Пример 362. Получаване на съединение 539 от Таблица 17

Реакция, аналогична на описаната в пример 257, но излизаща от 2-амино-2-метил-1-пропанол (294 mg, 3.3 mmol), дава съединение 539 от Таблица 17 (40 mg, 33 %).

MS ES⁺: 555 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆): 0.96 (s, 6H); 1.91 (m, 2H); 2.67 (t, 2H); 3.19 (s, 2H); 3.90 (s, 2H); 3.97 (s, 3H); 4.24 (t, 2H); 4.53 (brs, 1H); 6.91 (m, 1H);

7.26 (s, 1H); 7.36 (m, 2H); 7.38 (s, 1H); 7.63 (d, 1H); 8.11 (s, 1H); 8.67 (s, 1H); 10.48 (s, 1H).

Пример 363. Получаване на съединение 540 от Таблица 18

4-((2-Амино-1,3-тиазол-5-ил)оцетна киселина)-6-метокси-7-(3-морфолинопропокси)хиназолин (125 mg, 0.27 mmol) в диметил-формаид (2.5 ml) се привежда във взаимодействие при 50°C в продължение на 18 часа с N-етиланилин (84.3 μ l, 0.707 mmol) в присъствието на O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметил-урониев хексафлуорофосфат (136 mg, 0.37 mmol) и диизопропил-етиламин (95 μ l, 0.54 mmol). Реакционната смес се охлажда, прибавят се натриев бикарбонат (наситен разтвор, 1 ml) и 3 g диалуминиев триоксид, сместа се изпарява до сухо и остатъкът се пречиства чрез хроматография върху диалуминиев триоксид с елуент CH₂Cl₂, CH₂Cl₂/MeOH 99/1 до 95/5, давайки съединението, посочено в заглавието (68 mg, 44 %).

MS ES⁺ : 563.6 (M+H)⁺

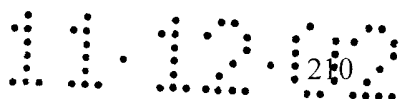
¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 1.05 (t, 3H); 2.31 (t, 2H); 3.15 (t, 2H); 3.35 (t, 2H); 3.54 (d, 2H); 3.65 (m, 6H); 3.97 (s, 3H); 4.03 (d, 2H); 4.29 (t, 2H); 7.31 (s, 1H); 7.38 (s, 1H); 7.40 (m, 2H); 7.46 (m, 1H); 7.53 (m, 2H); 7.87 (s, 1H); 9.06 (s, 1H).

Пример 364. Получаване на съединение 541 от Таблица 18

Реакция, аналогична на описаната в пример 363, но излизаща от 3-хлоро-4-флуоро-N-метиланилин (97 mg, 0.35 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (98 mg, 60 %).

MS ES⁺: 601.5, 603.5 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.31 (t, 2H); 3.15 (t, 2H); 3.21 (s, 3H); 3.35 (t, 2H); 3.54 (d, 2H); 3.7 (m, 4H); 3.97 (s, 3H); 4.03 (d, 2H); 4.29 (t, 2H); 7.31 (s, 1H); 7.41 (s, 1H); 7.50 (m, 2H); 7.80 (m, 1H); 7.87 (s, 1H); 9.06 (s, 1H).



N-(трет-Бутилоксикарбонил)-3-хлоро-4-флуороанилин

3-Хлоро-4-флуороанилин (2 g, 13.7 mmol) в тетраhydroфуран (12.5 ml) се третира под аргон при стайна температура в продължение на 15 минути с NaHMDS (1 M, 27.5 ml, 27.5 mmol). Към реакционната смес се прибавя бавно ди-трет-бутилдикарбонат в тетраhydroфуран (10 ml) и сместа се разбърква при стайна температура в продължение на 45 минути. Разтворителят се изпарява, прибавя се разредена HCl (0.1 N) и сместа се екстрахира с етилацетат, изсушава се, пречиства се чрез хроматография върху силикагел при елуиране с етер/петролев етер 10-20/90-80, като се получава съединението, посочено в заглавието (2.77 g, 82 %).

^1H NMR (CDCl_3): 1.49 (s, 9H); 6.42 (s, 1H); 7.01 (t, 1H); 7.01 (m, 1H); 7.54 (m, 1H).

3-Хлоро-4-флуоро-N-метиланилин

Към разтвор на N-(трет-бутилоксикарбонил)-3-хлоро-4-флуороанилин (250 mg, 1.02 mmol) в тетраhydroфуран (4 ml) при 0°C се прибавя натриев хидрид (60 %, 45 mg, 1.12 mmol) и сместа се разбърква в продължение на 20 минути. Към сместа се прибавя метилйодид (70 μl , 1.12 mmol) и се разбърква в продължение на 4 часа при стайна температура. Разтворителят се изпарява, прибавя се наситен разтвор на натриев хлорид и сместа се екстрахира с CH_2Cl_2 , изсушава се и се пречиства посредством хроматография върху силикагел, елуиран с етер/петролев етер, 8/2, давайки съединението (235 mg). Това съединение се разтваря в CH_2Cl_2 (2 ml) и трифлуорооцетна киселина (2 ml), прибавя се H_2O (200 μl), сместа се разбърква в продължение на 1 час при стайна температура и разтворителят се изпарява, давайки съединението, посочено в заглавието (256 mg, 89 %).

^1H NMR (CDCl_3): 2.98 (s, 3H); 7.3 (m, 3H).

Пример 365. Получаване на съединение 542 от Таблица 18

Реакция, аналогична на описаната в пример 363, но излизаща от етил-2-(3-хлоро-4-флуороанилин)ацетат (151 mg, 0.65 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (10 mg, 4.5 %).

MS ES⁺: 673.6 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, TFA): 1.18 (t, 3H); 2.30 (t, 2H); 3.16 (t, 2H); 3.35 (t, 2H); 3.54 (d, 2H); 3.68 (t, 2H); 3.83 (s, 1H); 3.97 (s, 3H); 4.03 (m, 4H); 4.13 (s, 2H); 4.29 (t, 2H); 4.41 (s, 1H); 7.30 (s, 1H); 7.44 (s, 1H); 7.55 (m, 2H); 7.78 (m, 1H); 7.87 (s, 1H); 9.06 (s, 1H).

Пример 366. Получаване на съединение 543 от Таблица 18

Реакция, аналогична на описаната в пример 363, но излизаща от 2-анилиноацетонитрил (371 mg, 2.72 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (110 mg, 18 %).

MS ES⁺: 574.6 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, TFA): 2.31 (t, 2H); 3.16 (t, 2H); 3.35 (t, 2H); 3.55 (d, 2H); 3.68 (t, 2H); 3.77 (s, 1H); 3.97 (s, 3H); 4.04 (d, 2H); 4.30 (t, 2H); 4.81 (s, 2H); 7.31 (s, 1H); 7.43 (s, 1H); 7.57 (m, 5H); 7.88 (s, 1H); 9.09 (s, 1H).

Пример 367. Получаване на съединение 544 от Таблица 18

Реакция, аналогична на описаната в пример 363, но излизаща от 3-анилиноацетонитрил (335 mg, 2.18 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (100 mg, 18 %).

MS ES⁺: 588.6 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, TFA): 2.29 (t, 2H); 2.75 (t, 2H); 3.16 (t, 2H); 3.35 (t, 2H); 3.55 (d, 2H); 3.68 (m, 4H); 3.95 (t, 2H); 3.97 (s, 3H); 4.04 (d, 2H); 4.29 (t, 2H); 7.29 (s, 1H); 7.42 (s, 1H); 7.48 (m, 3H); 7.55 (m, 2H); 7.87 (s, 1H); 9.08 (s, 1H).

Пример 368. Получаване на съединение 545 от Таблица 18

Реакция, аналогична на описаната в пример 363, но излизаща



от N-(2-трет-бутилетил)-3-хлоро-4-флуороанилин (346 mg, 1.42 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (147 mg, 30 %).

MS ES⁺: 687.6 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, TFA): 1.08 (s, 9H); 2.31 (t, 2H); 3.14 (t, 2H); 4.3-4.5 (m, 4H); 3.55 (d, 2H); 3.68 (m, 6H); 3.97 (s, 3H); 4.03 (d, 2H); 4.29 (t, 2H); 7.30 (s, 1H); 7.41 (s, 1H); 7.51 (m, 2H); 7.78 (m, 1H); 7.87 (s, 1H); 9.06 (s, 1H).

N-(2-Хидроксиетил)-3-хлоро-4-флуороанилин

Етил-2-(3-хлоро-4-флуороанилино)ацетат (J. Med. Chem. 1965, 405-407) (2 g, 8.6 mmol) в тетраhydroфуран (15 ml) етер (10 ml) се третира при 40°C в продължение на 4 часа с LiAlH₄ (460 mg, 12.1 mmol). След това сместа се излива върху лед, третира се с NaOH (2N, 10 ml), екстрахира се с етилацетат, изсушава се и се изпарява, давайки съединението, посочено в заглавието (1.48 g, 90 %).

¹H NMR (CDCl₃): 1.67 (s, 1H); 3.24 (t, 2H); 3.84 (t, 2H); 3.92 (s, 1H); 6.47 (m, 1H); 6.64 (m, 1H); 6.95 (t, 1H).

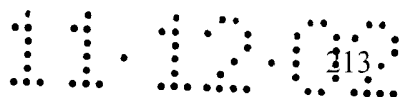
N-(2-трет-Бутоксietил)-3-хлоро-4-флуороанилин

N-2-Хидроксиетил-3-хлоро-4-флуороанилин (1.48 g, 7.81 mmol) в CH₂Cl₂ (20 ml) се привежда във взаимодействие при стайна температура в продължение на една нощ с N,N-диизопропил О-трет-бутил-изоуреа (6.25 g, 31.2 mmol). Полученият продукт се пречиства посредством хроматография върху силикагел, елуент етер/петролев етер 5/95, 10/90, давайки съединението, посочено в заглавието (1.15 g, 60 %).

¹H NMR (CDCl₃): 1.20 (s, 9H); 3.18 (t, 2H); 3.55 (t, 2H); 4.00 (s, 1H); 6.44 (m, 1H); 6.62 (m, 1H); 6.93 (t, 1H).

Пример 369. Получаване на съединение 546 от Таблица 18

Реакция, аналогична на описаната в пример 363, но излизаща



от N-алиланилин (0.3 ml, 2.18 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (252 mg, 50 %).

MS ES⁺: 575.7 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, TFA): 2.31 (t, 2H); 3.15 (t, 2H); 3.35 (t, 2H); 3.55 (d, 2H); 3.68 (m, 4H); 3.97 (s, 3H); 4.03 (d, 2H); 4.28 (m, 4H); 5.12 (m, 2H); 5.82 (m, 1H); 7.30 (s, 1H); 7.38 (m, 3H); 7.40 (s, 1H); 7.51 (m, 2H); 7.87 (s, 1H); 9.07 (s, 1H).

Пример 370. Получаване на съединение 547 от Таблица 18

Реакция, аналогична на описаната в пример 363, но излизаща от N-етил-3,4-(метилендиокси)анилин (320 µl, 2.18 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (351 mg, 66 %).

MS ES⁺: 607.7 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, TFA): 1.04 (t, 3H); 2.31 (t, 2H); 3.16 (t, 2H); 3.34 (t, 2H); 3.54 (d, 2H); 3.68 (m, 6H); 3.97 (s, 3H); 4.09 (d, 2H); 4.29 (t, 2H); 6.12 (s, 2H); 6.83 (d, 1H); 7.02 (m, 2H); 7.30 (s, 1H); 7.42 (s, 1H); 7.86 (s, 1H); 9.06 (s, 1H).

Пример 371. Получаване на съединение 548 от Таблица 18

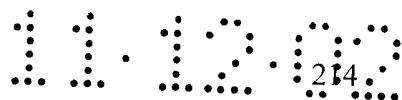
Реакция, аналогична на описаната в пример 363, но излизаща от етил-4-(N-бутиламино)бензоат (482 mg, 2.18 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (58 mg, 10 %).

MS ES⁺: 663.7 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, TFA): 0.85 (t, 3H); 1.32 (m, 7H); 2.31 (t, 2H); 3.16 (t, 2H); 3.35 (t, 2H); 3.54 (d, 2H); 3.70 (m, 6H); 3.97 (s, 3H); 4.04 (d, 2H); 4.29 (t, 2H); 4.35 (s, 2H); 7.30 (s, 1H); 7.41 (s, 1H); 7.54 (d, 2H); 7.87 (s, 1H); 8.07 (d, 2H); 9.07 (s, 1H).

Пример 372. Получаване на съединение 549 от Таблица 18

Реакция, аналогична на описаната в пример 363, но излизаща от N-етил-m-толуидин (294 mg, 2.18 mmol), дава съединението,



посочено в заглавието (294 mg, 58 %).

MS ES⁺: 577.7 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, TFA): 1.05 (t, 9H); 2.31 (t, 2H); 2.38 (s, 3H); 3.16 (t, 2H); 3.35 (t, 2H); 3.54 (d, 2H); 3.67 (m, 6H); 3.97 (s, 3H); 4.04 (d, 2H); 4.29 (t, 2H); 7.18 (m, 2H); 7.28 (d, 1H); 7.30 (s, 1H); 7.39 (s, 1H); 7.42 (d, 1H); 7.86 (s, 1H); 9.07 (s, 1H).

Пример 373. Получаване на съединение 550 от Таблица 18

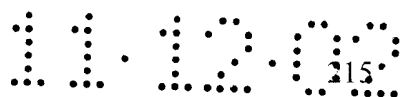
Съединение **545** (120 mg) в CH₂Cl₂ (2 ml) се третира при стайна температура в продължение на 3 часа с трифлуорооцетна киселина (3 ml) и H₂O (200 µl). Разтворителят се изпарява, давайки съединението, посочено в заглавието (45 mg, 41 %).

MS ES⁺ : 631.6 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, TFA): 2.29 (t, 2H); 3.16 (t, 2H); 3.35 (t, 2H); 3.51 (t, 2H); 3.54 (d, 2H); 3.70 (m, 6H); 3.97 (s, 3H); 4.03 (d, 2H); 4.30 (t, 2H); 7.30 (s, 1H); 7.42 (s, 1H); 7.54 (m, 2H); 7.78 (d, 1H); 7.87 (s, 1H); 9.06 (s, 1H).

Пример 374. Получаване на съединение 551 от Таблица 19

4-((2-Амино-4-метил-1,3-тиазол-5-ил)оцетна киселина)-6-метокси-7-(3-морфолинопропокси)хиназолин (118 mg, 0.25 mmol) в диметилформамид (1.5 ml) се привежда във взаимодействие при 65°C в продължение на една нощ с анилин (32 mg, 0.35 mmol) в присъствието на О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурониев хексафлуорофосфат (142 mg, 0.375 mmol) и диизопропилетиламин (65 mg, 0.5 mmol). Сместа се охлажда, прибавя се натриев бикарбонат и получената смес се изпарява. Остатъкът се разтваря в CH₂Cl₂/MeOH 92/8 и се пречиства чрез хроматография върху диалуминиев триоксид с елуент CH₂Cl₂, CH₂Cl₂/MeOH 98/2 до 95/5. Прави се второ пречистване върху силикагел, елуиран с CH₂Cl₂/MeOH



95/5 до 90/10, при което се получава съединението, посочено в заглавието (86 mg, 62 %).

MS ES⁺: 549.6 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, TFA): 2.31 (t, 2H); 2.34 (s, 3H); 3.15 (t, 2H); 3.34 (t, 2H); 3.54 (d, 2H); 3.72 (t, 2H); 3.90 (s, 2H); 3.98 (s, 3H); (4.03); (d, 2H); 4.30 (t, 2H); 7.08 (t, 2H); 7.29 (s, 1H); 7.31 (t, 2H); 7.62 (d, 2H); 7.85 (s, 1H); 9.05 (s, 1H).

4-(Етил(2-амино-4-метил-1,3-тиазол-5-ил)ацетат)-6-метокси-7-(3-морфолинопропокси)хиназолин

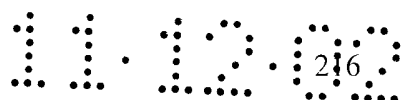
N'-(2-циано-4-метокси-5-(3-морфолинопропокси)фенил)-N,N-диметилимидоформаид (1.38 g, 4 mmol) в оцетна киселина се привежда във взаимодействие в продължение на 3.5 часа при кипене с етил-2-амино-4-метил-1,3-тиазол-5-ил)ацетат. Сместа се охлажда и изпарява, след което се прибавя HCl (1N) и се екстрахира с етилацетат. Към водната фаза се прибавя внимателно натриев бикарбонат и се екстрахира с етилацетат. Органичните фракции се изсушават и изпаряват, а остатъкът се пречиства чрез хроматография върху диалуминиев триоксид с елуент CH₂Cl₂, CH₂Cl₂/AcOEt 1/1, CH₂Cl₂/AcOEt/MeOH 50/45/5, давайки изходното вещество под формата на жълто твърдо вещество (1.12 g, 52%).

MS ES⁺: 502.6 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, TFA): 1.24 (t, 3H); 2.28 (m, 5H); 3.15 (t, 2H); 3.36 (t, 2H); 3.55 (d, 2H); 3.69 (t, 2H); 3.92 (s, 2H); 3.98 (s, 3H); 4.04 (d, 2H); 4.15 (q, 2H); 4.30 (t, 2H); 7.30 (s, 1H); 7.86 (s, 1H); 9.05 (s, 1H).

4-((2-Амино-4-метил-1,3-тиазол-5-ил)оцетна киселина)-6-метокси-7-(3-морфолинопропокси)хиназолин

4-(Етил(2-амино-4-метил-1,3-тиазол-5-ил)ацетат)-6-метокси-7-(3-морфолинопропокси)хиназолин (1.1 g, 2.2 mmol) в етанол (11 ml) се третира в продължение на 1 час при стайна температура с NaOH (2N,



5.5 ml, 11 mmol). След това сместа се подкислява със HCl (2N) до pH 3. Разтворът се изпарява, твърдото вещество се суспендира в CH₂Cl₂ (8 ml) и MeOH (6 ml) и се прибавя диизопропилетиламин (852 mg, 6.6 mmol). Сместа се разбърква в продължение на 10 минути и се филтрува. Филтратът се концентрира, прибавя се етанол и твърдото вещество се възстановява, давайки съединението, посочено в заглавието (980 mg, 94 %).

MS ES⁺: 474.5 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, TFA): 2.28 (m, 5H); 3.16 (t, 2H); 3.36 (t, 2H); 3.55 (d, 2H); 3.70 (t, 2H); 3.83 (s, 2H); 3.98 (s, 3H); 4.04 (d, 2H); 4.30 (t, 2H); 7.30 (s, 1H); 7.86 (s, 1H); 9.05 (s, 1H).

Пример 375. Получаване на съединение 552 от Таблица 19

Реакция, аналогична на описаната в пример 374, но излизаща от 3-хлоро-4-флуороанилин (51 mg, 0.35 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (60 mg, 40 %).

MS ES⁺: 601.5 (M+H)⁺

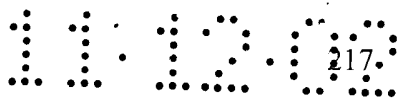
¹H NMR (DMSO-d₆, TFA): 2.30 (t, 2H); 2.33 (s, 3H); 3.16 (t, 2H); 3.36 (t, 2H); (3.55) (d, 2H); 3.69 (t, 2H); 3.90 (s, 2H); 3.98 (s, 3H); 4.04 (d, 2H); 4.30 (t, 2H); 7.28 (s, 1H); 7.39 (t, 1H); 7.49 (m, 1H); 7.86 (s, 1H); 7.96 (m, 1H); 9.05 (s, 1H).

Пример 376. Получаване на съединение 553 от Таблица 19

Реакция, аналогична на описаната в пример 374, но излизаща от 2-аминопиридин (33 mg, 0.35 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (45 mg, 32 %).

MS ES⁺: 550.6 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, TFA): 2.31 (t, 2H); 2.35 (s, 3H); 3.16 (t, 2H); 3.36 (t, 2H); 3.55 (d, 2H); 3.69 (t, 2H); 3.98 (s, 3H); 4.04 (m, 4H); 4.30 (t, 2H); 7.30 (m, 2H); 7.87 (s, 1H); 7.95 (d, 1H); 8.05 (m, 1H); 8.40 (d, 1H); 9.04



(s, 1H).

Пример 377. Получаване на съединение 554 от Таблица 19

Реакция, аналогична на описаната в пример 251, но излизаща от 3,4-дифлуороанилин (50 mg, 0.39 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (120 mg, 74 %).

MS ES⁺: 585.6 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, TFA): 2.30 (t, 2H); 2.33 (s, 3H); 3.16 (t, 2H); 3.36 (t, 2H); 3.55 (d, 2H); 3.67 (t, 2H); 3.90 (s, 2H); 3.98 (s, 3H); 4.05 (d, 2H); 4.31 (t, 2H); 7.28 (s, 1H); 7.32 (m, 1H); 7.40 (q, 1H); 7.80 (m, 1H); 7.86 (s, 1H); 9.05 (s, 1H).

Съединение 378. Получаване на съединение 555 от Таблица 20

N'-(2-Циано-5-((2S)-2-хидрокси-3-пиперидинилпропокси)-4-метоксифенил)-N,N-диметилимидоформаид (381 mg, 0.96 mmol) в оцетна киселина (6 ml) се загрява в микровълнова камера в присъствието на N-(4-флуоро-3-хлорофенил)-2-(2-амино-1,3-тиазол-5-ил)ацетамид (275 mg, 0.96 mmol) при кипене в продължение на 0.5 часа. Разтворителят се изпарява и остатъкът се пречиства посредством хроматография върху силикагел, елуент CH₂Cl₂/MeOH наситен разтвор на NH₃ 95/5 до 93/7, давайки съединението, посочено в заглавието (230 mg, 40 %).

MS ES⁺: 601.5 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, TFA): 1.42 (m, 1H); 1.6-1.9 (m, 5H); 3.02 (m, 2H); 3.28 (m, 2H); 3.52 (m, 2H); 3.99 (s, 5H); 4.19 (d, 2H); 4.43 (m, 1H); 7.35 (s, 1H); 7.40 (t, 1H); 7.48 (m, 1H); 7.64 (s, 1H); 7.91 (s, 1H); 7.95 (m, 1H); 9.08 (s, 1H).

N'-(2-Циано-5-((2S)-2-хидрокси-3-пиперидинилпропокси)-4-метоксифенил)-N,N-диметилимидоформаид

N'-(2-Циано-5-(2S)-оксиранилметокси-4-метоксифенил)-N,N-

диметилимидоформаид (850 mg, 3.09 mmol) в хлороформ (6 ml) и етанол (12 ml) се загряват в микровълнова камера при кипене в продължение на 10 минути с пиперидин (0.46 ml, 4.6 mmol). Разтворителят се изпарява и остатъкът се пречиства посредством хроматография върху силикагел, елуент $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90/10, давайки съединението, посочено в заглавието (954 mg, 86 %).

MS ES⁺ : 361.6 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆): 1.43 (m, 6H); 2.4 (m, 6H); 2.97 (s, 3H); 3.06 (s, 3H); 3.75 (s, 3H); 3.95 (d, 2H); 4.03 (m, 1H); 4.83 (s, 1H); 6.75 (s, 1H); 7.10 (s, 1H); 7.90 (s, 1H).

N'-(2-Циано-5-(2S)-оксиранилметокси-4-метоксифенил)-N,N-диметилимидоформаид

N'-(2-Циано-4-метокси-5-хидроксифенил)-N,N-диметилимидоформаид (1 g, 4.57 mmol) в диметилформаид (25 ml) се привежда във взаимодействие при 60°C под аргон в продължение на 2 часа с (2S)-глицидилтоксилат (1.15 g, 5.02 mmol) в присъствието на цезиев карбонат (5.95 g, 18.3 mmol). Разтворителят се изпарява, прибавя се вода и сместа се екстрахира с етилацетат, изсушава се, концентрира се и се пречиства посредством хроматография върху силикагел, елуент $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 80/20 до 70/30, давайки съединението, посочено в заглавието (1.18 g, 94 %).

MS ES⁺: 276.6 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆): 2.70 (m, 1H); 2.86 (m, 1H); 2.95 (s, 3H); 3.01 (s, 3H); 3.35 (m, 1H); 3.75 (s, 3H); 3.90 (m, 1H); 4.37 (m, 1H); 6.75 (s, 1H); 7.11 (s, 1H); 7.89 (s, 1H).

Метил-(2-третиламино-1,3-тиазол-5-ил)ацетат

Метил-(2-амино-1,3-тиазол-5-ил)ацетат (1 g, 5.8 mmol) в CH_2Cl_2 (15 ml) се привежда във взаимодействие при 0°C в продължение на 1.5

часа с трифенилметилхлорид (1.73 g, 6.2 mmol) и триетиламин (0.89 ml, 6.4 mmol). Към сместа се прибавя вода и се екстрахира с етилацетат, изсушава се и се пречиства посредством хроматография върху силикагел, давайки съединението, посочено в заглавието (2.21 g, 91 %).

^1H NMR (DMSO- d_6): 3.58 (s, 3H); 3.59 (s, 2H); 6.57 (s, 1H); 7.23 (m, 15H); 8.40 (s, 1H).

(2-Тритиламино-1,3-тиазол-5-ил)оцетна киселина

Метил(2-тритиламино-1,3-тиазол-5-ил)ацетат (2 g, 4.8 mmol) в тетраhydroфуран (10 ml) и етанол (10 ml) се привежда във взаимодействие при стайна температура в продължение на 1.5 часа с натриев хидроксид (1N, 7.2 ml, 7.2 mmol). Разтворителят се изпарява, прибавя се HCl (6N) и твърдото вещество се възстановява чрез филтруване, давайки съединението, посочено в заглавието (1.96 g).

^1H NMR (DMSO- d_6): 3.63 (s, 2H); 5.70 (s, 1H); 7.32 (m, 15H).

N-(4-Флуоро-3-хлорофенил)-2-тритиламино-1,3-тиазол-5-ил)ацетамид

(2-Тритиламино-1,3-тиазол-5-ил)оцетна киселина (1.96 g, 4.9 mmol) в диметилформамид (25 ml) се привежда във взаимодействие при 50°C в продължение на 18 часа с 3-хлоро-4-флуороанилин (1.07 g, 7.3 mmol) в присъствието на O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурониев хексафлуорофосфат (2.42 g, 6.37 mmol) и диизопропилетиламин (1.7 ml, 9.8 mmol). Диметилформамидът се изпарява, остатъкът се смесва в $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ и се промива с наситен разтвор на натриев бикарбонат. Твърдото вещество, утаено в органичната фаза, се възстановява, органичната фаза се изпарява и към остатъка се прибавя MeOH, при което се получава твърдо вещество - по този начин се възстановява втора порция от съединението, посочено в заглавието, като общо се получават 1.38 g, 53%.

^1H NMR (DMSO- d_6): 3.56 (s, 2H); 6.61 (s, 1H); 7.28 (m, 17H); 7.88 (m, 1H); 8.41 (s, 1H).

N-(4-Флуоро-3-хлорофенил)-2-(2-амино-1,3-тиазол-5-ил)ацетамид

N-(4-Флуоро-3-хлорофенил)-2-(2-третиламино-1,3-тиазол-5-ил)ацетамид (12.28 g, 23 mmol) се разтваря в трифлуорооцетна киселина (100 ml) и вода (10 ml). Сместа се разбърква при стайна температура в продължение на 45 минути. Към реакционната смес се прибавя вода (300 ml), твърдото вещество се възстановява чрез филтруване и се промива с вода и етер. Твърдото вещество се разтваря в MeOH и разтворът се третира с амоняк (pH 8), след което MeOH се изпарява частично, прибавя се вода (300 ml) и утайката от съединението, посочено в заглавието, се възстановява и се изсушава (5.37 g, 81 %).

^1H NMR (DMSO- d_6): 3.64 (s, 2H); 6.76 (m, 3H); 7.38 (t, 1H); 7.48 (m, 1H); 7.92 (m, 1H).

Пример 379. Получаване на съединение 556 от Таблица 20

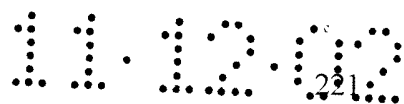
Реакция, аналогична на описаната в пример 378, но излизаща от N'-(2-циано-5-((2S)-2-хидрокси-3-пиролидинилпропокси)-4-метоксифенил)-N,N-диметилимидоформаид (267 mg, 0.77 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (213 mg, 52 %).

MS ES $^+$: 587.5 (M+H) $^+$

^1H NMR (DMSO- d_6): 1.68 (m, 4H); 2.5 (m, 5H); 2.66 (m, 1H); 3.88 (s, 2H); 3.96 (s, 3H); 4.00 (m, 1H); 4.07 (m, 1H); 4.20 (m, 1H); 4.95 (m, 1H); 7.26 (s, 1H); 7.36 (s, 1H); 7.37 (m, 1H); 7.47 (m, 1H); 7.95 (m, 1H); 8.11 (s, 1H); 8.66 (s, 1H).

N'-(2-циано-5-((2S)-2-хидрокси-3-пиролидинилпропокси)-4-метоксифенил)-N,N-диметилимидоформаид

Реакция, аналогична на описаната в пример 378, но излизаща от пиролидин (1.4 ml, 16 mmol), дава съединението, посочено в



заглавието (2.8 g, 74 %).

MS ES⁺: 347.6 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆): 1.67 (m, 4H); 1.45 (m, 4H); 1.63 (m, 2H); 2.95 (s, 3H); 3.05 (s, 3H); 3.73 (s, 3H); 3.95 (m, 2H); 4.04 (m, 1H); 4.93 (m, 1H); 6.73 (s, 1H); 7.08 (s, 1H); 7.89 (s, 1H).

Пример 380. Получаване на съединение 557 от Таблица 20

Реакция, аналогична на описаната в пример 378, но излизаща от N'-(2-циано-5-((2S)-2-хидрокси-3-(4-хидроксипиперидинил)-пропокси)-4-метоксифенил)-N,N-диметилимидоформаид (195 mg, 0.52 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (88 mg, 30 %).

MS ES⁺: 617.5, 619.5 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆): 1.40 (m, 2H); 1.70 (m, 2H); 2.13 (m, 2H); 2.43 (m, 2H); 2.77 (m, 2H); 3.43 (m, 1H); 3.88 (s, 2H); 3.96 (s, 3H); 4.03 (m, 2H); 4.19 (m, 1H); 4.52 (d, 1H); 4.87 (m, 1H); 7.27 (s, 1H); 7.39 (m, 2H); 7.49 (m, 1H); 7.99 (m, 1H); 8.67 (s, 1H).

N'-(2-циано-5-((2S)-2-хидрокси-3-(4-хидроксипиперидинил)-пропокси)-4-метоксифенил)-N,N-диметилимидоформаид

Реакция, аналогична на описаната в пример 378, но излизаща от 4-хидроксипиперидин (131 mg, 1.27 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (200 mg, 58 %).

MS ES⁺: 377.6 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆): 1.39 (m, 2H); 1.68 (m, 2H); 2.10 (m, 2H); 2.40 (m, 2H); 2.75 (m, 2H); 2.95 (s, 3H); 3.05 (s, 3H); 3.21 (s, 3H); 3.31 (m, 1H); 3.95 (m, 2H); 4.00 (m, 1H); 4.52 (m, 1H); 4.82 (m, 1H); 6.73 (s, 1H); 7.08 (s, 1H); 7.88 (s, 1H).

Пример 381. Получаване на съединение 558 от Таблица 20

Реакция, аналогична на описаната в пример 378, но излизаща от N'-(2-циано-5-((2S)-2-хидрокси-3-(4-трет-бутилоксикарбонил-

пиперазинил)пропокси)-4-метоксифенил)-N,N-диметилимидо-
формамид (355 mg, 0.77 mmol), дава съединението, посочено в
заглавието (70 mg, 17 %).

MS ES⁺: 602.4 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆): 2.42 (m, 6H); 2.73 (d, 4H); 3.88 (s, 2H); 3.96 (s, 3H); 4.04 (m, 2H); 4.19 (m, 1H); 4.90 (m, 1H); 7.28 (s, 1H); 7.37 (m, 2H); 7.47 (m, 1H); 7.94 (m, 1H); 8.11 (s, 1H); 8.66 (s, 1H).

N'-(2-Циано-5-((2S)-2-хидрокси-3-(4-трет-бутилоксикарбонил-
пиперазинил)пропокси)-4-метоксифенил)-N,N-диметилимидо-
формамид

Реакция, аналогична на описаната в пример 378, но излизаща
от трет-бутилоксикарбонилпиперазин (284 mg, 1.53 mmol), дава
съединението, посочено в заглавието (444 mg, 88 %).

MS ES⁺: 462.6 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆): 1.39 (s, 9H); 2.40 (m, 6H); 2.95 (s, 3H); 3.04 (s, 3H); 3.30 (m, 4H); 3.72 (s, 3H); 3.95 (m, 2H); 4.02 (m, 1H); 4.91 (d, 1H); 6.74 (s, 1H); 7.09 (s, 1H); 7.88 (s, 1H).

Пример 382. Получаване на съединение 559 от Таблица 20

Реакция, аналогична на описаната в пример 378, но излизаща
от N'-(2-циано-5-((2S)-2-хидрокси-3-циклопентиламинопропокси)-4-
метоксифенил)-N,N-диметилимидоформамид (290 mg, 0.77 mmol),
дава съединението, посочено в заглавието (226 mg, 54 %).

MS ES⁺: 601.4 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆): 1.32 (m, 2H), 1.48 (m, 2H); 1.62 (m, 2H); 1.73 (m, 2H); 2.63 (m, 1H); 2.71 (m, 1H); 3.05 (m, 1H); 3.89 (s, 2H); 3.98 (m, 4H); 4.09 (m, 1H); 4.17 (m, 1H); 5.03 (m, 1H); 7.27 (s, 1H); 7.40 (m, 2H); 7.51 (m, 1H); 7.97 (m, 1H); 8.12 (s, 1H); 8.67 (s, 1H).

N'-(2-Циано-5-((2S)-2-хидрокси-3-циклопентиламинопропокси)-4-

метоксифенил)-N,N-диметилимидоформаид

Реакция, аналогична на описаната в пример 378, но излизаща от циклопентиламин (2.7 ml, 27 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (1.6 g, 82 %).

MS ES⁺ : 361.6 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆): 1.30 (m, 2H); 1.48 (m, 2H); 1.60 (m, 2H); 1.72 (m, 2H); 2.56 (m, 1H); 2.67 (m, 1H); 2.97 (s, 3H); 3.01 (m, 1H); 3.07 (s, 3H); 3.75 (s, 3H); 3.89 (m, 1H); 4.00 (m, 2H); 5.01 (m, 1H); 6.75 (s, 1H); 7.10 (s, 1H); 7.91 (s, 1H).

Пример 383. Получаване на съединение 560 от Таблица 20

Реакция, аналогична на описаната в пример 378, но излизаща от N'-(2-циано-5-((2S)-2-хидрокси-3-((2-хидрокси-1,1-диметилетил)-амино)пропокси-4-метоксифенил)-N,N-диметилимидоформаид (350 mg, 0.77 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (147 mg, 34 %).

MS ES⁺: 305.4 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆): 0.97 (s, 3H); 0.98 (s, 3H); 2.63 (m, 2H); 3.19 (dd, 2H); 3.89 (m, 3H); 3.98 (s, 3H); 4.10 (m, 1H); 4.18 (m, 1H); 4.56 (m, 1H); 7.29 (s, 1H); 7.39 (m, 2H); 7.50 (m, 1H); 7.97 (m, 1H); 8.13 (s, 1H); 8.68 (s, 1H).

N'-(2-Циано-5-((2S)-2-хидрокси-3-((2-хидрокси-1,1-диметилетил)-амино)пропокси)-4-метоксифенил)-N,N-диметилимидоформаид

Реакция, аналогична на описаната в пример 378, но излизаща от 2-амино-2-метил-1-пропанол (1.8 ml, 18.2 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (1.25 g, 93 %).

¹HNMR (DMSO-d₆): 0.93 (s, 3H); 0.94 (s, 3H); 2.58 (m, 2H); 3.19 (m, 2H); 3.73 (s, 3H); 3.80 (m, 1H); 3.97 (m, 1H); 4.03 (m, 1H); 4.50 (m, 1H); 4.95 (m, 1H); 6.75 (s, 1H); 7.10 (s, 1H); 7.91 (s, 1H).

Пример 384. Получаване на съединение 561 от Таблица 20

Реакция, аналогична на описаната в пример 378, но излизаща от N-(3,4-дифлуорофенил)-2-(2-амино-1,3-тиазол-5-ил)ацетамид (200 mg, 0.74 mmol) и оцетна киселина (3 ml), дава съединението, посочено в заглавието (263 mg, 60 %).

MS ES⁺ : 585.5 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆): 1.37 (m, 2H); 1.50 (m, 4H); 2.41 (m, 6H); 3.88 (s, 2H); 3.96 (s, 3H); 4.03 (m, 2H); 4.18 (d, 1H); 4.88 (m, 1H); 7.28 (s, 1H); 7.40 (s, 1H); 7.40 (m, 2H); 7.80 (m, 1H); 8.11 (s, 1H); 8.66 (s, 1H).

N-(3,4-Дифлуорофенил)-2-(2-амино-1,3-тиазол-5-ил)ацетамид

Реакция, аналогична на описаната в пример 378, но излизаща от N-(3,4-дифлуорофенил)-2-(2-третиламино-1,3-тиазол-5-ил)ацетамид (1,75 g, 3.42 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (642 mg, 70 %).

¹HNMR (DMSO-d₆): 3.62 (s, 2H); 6.73 (s, 1H); 6.74 (s, 2H); 7.28 (m, 1H); 7.37 (q, 1H); 7.77 (m, 1H).

N-(3,4-Дифлуорофенил)-2-(2-третиламино-1,3-тиазол-5-ил)ацетамид

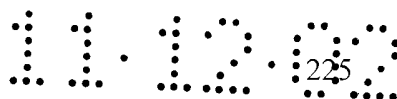
Реакция, аналогична на описаната в пример 378, но излизаща от 3,4-дифлуороанилин (0.97 ml, 9.75 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (1.75 g, 46 %).

MS ES⁺ : 512.5 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆): 3.54 (s, 2H); 6.58 (s, 1H); 7.25 (m, 17H); 7.71 (m, 1H); 8.39 (s, 1H).

Пример 385. Получаване на съединение 562 от Таблица 20

Реакция, аналогична на описаната в пример 379, но излизаща от N-(3,4-дифлуорофенил)-2-(2-амино-1,3-тиазол-5-ил)ацетамид (200 mg, 0.74 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (226 mg, 53 %).



MS ES⁺ : 571.5 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆): 1.70 (m, 4H); 2.52 (m, 5H); 2.68 (m, 1H); 3.89 (s, 2H); 3.98 (s, 3H); 4.06 (m, 2H); 4.21 (m, 1H); 4.95 (m, 1H); 7.28 (s, 1H); 7.33 (m, 1H); 7.39 (s, 1H); 7.40 (m, 1H); 7.81 (m, 1H); 8.12 (s, 1H); 8.68 (s, 1H).

Пример 386. Получаване на съединение 563 от Таблица 20

Реакция, аналогична на описаната в пример 380, но излизаща от N-(3,4-дифлуорофенил)-2-(2-амино-1,3-тиазол-5-ил)ацетамид (200 mg, 0.74 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (220 mg, 49 %).

MS ES⁺ : 601.5 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆): 1.40 (m, 2H); 1.70 (m, 2H); 2.12 (m, 2H); 2.40 (m, 2H); 2.78 (m, 2H); 3.43 (m, 1H); 3.88 (s, 2H); 3.96 (s, 3H); 4.03 (m, 2H); 4.18 (m, 1H); 4.51 (d, 1H); 4.87 (m, 1H); 7.27 (s, 1H); 7.32 (m, 1H); 7.38 (s, 1H); 7.40 (m, 1H); 7.80 (m, 1H); 8.11 (s, 1H); 8.67 (s, 1H).

Пример 387. Получаване на съединение 565 от Таблица 20

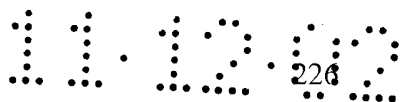
Реакция, аналогична на описаната в пример 382, но излизаща от N-(3,4-дифлуорофенил)-2-(2(амино-1,3-тиазол-5-ил)ацетамид (200 mg, 0.74 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (233 mg, 53 %).

MS ES⁺ : 585.5 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆): 1.32 (m, 2H); 1.47 (m, 2H); 1.61 (m, 2H); 1.72 (m, 2H); 2.63 (m, 1H); 2.72 (m, 1H); 3.05 (m, 1H); 3.89 (s, 2H); 3.97 (m, 4H); 4.09 (m, 1H); 4.16 (m, 1H); 5.05 (m, 1H); 7.27 (s, 1H); 7.34 (m, 1H); 7.38 (s, 1H); 7.42 (m, 1H); 7.82 (m, 1H); 8.12 (s, 1H); 8.67 (s, 1H).

Пример 388. Получаване на съединение 566 от Таблица 20

Реакция, аналогична на описаната в пример 379, но излизаща от N-(3-хлорофенил)-2-(2-амино-1,3-тиазол-5-ил)ацетамид (200 mg, 0.74



mmol), дава съединението, посочено в заглавието (238 mg, 56 %).

MS ES⁺: 569.5 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆): 1.70 (s, 1H); 2.52 (m, 5H); 2.68 (m, 1H); 3.90 (s, 2H); 3.98 (s, 3H); 4.06 (m, 2H); 4.21 (m, 1H); 4.97 (m, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.27 (s, 1H); 7.37 (m, 2H); 7.48 (d, 1H); 7.85 (m, 1H); 8.12 (s, 1H); 8.68 (s, 1H).

N-(3-Хлорофенил)-2-(2-амино-1,3-тиазол-5-ил)ацетамид

Реакция, аналогична на описаната в пример 378, но излизаща от N-(3-хлорофенил)-2-(2-третиламино-1,3-тиазол-5-ил)ацетамид (3.62 g, 7.1 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (1.6 g, 84 %).

¹HNMR (DMSO-d₆): 3.63 (s, 2H); 6.74 (m, 3H); 7.11 (m, 1H); 7.33 (t, 1H); 7.42 (d, 1H); 7.79 (m, 1H).

N-(3-Хлорофенил)-2-(2-третиламино-1,3-тиазол-5-ил)ацетамид

Реакция, аналогична на описаната в пример 378, но излизаща от 3-хлороанилин (1.4 ml, 13 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (3.62 g, 71 %).

¹HNMR (DMSO-d₆): 3.55 (s, 2H); 6.59 (s, 1H); 7.21 (m, 18H); 7.76 (m, 1H); 8.39 (s, 1H).

Пример 389. Получаване на съединение 567 от Таблица 20

Реакция, аналогична на описаната в пример 380, но излизаща от N-(3-хлорофенил)-2-(2-амино-1,3-тиазол-5-ил)ацетамид (200 mg, 0.75 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (156 mg, 35 %).

MS ES⁺: 599.4, 601.4 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆): 1.40 (m, 2H); 1.70 (m, 2H); 2.12 (m, 2H); 2.42 (m, 2H); 2.77 (m, 2H); 3.42 (m, 1H); 3.89 (s, 2H); 3.96 (s, 3H); 4.02 (m, 2H); 4.18 (m, 1H); 4.52 (d, 1H); 4.89 (m, 1H); 7.12 (d, 1H); 7.26 (s, 1H); 7.35 (t, 1H); 7.38 (s, 1H); 7.46 (d, 1H); 7.84 (m, 1H); 8.11 (s, 1H); 8.67 (s, 1H).

Пример 390. Получаване на съединение 568 от Таблица 20

Реакция, аналогична на описаната в пример 382, но излизаща от N-(3-хлорофенил)-2-(2-амино-1,3-тиазол-5-ил)ацетамид (200 mg, 0.75 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (255 mg, 58 %).

MS ES⁺: 583.5, 585.5 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆): 1.32 (m, 2H); 1.48 (m, 2H); 1.62 (m, 2H); 1.73 (m, 2H); 2.63 (m, 1H); 2.72 (m, 1H); 3.04 (m, 1H); 3.90 (s, 2H); 3.97 (m, 4H); 4.09 (m, 1H); 4.16 (m, 1H); 5.05 (m, 1H); 7.12 (d, 1H); 7.27 (s, 1H); 7.37 (t, 1H); 7.39 (s, 1H); 7.48 (m, 1H); 8.12 (s, 1H); 8.68 (s, 1H).

Пример 391. Получаване на съединение 569 от Таблица 20

Реакция, аналогична на описаната в пример 383, но излизаща от N-(3-хлорофенил)-2-(2-амино-1,3-тиазол-5-ил)ацетамид (200 mg, 0.74 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (130 mg, 30 %).

MS ES⁺: 587.5, 589.5 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆): 0.97 (s, 6H); 2.63 (m, 2H); 3.19 (m, 2H); 3.90 (m, 3H); 3.98 (s, 3H); 4.10 (m, 1H); 4.18 (m, 1H); 4.55 (m, 1H); 5.03 (m, 1H); 7.13 (d, 1H); 7.29 (s, 1H); 7.37 (t, 1H); 7.39 (s, 1H); 7.48 (d, 1H); 7.86 (m, 1H); 8.13 (s, 1H); 8.68 (s, 1H).

Пример 392. Получаване на съединение 570 от Таблица 20

Реакция, аналогична на описаната в пример 381, но излизаща от N-(3-хлорофенил)-2-(2-амино-1,3-тиазол-5-ил)ацетамид (200 mg, 0.75 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (211 mg, 48%).

MS ES⁺: 584.4 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆): 2.37 (m, 6H); 2.70 (m, 4H); 3.89 (s, 2H); 3.96 (s, 3H); 4.05 (m, 2H); 4.19 (m, 1H); 4.90 (m, 1H); 7.12 (d, 1H); 7.27 (s, 1H); 7.35 (t, 1H); 7.37 (s, 1H); 7.47 (d, 1H); 7.84 (m, 1H); 8.10 (s, 1H); 8.66 (s, 1H).

Пример 393. Получаване на съединение 571 от Таблица 20

¹H NMR (DMSO-d₆): 1.38 (m, 2H); 1.50 (m, 4H); 2.43 (m, 6H); 3.91 (s, 2H); 3.98 (s, 3H); 4.05 (m, 2H); 4.21 (m, 1H); 4.88 (m, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.29 (s, 1H); 7.37 (t, 1H); 7.39 (s, 1H); 7.48 (d, 1H); 7.85 (m, 1H); 8.12 (s, 1H); 8.68 (s, 1H).

Пример 395. Получаване на съединение 573 от Таблица 20

Реакция, аналогична на описаната в пример 378, но излизаща от N-(3,5-дифлуорофенил)-2-(2-амино-1,3-тиазол-5-ил)ацетамид (200 mg, 0.74 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (157 mg, 36 %).

MS ES⁺: 585.5 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆): 1.37 (m, 2H); 1.50 (m, 4H); 2.40 (m, 6H); 3.90 (s, 2H); 3.96 (s, 3H); 4.05 (m, 2H); 4.19 (m, 1H); 4.88 (m, 1H); 6.92 (m, 1H); 7.28 (s, 1H); 7.34 (m, 2H); 7.38 (s, 1H); 8.11 (s, 1H); 8.67 (s, 1H).

N-(3,5-Дифлуорофенил)-2-(2-амино-1,3-тиазол-5-ил)ацетамид

Реакция, аналогична на описаната в пример 378, но излизаща от N-(3,5-дифлуорофенил)-2-(2-третиламино-1,3-тиазол-5-ил)-ацетамид (11.4 g, 28.5 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (4.75 g, 62 %).

¹HNMR (DMSO-d₆): 3.64 (s, 2H); 6.74 (s, 1H); 6.76 (s, 2H); 6.89 (m, 1H); 7.29 (m, 2H).

N-(3,5-Дифлуорофенил)-2-(2-третиламино-1,3-тиазол-5-ил)ацетамид

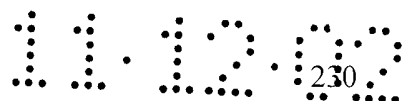
Реакция, аналогична на описаната в пример 378, но излизаща от 3,5-дифлуороанилин (1.68 g, 13 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (3.53 g, 69 %).

¹HNMR (DMSO-d₆): 3.56 (s, 2H); 6.59 (s, 1H); 6.90 (m, 1H); 7.28 (m, 1H); 8.40 (s, 1H).

Пример 396. Получаване на съединение 574 от Таблица 20

Реакция, аналогична на описаната в пример 379, но излизаща от N-(3,5-дифлуорофенил)-2-(2-амино-1,3-тиазол-5-ил)ацетамид (200 mg, 0.74 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (200 mg, 47 %).

MS ES⁺: 571.5 (M+H)⁺



^1H NMR (DMSO- d_6 : 1.65 (m, 4H); 2.50 (m, 5H); 2.65 (m, 1H); 3.91 (s, 1H); 3.96 (s, 3H); 4.04 (m, 2H); 4.20 (m, 1H); 4.95 (m, 1H); 6.92 (m, 1H); 7.26 (s, 1H); 7.34 (m, 2H); 7.38 (s, 1H); 8.11 (s, 1H); 8.66 (s, 1H).

Пример 397. Получаване на съединение 575 от Таблица 20

Реакция, аналогична на описаната в пример 383, но излизаща от N-(3,5-дифлуорофенил)-2-(2-амино-1,3-тиазол-5-ил)ацетамид (200 mg, 0.74 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (177 mg, 40 %).

MS ES $^+$: 589.4 (M+H) $^+$

^1H NMR (DMSO- d_6 : 0.96 (s, 3H); 0.97 (s, 3H); 2.64 (m, 2H); 3.19 (dd, 2H); 3.92 (m, 3H); 3.98 (s, 3H); 4.09 (m, 1H); 4.20 (m, 1H); 4.56 (m, 1H); 5.05 (m, 1H); 6.94 (m, 1H); 7.29 (s, 1H); 7.35 (m, 2H); 7.39 (s, 1H); 8.12 (s, 1H); 8.68 (s, 1H).

Пример 398. Получаване на съединение 576 от Таблица 20

Реакция, аналогична на описаната в пример 381, но излизаща от N-(3,5-дифлуорофенил)-2-(2-амино-1,3-тиазол-5-ил)ацетамид (200 mg, 0.74 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (40 mg, 9 %).

MS ES $^+$: 628.5 (M+H) $^+$

^1H NMR (DMSO- d_6 : 2.05 (s, 3H); 2.40 (m, 4H); 2.57 (m, 2H); 2.69 (m, 4H); 3.91 (s, 2H); 3.97 (s, 3H); 4.35 (m, 2H); 5.31 (m, 1H); 6.93 (m, 1H); 7.33 (s, 1H); 7.35 (m, 2H); 7.39 (s, 1H); 8.13 (s, 1H); 8.68 (s, 1H).

Пример 399. Получаване на съединение 577 от Таблица 20

Реакция, аналогична на описаната в пример 381, но излизаща от N-(3,5-дифлуорофенил)-2-(2-амино-1,3-тиазол-5-ил)ацетамид (200 mg, 0.74 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (192 mg, 44 %).

MS ES $^+$: 586.5 (M+H) $^+$

^1H NMR (DMSO- d_6): 2.42 (m, 6H); 2.74 (m, 4H); 3.92 (s, 2H); 3.98 (s, 3H); 4.09 (m, 2H); 4.20 (m, 1H); 4.92 (m, 1H); 6.93 (m, 1H); 7.29 (s, 1H); 7.35 (m, 2H); 7.39 (s, 1H); 8.12 (s, 1H); 8.68 (s, 1H).

Пример 400. Получаване на съединение 578 от Таблица 20

Реакция, аналогична на описаната в пример 379, но излизаща от N-(3-флуорофенил)-2-(2-амино-1,3-тиазол-5-ил)ацетамид (200 mg, 0.8 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (156 mg, 35 %).

MS ES⁺: 553.5 (M+H)⁺

^1H NMR (DMSO- d_6): 1.70 (m, 4H); 2.5 (m, 5H); 2.67 (m, 1H); 3.90 (s, 2H); 3.98 (s, 3H); 4.06 (m, 2H); 4.20 (m, 1H); 4.97 (m, 1H); 6.92 (m, 1H); 7.28 (m, 1H); 7.35 (m, 2H); 7.39 (s, 1H); 7.63 (m, 1H); 8.12 (s, 1H); 8.68 (s, 1H).

N-(3-Флуорофенил)-2-(2-амино-1,3-тиазол-5-ил)ацетамид

Реакция, аналогична на описаната в пример 378, но излизаща от N-(3-флуорофенил)-2-(2-третиламино-1,3-тиазол-5-ил)ацетамид (14.6 g, 38.4 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (6.21 g, 65 %).

^1H NMR (DMSO- d_6): 3.65 (s, 2H); 6.76 (m, 3H); 6.89 (t, 1H); 7.35 (m, 2H); 7.59 (d, 1H).

N-(3-Флуорофенил)-2-(2-третиламино-1,3-тиазол-5-ил)ацетамид

Реакция, аналогична на описаната в пример 378, но излизаща от 3-флуороанилин дава съединението, посочено в заглавието (14.6 g, 79 %).

^1H NMR (DMSO- d_6): 3.56 (s, 2H); 6.61 (s, 1H); 6.89 (t, 1H); 7.25 (m, 17H); 7.56 (d, 1H); 8.41 (s, 1H).

Пример 401. Получаване на съединение 579 от Таблица 20

Реакция, аналогична на описаната в пример 378, но излизаща от N-(3-флуорофенил)-2-(2-амино-1,3-тиазол-5-ил)ацетамид (200 mg, 0.8

mmol), дава съединението, посочено в заглавието (214 mg, 47 %).

MS ES⁺: 567.6 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆): 1.38 (m, 2H); 1.52 (m, 4H); 2.42 (m, 6H); 3.91 (s, 2H); 3.98 (s, 3H); 4.04 (m, 2H); 4.20 (m, 1H); 4.89 (m, 1H); 6.91 (m, 1H); 7.29 (s, 1H); 7.37 (m, 2H); 7.39 (s, 1H); 7.63 (m, 1H); 8.13 (s, 1H); 8.68 (s, 1H).

Пример 402. Получаване на съединение 580 от Таблица 20

Реакция, аналогична на описаната в пример 381, но излизаща от N-(3-флуорофенил)-2-(2-амино-1,3-тиазол-5-ил)ацетамид (200 mg, 0.8 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (210 mg, 46%).

MS ES⁺: 568.5 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆): 2.38 (m, 6H); 2.70 (m, 4H); 3.89 (s, 2H); 3.96 (s, 3H); 4.02 (m, 2H); 4.19 (m, 1H); 4.98 (m, 1H); 6.89 (m, 1H); 7.27 (s, 1H); 7.32 (m, 2H); 7.37 (s, 1H); 7.61 (m, 1H); 8.10 (s, 1H); 8.66 (s, 1H).

Пример 403. Получаване на съединение 581 от Таблица 20

Реакция, аналогична на описаната в пример 381, но излизаща от N-(3-флуорофенил)-2-(2-амино-1,3-тиазол-5-ил)ацетамид (200 mg, 0.8 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (35 mg, 7 %).

MS ES⁺: 610.5 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆): 2.03 (s, 3H); 2.38 (m, 4H); 2.57 (m, 2H); 2.69 (m, 4H); 3.88 (s, 2H); 3.95 (s, 3H); 4.34 (m, 2H); 5.30 (m, 1H); 6.89 (m, 1H); 7.31 (s, 1H); 7.34 (m, 2H); 7.37 (s, 1H); 7.62 (m, 1H); 8.11 (s, 1H); 8.66 (s, 1H).

Пример 404. Получаване на съединение 582 от Таблица 20

Реакция, аналогична на описаната в пример 382, но излизаща от N-(3-флуорофенил)-2-(2-амино-1,3-тиазол-5-ил)ацетамид (200 mg, 0.8 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (196 mg, 43 %).

MS ES⁺: 567.5 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆): 1.30 (m, 2H); 1.47 (m, 2H); 1.61 (m, 2H); 1.73 (m, 3H); 2.62 (m, 1H); 2.71 (m, 1H); 3.0 (m, 1H); 3.89 (m, 1H); 3.97 (s, 3H); 4.07 (m, 1H); 4.13 (m, 1H); 5.03 (m, 1H); 6.90 (m, 1H); 7.25 (s, 1H); 7.35 (m, 2H); 7.37 (s, 1H); 7.62 (m, 1H); 8.10 (s, 1H); 8.66 (s, 1H).

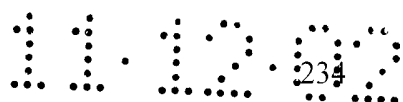
Пример 405. Получаване на съединение 583 от Таблица 21

4-((2-Амино-1,3-тиазол-5-ил)оцетна киселина)-6,7-диметокси-хиназолин (173 mg, 0.5 mmol) в N-метилпиролидон (2 ml) се привежда във взаимодействие при 50°C в продължение на 20 часа с 3,5-дифлуороанилин (98 mg, 0.75 mmol) в присъствието на O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурониев хексафлуорофосфат (285 mg, 0.75 mmol) и диизопропилетиламин (130 µl, 0.75 mmol). Сместа се охлажда, прибавя се диметиламин (2M MeOH, 2 ml) и полученият разтвор се разбърква в продължение на 15 часа при стайна температура, MeOH се изпарява и към сместа се прибавя вода (20 ml), утайката се възстановява, промива се с вода и се пречиства посредством хроматография върху силикагел, елуент CH₂Cl₂/MeOH 50/40/10, давайки съединението, посочено в заглавието (22 mg, 10 %).

¹HNMR (DMSO-d₆): 3.90 (s, 2H); 3.95 (s, 6H); 6.93 (t, 1H); 7.26 (s, 1H); 7.34 (d, 2H); 7.39 (s, 1H); 8.12 (s, 1H); 8.68 (s, 1H).

4-((2-Амино-1,3-тиазол-5-ил)оцетна киселина)-6,7-диметокси-хиназолин

4-(Метил(2-амино-1,3-тиазол-5-ил)ацетат)-6,7-диметокси-хиназолин (3.92 g, 10.9 mmol) в етанол 50 ml се третира с натриев хидроксид (2N, 27 ml, 54.5 mmol) в продължение на 45 минути. Разтворителят се изпарява, остатъкът се разтваря в CH₂Cl₂/MeOH, прибавя се триетиламин (3 екв.), твърдото вещество се отстранява чрез филтруване, филтратът се изпарява и се разпрашава с етанол, давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на твърдо вещество (1.88 g, 50 %).



^1H NMR (DMSO- d_6): 3.83 (s, 2H); 3.96 (s, 6H); 7.27 (s, 1H); 7.35 (s, 1H); 8.13 (s, 1H); 8.69 (s, 1H).

4-(Метил(2-амино-1,3-тиазол-5-ил)ацетат)-6,7-диметоксихиназолин

N' -(2-Циано-4,5-диметоксифенил)- N,N -диметилимидоформамид (3.5 g, 15 mmol) в оцетна киселина (35 ml) се привежда във взаимодействие в продължение на 4 часа при кипене с метилов (2-амино-1,3-тиазол-5-ил)ацетат (3.22 g, 18.7 mmol). Разтворителят се изпарява и остатъкът се пречиства посредством хроматография върху силикагел, елуент $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95/5, давайки съединението, посочено в заглавието (3.92 g, 73 %).

^1H NMR (DMSO- d_6): 3.69 (s, 3H); 3.95 (s, 2H); 3.96 (s, 6H); 7.27 (s, 1H); 7.38 (s, 1H); 8.12 (s, 1H); 8.69 (s, 1H).

Пример 406. Получаване на съединение 584 от Таблица 21

Реакция, аналогична на описаната в пример 405, но излизаща от 3-хлороанилин (80 μl , 0.75 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (81 mg, 26 %).

MS ES^+ : 456.4, 458.4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

^1H NMR (DMSO- d_6): 3.91 (s, 2H); 3.96 (s, 6H); 7.14 (d, 1H); 7.28 (s, 1H); 7.37 (t, 1H); 7.48 (d, 1H); 7.85 (m, 1H); 8.13 (s, 1H); 8.69 (s, 1H).

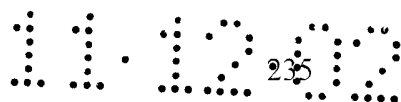
Пример 407. Получаване на съединение 585 от Таблица 21

Реакция, аналогична на описаната в пример 405, но излизаща от 3-хлоро-4-флуороанилин (110 mg, 0.75 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (93.7 mg, 40 %).

MS ES^+ : 474.4, 476.4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

^1H NMR : 3.90 (s, 2H); 3.97 (s, 3H); 7.28 (s, 1H); 7.40 (m, 1H); 7.40 (s, 1H); 7.50 (m, 1H); 7.96 (m, 1H); 8.14 (s, 1H); 8.70 (s, 1H).

Пример 408. Получаване на съединение 586 от Таблица 21



Реакция, аналогична на описаната в пример 405, но излизаща от 3,4-дифлуороанилин (75 mg, 0.75 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (130 mg, 60 %).

MS ES⁺: 458.5 (M+H)⁺

¹HNMR : 3.89 (s, 2H); 3.97 (s, 6H); 7.28 (s, 1H); 7.33 (m, 1H); 7.40 (s, 1H); 7.41 (m, 1H) ; 7.82 (m, 1H); 8.14 (s, 1H); 8.69 (s, 1H).

Пример 409. Получаване на съединение 587 от Таблица 22

4-((2-Амино-1,3-тиазол-5-ил)(хидроксид)оцетна киселина)-6-метокси-7-(3-морфолинопропокси)хиназолин (143 mg, 0.3 mmol) в диметилформаид (4 ml) се привежда във взаимодействие с анилин (36 mg, 0.39 mmol), 1-(3-диметиламинопропил)-3-етилкарбодиимид хидрохлорид (63 mg, 0.33 mmol), 2-хидроксипиридин N-оксид (33 mg, 0.3 mmol) и диизопропилетиламин (36 mg, 0.3 mmol) в продължение на 1 час при 90°C. Сместа се охлажда, разрежда се с CH₂Cl₂ (8 ml) и се пречиства посредством хроматография върху силикагел, елуент CH₂Cl₂/MeOH 90/10 до 85/15. Смесените фракции, съдържащи продукта, се изпаряват, остатъкът се разтваря в MeOH, прибавя се вода и утайката се възстановява, разтваря се в MeOH/CH₂Cl₂, изсушава се и се концентрира, давайки съединението, посочено в заглавието (145 mg, 88 %).

MS ES⁺: 551.6 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.31 (t, 2H); 3.15 (t, 2H); 3.34 (t, 2H); 3.55 (d, 2H); 3.71 (t, 2H); 3.98 (s, 3H); 4.03 (d, 2H); 4.31 (t, 2H); 5.47 (s, 1H); 7.11 (t, 1H); 7.31 (s, 1H); 7.33 (t, 2H); 7.70 (s, 1H); 7.73 (d, 2H); 7.92 (s, 1H); 9.12 (s, 1H).

4-(2-Амино-1,3-тиазол-5-ил)-6-метокси-7-(3-морфолинопропокси)-хиназолин

N'-(2-Циано-4-метокси-5-(3-морфолинопропокси)фенил)-N,N-

диметилимидоформаид (692 mg, 2 mmol) се привежда във взаимодействие в продължение на 4 часа при кипене с амино-1,3-тиазол (240 mg, 2.4 mmol) в оцетна киселина (6.9 ml). Сместа се концентрира, остатъкът се разтваря в AcOEt, промива се с воден разтвор на натриев бикарбонат, органичната фаза се изсушава, концентрира се и оставащото масло се разпрашава в етер, давайки твърдо вещество (560 mg, 70 %).

MS ES⁺: 402.6 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.29 (t, 2H); 3.16 (t, 2H); 3.36 (t, 2H); 3.56 (d, 2H); 3.69 (t, 2H); 3.99 (s, 3H); 4.04 (d, 2H); 4.31 (t, 2H); 7.32 (s, 1H); 7.47 (d, 1H); 7.75 (d, 1H); 7.95 (s, 1H); 9.11 (s, 1H).

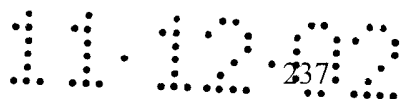
~~4-((2-Амино-1,3-тиазол-5-ил)(хидрокси)оцетна киселина)-6-метокси-7-(3-морфолинопропокси)хиназолин~~

4-(2-Амино-1,3-тиазол-5-ил)-6-метокси-7-(3-морфолинопропокси)хиназолин (1.6 g, 4 mmol) във вода (16 ml) и MeOH (16 ml), се привежда във взаимодействие с глиоксалова киселина (740 mg, 8 mmol) при pH 11.5 (NaOH 6N) и 45-50°C в продължение на 6 часа. Метанолът се изпарява и pH на водната фаза се настройва на 3 (HCl 6N), разтворът се излива върху колона със силна катионообменна смола (isolute®), промива се с вода (120 ml) и с метанол (120 ml) и се елуира с CH₂Cl₂/MeOH, NH₃ (3N) 1/1 200 ml, давайки съединението, посочено в заглавието (1.58 g, 83 %).

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.31 (t, 2H); 3.15 (t, 2H); 3.35 (t, 2H); 3.54 (d, 2H); 3.68 (t, 2H); 3.98 (s, 3H); 4.03 (d, 2H); 4.30 (t, 2H); 5.38 (s, 1H); 7.32 (s, 1H); 7.68 (s, 1H); 7.91 (s, 1H); 9.12 (s, 1H).

Пример 410. Получаване на съединение 588 от Таблица 22

Реакция, аналогична на описаната в пример 409, но излизаща от 3,4-дифлуороанилин (34 mg, 0.26 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (30 mg, 26 %).



MS ES⁺: 587.5 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.31 (t, 2H); 3.16 (t, 2H); 3.35 (t, 2H); 3.54 (d, 2H); 3.69 (t, 2H); 3.98 (s, 3H); 4.04 (d, 2H); 4.30 (t, 2H); 5.48 (s, 1H); 7.32 (s, 1H); 7.40 (q, 1H); 7.57 (m, 1H); 7.70 (s, 1H); 7.92 (m, 2H); 9.12 (s, 1H).

Пример 411. Получаване на съединение 589 от Таблица 22

N'-(2-Циано-4-метокси-5-(3-N-метилпиперазинилпропокси)-4-метоксифенил)-N,N-диметилимидоформаид (144 mg, 0.4 mmol) се привежда във взаимодействие в продължение на 40 минути при кипене с N-(3,4-дифлуорофенил)-2-(2-амино-1,3-тиазол-5-ил)-2-хидроксиацетамид (137 mg, 0.4 mmol) в оцетна киселина (350 µl). Разтворителят се отстранява и остатъкът се пречиства посредством хроматография върху силикагел, елуент CH₂Cl₂/MeOH/Et₃N, 90:1:1, давайки съединението, посочено в заглавието (180 mg, 37 %).

MS ES⁺: 600.5 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.30 (t, 2H); 2.94 (s, 3H); 3.1-4.1 (m, 8H); 3.44 (t, 2H); 3.99 (s, 3H); 4.30 (t, 2H); 5.48 (s, 1H); 7.32 (s, 1H); 7.40 (q, 1H); 7.57 (m, 1H); 7.70 (s, 1H); 7.92 (m, 2H); 9.12 (s, 1H).

Метил-(2-трет-бутоксикарбониламино-1,3-тиазол-5-ил)ацетат

Метил-(2-амино-1,3-тиазол-5-ил)ацетат (4.3 g, 25 mmol) се привежда във взаимодействие с чист ди-трет-бутилдикарбонат (10.9 g, 50 mmol) при 100°C в продължение на 2 часа. Студената смес се разпръсква в етер, давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на твърдо вещество (4.3 g, 63 %).

¹HNMR (DMSO-d₆): 1.48 (s, 9H); 3.66 (s, 3H); 3.86 (s, 2H); 7.17 (s, 1H).

Метил-(2-трет-бутоксикарбониламино-1,3-тиазол-5-ил)(оксо)ацетат

Метил-(2-трет-бутоксикарбониламино-1,3-тиазол-5-ил)ацетат (4.08 g, 15 mmol) в диоксан (60 ml) се привежда във взаимодействие със селенов диоксид (4 g, 36 mmol) при кипене в продължение на 45

минути. Сместа се охлажда, прибавя се $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 8/2 (150 ml), нерастворимото вещество се филтрува, органичната фаза се измива с наситен разтвор на натриев бикарбонат и се екстрахира с CH_2Cl_2 , изсушава се и се пречиства чрез хроматография върху диалуминиев триоксид, елуент $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9/1, давайки съединението, посочено в заглавието (1 g, 23 %).

$^1\text{HNMR}$ (DMSO-d_6): 1.57 (s, 9H); 3.94 (s, 3H); 8.48 (s, 1H).

(2-трет-Бутоксикарбониламино-1,3-тиазол-5-ил)(оксо)оцетна киселина

Метил-(2-трет-бутоксикарбониламино-1,3-тиазол-5-ил)(оксо)ацетат (1.14 g, 4 mmol) в етанол (10 ml) се третира с натриев хидроксид (2N, 4 ml, 8 mmol) в продължение на 3 минути при стайна температура. Етанолът се отстранява, а водният разтвор се подкислява (pH 3). Твърдото вещество се възстановява и се изсушава, давайки съединението, посочено в заглавието (900 mg, 82 %).

$^1\text{HNMR}$ (DMSO-d_6): 1.53 (s, 9H); 8.41 (s, 1H).

N-(3,4-Дифлуорофенил)-2-(2-трет-бутоксикарбониламино-1,3-тиазол-5-ил)(оксо)ацетамид

2-трет-Бутоксикарбониламино-1,3-тиазол-5-ил)(оксо)оцетна киселина (136 mg, 0.5 mmol) в диметилформаид (2 ml) се привежда във взаимодействие в продължение на 15 минути с 3,4-дифлуороанилин (77 mg, 0.6 mmol) в присъствието на O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуриониев хексафлуорофосфат (203 mg, 0.55 mmol) и диизопропилетиламин (77 mg, 0.6 mmol). Сместа се разрежда с вода, твърдото вещество се филтрува, промива се с вода и се изсушава, давайки съединението, посочено в заглавието (162 mg, 84 %).

$^1\text{HNMR}$ (DMSO-d_6): 1.53 (s, 9H); 7.48 (q, 1H); 7.68 (m, 1H); 7.98 (m, 1H); 8.61 (s, 1H).

N-(3,4-Дифлуорофенил)-2-(2-трет-бутоксикарбониламино-1,3-тиазол-5-ил)-2-хидроксиацетамид

N-(3,4-Дифлуорофенил)-2-(2-трет-бутоксикарбониламино-1,3-тиазол-5-ил)(оксо) ацетамид (938 mg, 2.4 mmol) в тетраhydroфуран (50 ml) и MeOH (10 ml) се третира с натриев борохидрид (93 mg, 2.4 mmol) в продължение на 30 минути. Сместа се изпарява, остатъкът се разтваря в етанол (3 ml), прибавя се вода (25 ml) и pH се настройва на 6, прибавя се още вода и твърдото вещество се възстановява, изсушава се и се прекристализира в етер/петролев етер, давайки съединението, посочено в заглавието (850 mg, 90 %).

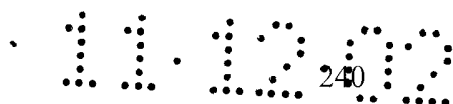
¹HNMR (DMSO-d₆): 1.48 (s, 9H); 5.34 (d, 1H); 6.78 (d, 1H); 7.33 (s, 1H); 7.40 (s, 1H); 7.56 (m, 1H); 7.90 (m, 1H).

N-(3,4-Дифлуорофенил)-2-(2-трет-бутоксикарбониламино-1,3-тиазол-5-ил)-2-хидроксиацетамид (847 mg, 2.2 mmol) в CH₂Cl₂ (12 ml) и трифлуорооцетна киселина (4 ml) се разбърква при стайна температура в продължение на 3 часа. Разтворителят се изпарява, остатъкът разтваря в MeOH/H₂O, pH се настройва на 7 и сместа се екстрахира с етилацетат. Органичният слой се изсушава и се изпарява, остатъкът се разпрашава в етер и твърдото вещество се филтрува, давайки съединението, посочено в заглавието (515 mg, 82 %).

¹HNMR (DMSO-d₆): 5.17 (d, 1H); 6.51 (d, 1H); 6.91 (m, 3H); 7.39 (s, 1H); 7.52 (m, 1H); 7.87 (m, 1H).

Пример 412. Получаване на съединение 590 от Таблица 22

N'-(2-Циано-4-метокси-5-(3-пиперидинилпропокси)-4-метоксифенил)-N,N-диметилимидоформаид (100 mg, 0.29 mmol) се привежда във взаимодействие в продължение на 40 минути при 105°C с N-(3-флуорофенил)-2-(2-амино-1,3-тиазол-5-ил)-2-хидроксиацетамид (82 mg, 0.3 mmol) в оцетна киселина (260 mg). Сместа се изпарява и се



пречиства посредством хроматография върху силикагел, елуент $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (3N NH_3) 9/1, давайки съединението, посочено в заглавието (42 mg, 26 %).

MS ES^+ : 567.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 1.4 (m, 2H); 1.51 (m, 4H); 1.95 (t, 2H); 2.40 (m, 6H); 3.95 (s, 3H); 4.19 (t, 2H); 5.41 (d, 1H); 6.78 (d, 1H); 6.91 (m, 1H); 7.25 (s, 1H); 7.35 (q, 1H); 7.50 (s, 1H); 7.55 (d, 1H); 7.71 (m, 1H); 8.10 (s, 1H); 8.68 (s, 1H).

N'-(2-Циано-4-метокси-5-(3-пиперидинилпропокси)-4-метоксифенил)-N,N-диметилимидоформаид

N'-(2-Циано-4-метокси-5-(3-хлоропропокси)-4-метоксифенил)-N,N-диметилимидоформаид (3 g, 10 mmol) в ацетонитрил (50 ml) се привежда във взаимодействие при 75°C под аргон в продължение на 3 часа с пиперидин (10 ml, 100 mmol) в присъствието на KJ (300 mg, 1.8 mmol) и K_2CO_3 (2.1 g, 0.015 mmol). Разтворителят се изпарява и остатъкът се пречиства посредством хроматография върху силикагел, елуент $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 3N NH_3 95/5, давайки съединението, посочено в заглавието (3.48 g, 100 %).

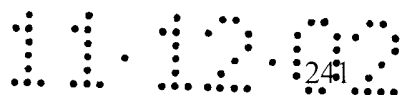
MS ES^+ : 345.6 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 1.4 (m, 2H); 1.50 (m, 4H); 1.88 (m, 2H); 2.35 (m, 6H); 2.95 (s, 3H); 3.05 (s, 3H); 3.72 (s, 3H); 4.05 (t, 2H); 6.72 (s, 1H); 7.07 (s, 1H); 7.89 (s, 1H).

N-(3-Флуорофенил)-2-(2-амино-1,3-тиазол-5-ил)-2-хидроксиацетамид

Реакция, аналогична на описаната в пример 411, но излизаща от N-(3-флуоробензил)-2-(2-трет-бутоксикарбониламино-1,3-тиазол-5-ил)-2-хидроксиацетамид (2.55 g, 0.69 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (1.37 g, 75 %).

MS ES^+ : 268.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺



^1H NMR (DMSO- d_6): 5.16 (d, 1H); 6.45 (d, 1H); 6.90 (m, 4H); 7.34 (q, 1H); 7.49 (d, 1H); 7.70 (m, 1H).

N-(3-Флуорофенил)-2-(2-трет-бутоксикарбониламино-1,3-тиазол-5-ил)-2-хидроксиацетамид

Реакция, аналогична на описаната в пример 411, но излизаща от N-(3-флуорофенил)-2-(2-трет-бутоксикарбониламино-1,3-тиазол-5-ил)-(оксо)ацетамид (2.92 g, 8 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (2.59 g, 88 %).

^1H NMR (DMSO- d_6): 1.48 (s, 9H); 5.34 (d, 1H); 6.74 (d, 1H); 6.90 (m, 1H); 7.33 (m, 2H); 7.54 (d, 1H); 7.70 (m, 1H).

N-(3-Флуорофенил)-2-(2-трет-бутоксикарбониламино-1,3-тиазол-5-ил)(оксо)ацетамид

Реакция, аналогична на описаната в пример 411, но излизаща от 3-флуороанилин (1.6 g, 14.4 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (4.06 g, 93 %).

^1H NMR (DMSO- d_6): 1.54 (s, 9H); 7.01 (m, 1H); 7.42 (m, 1H); 7.69 (m, 1H); 7.80 (m, 1H); 8.6 (s, 1H).

Пример 413. Получаване на съединение 591 от Таблица 22

Реакция, аналогична на описаната в пример 412, но излизаща от N-(3-хлорофенил)-2-(2-амино-1,3-тиазол-5-ил)-2-хидроксиацетамид (99 mg, 0.35 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (47 mg, 23 %).

MS ES⁺: 583.4 (M+H)⁺

^1H NMR (DMSO- d_6): 1.38 (m, 2H); 1.51 (m, 4H); 1.95 (m, 2H); 2.38 (m, 6H); 3.95 (s, 3H); 4.19 (t, 2H); 5.40 (d, 1H); 6.79 (d, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.24 (s, 1H); 7.35 (t, 1H); 7.50 (s, 1H); 7.67 (d, 1H); 7.95 (s, 1H); 8.10 (s, 1H); 8.68 (s, 1H).

N-(3-Хлорофенил)-2-(2-амино-1,3-тиазол-5-ил)-2-хидроксиацетамид

Реакция, аналогична на описаната в пример 412, но излизаща от N-(3-хлорофенил)-2-(2-трет-бутоксикарбониламино-1,3-тиазол-5-ил)-2-хидроксиацетамид (2.13 g, 5.5 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (1.02 g, 65 %).

¹HNMR (DMSO-d₆): 5.15 (d, 1H); 6.45 (d, 1H); 6.90 (m, 3H); 7.12 (dd, 1H); 7.33 (t, 1H); 7.62 (d, 1H); 7.89 (m, 1H).

N-(3-Хлорофенил)-2-(2-трет-бутоксикарбониламино-1,3-тиазол-5-ил)-2-хидроксиацетамид

Реакция, аналогична на описаната в пример 412, но излизаща от N-(3-хлорофенил)-2-(2-трет-бутоксикарбониламино-1,3-тиазол-5-ил)-(оксо)ацетамид (2.5 g, 6.5 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (2.23 g, 89 %).

¹HNMR (DMSO-d₆): 1.48 (s, 9H); 5.34 (d, 1H); 6.74 (d, 1H); 7.14 (m, 1H); 7.34 (m, 2H); 7.65 (m, 1H); 7.92 (m, 1H).

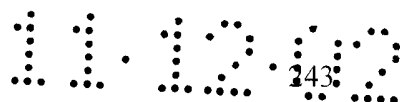
N-(3-Хлорофенил)-2-(2-трет-бутоксикарбониламино-1,3-тиазол-5-ил)-(оксо)ацетамид

Реакция, аналогична на описаната в пример 412, но излизаща от 3-хлороанилин (1.84 g, 14 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (3.6 g, 79 %).

¹HNMR (DMSO-d₆): 1.54 (s, 9H); 7.24 (d, 1H); 7.43 (t, 1H); 7.79 (d, 1H); 8.03 (s, 1H); 8.61 (s, 1H).

Пример 414. Получаване на съединение 592 от Таблица 22

N'-(2-(Циано-4-метокси-5-(N-метил-3-пиперазинилпропокси-фенил)-N,N-диметилимидоформаид (140 mg, 0.39 mmol) в оцетна киселина (0.5 ml) се загрява в продължение на 16 часа при 110°C в присъствието на N-(3,4-дифлуорофенил)-2-(2-амино-1,3-тиазол-5-ил)-2-(хидроксиимино)ацетамид (116 mg, 0.39 mmol). Сместа се концентрира и се пречиства посредством хроматография върху силикагел, елуент CH₂Cl₂/MeOH, HN₃ 3N 95/5 до 90/10, давайки



съединението, посочено в заглавието (23 mg, 10 %).

MS ES⁺: 613.5 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆): 2.0 (m, 2H); 2.22 (s, 3H); 2.47 (m, 10H); 4.0 (s, 3H); 4.22 (t, 2H); 7.29 (m, 1H); 7.47 (m, 1H); 7.57 (m, 1H); 7.97 (m, 1H); 8.2 (s, 1H); 8.38 (s, 1H); 8.80 (s, 1H).

N-(3,4-Дифлуорофенил)-2-(2-амино-1,3-тиазол-5-ил)-2-(хидроксиимино)ацетамид

N-(3,4-Дифлуорофенил)-2-(2-трет-бутоксикарбонил-амино-1,3-тиазол-5-ил)-2-(хидроксиимино)ацетамид (600 mg, 1.5 mmol) в CH₂Cl₂ (12 ml) и трифлуорооцетна киселина (4 ml) се разбърква при стайна температура в продължение на 2 часа. Сместа се изпарява, разтваря се в метанол, рН се настройва на 6 с натриев бикарбонат, прибавя се вода, утайката се отделя и се изсушава, давайки съединението, посочено в заглавието (388 mg, 86 %).

MS ES⁺ : 299.4 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆) смес от изомери 7.05, 7.8 (2s, 1H); 7.43 (m, 4H); 7.88 (m, 1H).

N-(3,4-Дифлуорофенил)-2-(2-трет-бутоксикарбонил-амино-1,3-тиазол-5-ил)-2-(хидроксиимино)ацетамид

N-(3,4-Дифлуорофенил)-2-(2-трет-бутоксикарбонил-амино-1,3-тиазол-5-ил)(оксо)ацетамид (100 mg, 0.26 mmol) в пиридин (8 ml) се привежда във взаимодействие с хидроксиламин хидрохлорид (27 mg, 0.39 mmol) в продължение на 15 часа при 70°C. Разтворителят се изпарява, към остатъка се прибавя вода, твърдото вещество се филтрува, промива се с вода и се изсушава, давайки съединението, посочено в заглавието (84 mg, 81 %).

¹HNMR (DMSO-d₆) смес от изомери 7.41, 8.18 (2s, 1H); 7.50 (m, 2H); 7.90 (m, 1H).

Пример 415. Получаване на съединение 593 от Таблица 23

5-((6-Метокси-7-(3-морфолинопропокси)хиназолин-4-ил)-амино)тиофен-2-карбоксилна киселина (80 mg, 0.18 mmol) в диметилформамид (2 ml) се привежда във взаимодействие в продължение на 6 часа при 50°C с 2-аминопиридин (17 mg, 0.18 mmol) в присъствието на О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуриониев хексафлуорофосфат (70 mg, 0.18 mmol) и диизопропилетиламин (80 µl, 0.46 mmol). Прибавя се наситен разтвор на натриев бикарбонат (2 ml) и сместа се разбърква в продължение на 0.5 часа. Твърдото вещество се възстановява чрез филтруване, промива се с вода и се изсушава, давайки съединението, посочено в заглавието (15 mg, 16%).

MS ES⁺: 521 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TEA): 2.31 (m, 2H); 3.16 (t, 2H); 3.36 (t, 2H); 3.55 (d, 2H); 3.69 (t, 2H); 4.03 (d, 2H); 4.05 (s, 3H); 4.32 (t, 2H); 7.43 (m, 2H); 7.53 (t, 1H); 7.94 (d, 1H); 8.21 (m, 2H); 8.35 (t, 1H); 8.49 (d, 1H); 9.30 (s, 1H).

Пример 416. Получаване на съединение 594 от Таблица 23

Реакция, аналогична на описаната в пример 415, но излизаща от 4-метиланилин (19 mg, 0.18 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (69 mg, 72 %).

MS ES⁺: 535 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.34 (s, 3H); 2.40 (t, 2H); 3.11 (t, 2H); 3.38 (t, 2H); 3.60 (d, 2H); 3.90 (t, 2H); 4.03 (d, 2H); 4.05 (s, 3H); 4.35 (t, 2H); 7.15 (d, 2H); 7.27 (d, 1H); 7.52 (s, 1H); 7.62 (d, 2H); 7.85 (d, 1H); 8.15 (s, 1H); 8.87 (s, 1H).

Пример 417. Получаване на съединение 595 от Таблица 23

Реакция, аналогична на описаната в пример 415, но излизаща от 2-метиланилин (19 mg, 0.18 mmol), дава съединението, посочено в

заглавието (28 mg, 29 %).

MS ES⁺: 535 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.28 (s, 3H); 2.32 (t, 2H); 3.18 (t, 2H); 3.37 (t, 2H); 3.56 (d, 2H); 3.70 (t, 2H); 4.05 (d, 2H); 4.07 (s, 3H); 7.30 (m, 4H); 7.35 (d, 1H); 7.41 (s, 1H); 7.96 (d, 1H); 8.22 (s, 1H); 9.26 (s, 1H).

Пример 418. Получаване на съединение 596 от Таблица 23

Реакция, аналогична на описаната в пример 415, но излизаща от 3-метоксианилин (22 mg, 0.18 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (14 mg, 14 %).

MS ES⁺: 550.6 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.32 (t, 2H); 3.17 (t, 2H); 3.37 (t, 2H); 3.57 (d, 2H); 3.70 (t, 2H); 3.78 (s, 3H); 4.04 (d, 2H); 4.06 (s, 3H); 4.33 (t, 2H); 6.7 (d, 1H); 7.28 (s, 1H); 7.35 (s, 1H); 7.36 (d, 1H); 7.41 (s, 1H); 7.45 (s, 1H); 8.01 (d, 1H); 8.22 (s, 1H); 9.27 (s, 1H).

Пример 419. Получаване на съединение 597 от Таблица 23

Реакция, аналогична на описаната в пример 415, но излизаща от 2-хидроксиметиланилин (22 mg, 0.18 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (7 mg, 7 %).

MS ES⁺: 550.6 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.31 (m, 2H); 3.18 (t, 2H); 3.36 (t, 2H); 3.56 (d, 2H); 3.69 (t, 2H); 4.06 (m, 5H); 4.32 (t, 2H); 4.65 (s, 2H); 7.22 (t, 1H); 7.32 (t, 1H); 7.37 (d, 1H); 7.40 (s, 1H); 7.46 (d, 1H); 7.72 (d, 1H); 7.81 (d, 1H); 8.22 (s, 1H); 9.27 (s, 1H).

Пример 420. Получаване на съединение 598 от Таблица 23

Реакция, аналогична на описаната в пример 415, но излизаща от 3-нитроанилин (25 mg, 0.18 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (6 mg, 6 %).

MS ES⁺: 565.6 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.32 (t, 2H); 3.18 (t, 2H); 3.38 (t, 2H); 3.58 (d, 2H); 3.70 (t, 2H); 4.05 (d, 2H); 4.07 (s, 3H); 4.33 (t, 2H); 7.39 (d, 1H); 7.42 (s, 1H); 7.68 (t, 1H); 7.98 (d, 1H); 8.08 (d, 1H); 8.20 (m, 1H); 8.23 (s, 1H); 8.77 (s, 1H); 9.3 (s, 1H).

Пример 421. Получаване на съединение 599 от Таблица 23

Реакция, аналогична на описаната в пример 415, но излизаща от 4-трифлуорометиланилин (29 mg, 0.18 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (8 mg, 8 %).

MS ES⁺: 588.6 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.33 (m, 2H); 3.19 (t, 2H); 3.41 (t, 2H); 3.61 (d, 2H); 3.75 (t, 2H); 4.05 (d, 2H); 4.08 (s, 1H); 4.37 (t, 2H); 7.39 (d, 1H); 7.43 (s, 1H); 7.72 (d, 2H); 8.03 (d, 2H); 8.10 (d, 1H); 8.23 (s, 1H); 9.29 (s, 1H).

Пример 422. Получаване на съединение 600 от Таблица 23

Реакция, аналогична на описаната в пример 415, но излизаща от 3-хлороанилин (23 mg, 0.18 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (21 mg, 21 %).

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.32 (m, 2H); 3.19 (t, 2H); 3.37 (t, 2H); 3.57 (d, 2H); 3.70 (t, 2H); 4.03 (d, 2H); 4.07 (s, 3H); 4.34 (t, 2H); 7.17 (d, 1H); 7.37 (t, 1H); 7.40 (m, 2H); 7.70 (d, 1H); 7.95 (m, 1H); 8.02 (d, 1H); 8.22 (s, 1H); 9.29 (s, 1H).

Пример 423. Получаване на съединение 601 от Таблица 23

Реакция, аналогична на описаната в пример 415, но излизаща от 2-метоксианилин (22 mg, 0.18 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (32 mg, 32 %).

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.35 (t, 2H); 3.18 (t, 2H); 3.37 (t, 2H); 3.56 (d, 2H); 3.70 (t, 2H); 3.87 (s, 3H); 4.05 (d, 2H); 4.06 (s, 3H); 4.34 (t, 2H); 6.99 (t, 1H); 7.11 (d, 1H); 7.20 (s, 1H); 7.33 (d, 1H); 7.40 (s, 1H); 7.73



(dd, 1H); 7.97 (d, 1H); 8.22 (s, 1H); 9.27 (s, 1H).

Пример 424. Получаване на съединение 602 от Таблица 23

Реакция, аналогична на описаната в пример 415, но излизаща от 3-(2-хидроксиетил)анилин (25 mg, 0.18 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (27 mg, 26 %).

MS ES⁺: 564.7 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 1.37 (d, 3H); 2.32 (t, 2H); 3.19 (t, 2H); 3.38 (t, 2H); 3.58 (d, 2H); 3.62 (t, 2H); 4.06 (d, 2H); 4.08 (s, 3H); 4.36 (t, 2H); 4.76 (q, 1H); 7.08 (d, 1H); 7.29 (t, 1H); 7.35 (d, 1H); 7.42 (s, 1H); 7.70 (d, 1H); 7.76 (s, 1H); 8.05 (d, 1H); 8.23 (s, 1H); 9.28 (s, 1H).

Пример 425. Получаване на съединение 603 от Таблица 23

Реакция, аналогична на описаната в пример 415, но излизаща от 3-флуоро-4-метоксианилин (25 mg, 0.18 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (14 mg, 14 %).

MS ES⁺: 568.6 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.32 (t, 2H); 3.19 (t, 2H); 3.38 (t, 2H); 3.57 (d, 2H); 3.72 (t, 2H); 3.85 (s, 3H); 4.04 (d, 2H); 4.07 (s, 3H); 4.35 (t, 2H); 7.17 (t, 1H); 7.36 (d, 1H); 7.42 (s, 1H); 7.47 (dd, 1H); 7.73 (dd, 1H); 7.98 (d, 1H); 8.24 (s, 1H); 9.27 (s, 1H).

Пример 426. Получаване на съединение 604 от Таблица 23

Реакция, аналогична на описаната в пример 415, но излизаща от 2-метил-4-флуороанилин (23 mg, 0.18 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (27 mg, 27 %).

MS ES⁺: 552.6 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.28 (s, 3H); 2.31 (t, 2H); 3.18 (t, 2H); 3.38 (t, 2H); 3.57 (d, 2H); 3.71 (t, 2H); 4.05 (d, 2H); 4.07 (s, 3H); 7.07 (dt, 1H); 7.15 (dd, 1H); 7.35 (d, 1H); 7.36 (m, 1H); 7.41 (s, 1H); 7.95 (d, 1H); 8.23 (s, 1H); 9.26 (s, 1H).

Пример 427. Получаване на съединение 605 от Таблица 23

Реакция, аналогична на описаната в пример 415, но излизаща от 2-флуоро-5-метиланилин (23 mg, 0.18 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (9 mg, 9 %).

MS ES⁺: 552.6 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.33 (m, 5H); 3.19 (t, 2H); 3.38 (t, 2H); 3.56 (d, 2H); 3.71 (t, 2H); 4.04 (d, 2H); 4.07 (s, 3H); 4.35 (t, 2H); 7.09 (m, 1H); 7.18 (m, 1H); 7.35 (d, 1H); 7.40 (s, 1H); 7.41 (m, 1H); 8.0 (d, 1H); 8.23 (s, 1H); 9.27 (s, 1H).

Пример 428. Получаване на съединение 606 от Таблица 23

Реакция, аналогична на описаната в пример 415, но излизаща от 3-цианоанилин (21 mg, 0.18 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (9 mg, 9 %).

MS ES⁺: 545.6 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.33 (t, 2H); 3.21 (t, 2H); 3.39 (t, 2H); 3.60 (d, 2H); 3.72 (t, 2H); 4.07 (d, 2H); 4.10 (s, 3H); 4.37 (t, 2H); 7.40 (d, 1H); 7.44 (s, 1H); 7.62 (s, 1H); 7.63 (m, 1H); 8.06 (m, 1H); 8.06 (d, 1H); 8.26 (s, 1H); 8.30 (s, 1H); 9.32 (s, 1H).

Пример 429. Получаване на съединение 607 от Таблица 23

Реакция, аналогична на описаната в пример 415, но излизаща от изоамиламин (16 mg, 0.18 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (15 mg, 17 %).

MS ES⁺ : 514.7 (M+H)⁺

¹HNMR (CDCl₃): 0.96 (d, 6H); 1.77 (m, 5H); 2.11 (m, 2H); 2.5 (m, 4H); 2.56 (t, 2H); 3.73 (m, 4H); 4.03 (s, 3H); 4.22 (t, 2H); 6.05 (t, 1H); 6.88 (d, 1H); 7.24 (s, 1H); 7.39 (d, 1H); 7.58 (s, 1H); 8.70 (s, 1H).

Пример 430. Получаване на съединение 608 от Таблица 23

Реакция, аналогична на описаната в пример 415, но излизаща

от 2-хлороанилин (23 mg, 0.18 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (5 mg, 5 %).

MS ES⁺: 554.5, 556.5 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.32 (t, 2H); 3.19 (t, 2H); 3.39 (t, 2H); 3.57 (d, 2H); 3.70 (t, 2H); 4.04 (d, 2H); 4.07 (s, 3H); 4.34 (t, 2H); 7.32 (t, 1H); 7.36 (d, 1H); 7.41 (s, 1H); 7.41 (t, 1H); 7.57 (d, 1H); 7.63 (d, 1H); 8.0 (d, 1H); 8.23 (s, 1H); 9.27 (s, 1H).

Пример 431. Получаване на съединение 609 от Таблица 24

Реакция, аналогична на описаната в пример 415, но излизаща от 5-((6-метокси-7-(3-морфолинопропокси)хиназолин-4-ил)амино)-тиофен-3-карбоксилна киселина (80 mg, 0.18 mmol) и анилин (20 µl, 0.22 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (28 mg, 30 %).

MS ES⁺: 520 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.32 (t, 2H); 3.18 (t, 2H); 3.38 (t, 2H); 3.56 (d, 2H); 3.71 (t, 2H); 4.05 (d, 2H); 4.06 (s, 3H); 4.34 (t, 2H); 7.12 (t, 1H); 7.37 (t, 2H); 7.40 (s, 1H); 7.76 (d, 1H); 7.79 (d, 2H); 8.18 (s, 1H); 8.21 (d, 1H); 9.17 (s, 1H).

5-((6-Метокси-7-(3-морфолинопропокси)хиназолин-4-ил)амино)-тиофен-3-карбоксилна киселина

Етил-5-((6-метокси-7-(3-морфолинопропокси)хиназолин-4-ил)аминотиофен-3-карбоксилат (1.05 g, 2.2 mmol) в метанол (10 ml) се третира с натриев хидроксид (2N, 10 ml) при 75°C в продължение на 1.5 часа. Метанолът се изпарява, прибавя се HCl (2N) (pH 3) твърдото вещество се филтрува, разтваря се отново в CH₂Cl₂/MeOH 1/1, прибавя се диизопропилетиламин (1.5 ml, 8.8 mmol), твърдото вещество се отстранява чрез филтруване, филтратът се концентрира и остатъкът се разтваря в етанол, при което се получава съединението от заглавието под формата на твърдо вещество (0.7 g, 71 %).

MS ES⁺: 445 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, TFA): 2.36 (t, 2H); 3.17 (t, 2H); 3.36 (t, 2H); 3.56 (d, 2H); 3.79 (t, 2H); 4.03 (d, 2H); 4.08 (s, 3H); 4.35 (t, 2H); 7.45 (s, 1H); 7.81 (s, 1H); 8.03 (s, 1H); 8.50 (s, 1H); 9.15 (s, 1H).

Етил-5-((6-метокси-7-(3-морфолинопропокси)хиназолин-4-ил)-аминотиофен-3-карбоксилат

4-Хлоро-6-метокси-7-(3-морфолинопропокси)хиназолин (1 g, 3 mmol) в изопропанол (25 ml) и изопропанол/HCl (0.5 ml) се привежда във взаимодействие с етилов 5-аминотиофен-3-карбоксилат (0.6 g, 3.3 mmol) в продължение на 1 час при 110°C. Сместа се охлажда, разрежда се с EtOAc и се филтрува, давайки съединението, посочено в заглавието (1.58 g, 99 %).

MS ES⁺: 473 (M+H)⁺

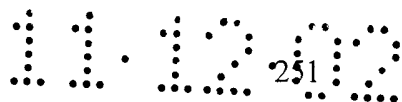
¹H NMR (DMSO-d₆, TFA): 1.33 (t, 3H); 2.33 (t, 2H); 3.17 (t, 2H); 3.35 (t, 2H); 3.54 (d, 2H); 3.75 (t, 2H); 4.03 (d, 2H); 4.06 (s, 3H); 4.30 (q, 2H); 4.33 (t, 2H); 7.42 (s, 1H); 7.73 (s, 1H); 8.09 (s, 1H); 8.35 (s, 1H); 9.15 (s, 1H).

Пример 432. Получаване на съединение 610 от Таблица 24

Реакция, аналогична на описаната в пример 431, но излизаща от 4-флуороанилин (24 mg, 0.18 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (20 mg, 22 %).

MS ES⁺: 538.5 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, TFA): 2.32 (t, 2H); 3.20 (t, 2H); 3.40 (t, 2H); 3.60 (d, 2H); 3.72 (t, 2H); 4.04 (d, 2H); 4.07 (s, 3H); 4.34 (t, 2H); 7.9 (s, 1H); 7.20 (m, 2H); 7.41 (s, 2H); 7.76 (d, 2H); 7.82 (m, 1H); 8.19 (s, 1H); 8.21 (d, 1H); 9.17 (s, 1H).



Пример 433. Получаване на съединение 611 от Таблица 24

Реакция, аналогична на описаната в пример 431, но излизаща от 3-хидроксианилин (24 mg, 0.18 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (15 mg, 17 %).

MS ES⁺: 536.6 (M+H)⁺

Пример 434. Получаване на съединение 612 от Таблица 24

Реакция, аналогична на описаната в пример 431, но излизаща от 3-(метилтио)анилин (30 mg, 0.18 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (23 mg, 24 %).

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.31 (t, 2H); 3.17 (t, 2H); 3.36 (t, 2H); 3.56 (d, 2H); 3.69 (t, 2H); 4.04 (m, 5H); 4.33 (t, 2H); 7.24 (t, 1H); 7.32 (t, 2H); 7.41 (s, 1H); 7.43 (d, 1H); 7.72 (d, 2H); 8.16 (s, 1H); 9.17 (s, 1H).

Пример 435. Получаване на съединение 613 от Таблица 24

Реакция, аналогична на описаната в пример 431, но излизаща от 4-флуоро-3-хлороанилин (32 mg, 0.18 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (21 mg, 21 %).

MS ES⁺: 577 (M+H)⁺

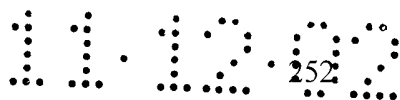
¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.32 (t, 2H); 3.19 (t, 2H); 3.37 (t, 2H); 3.57 (d, 2H); 3.71 (t, 2H); 4.06 (m, 5H); 4.34 (t, 2H); 7.41 (m, 2H); 7.75 (m, 2H); 8.11 (m, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.21 (s, 1H); 9.18 (s, 1H).

Пример 436. Получаване на съединение 614 от Таблица 24

Реакция, аналогична на описаната в пример 431, но излизаща от 2,4-дифлуорбензиламин (31 mg, 0.18 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (22 mg, 22 %).

MS ES⁺ : 570.5 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.34 (t, 2H); 3.19 (t, 2H); 3.39 (t, 2H); 3.58 (d,



2H); 3.72 (t, 2H); 4.06 (m, 5H); 4.34 (t, 2H); 4.51 (s, 2H); 7.06 (t, 1H); 7.15 (t, 1H); 7.40 (s, 1H); 7.48 (m, 1H); 7.69 (d, 1H); 8.03 (d, 1H); 8.17 (s, 1H); 9.14 (s, 1H).

Пример 437. Получаване на съединение 615 от Таблица 24

Реакция, аналогична на описаната в пример 431, но излизаща от 3-флуороанилин (24 mg, 0.18 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (27 mg, 29 %).

MS ES⁺ : 538.6 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.33 (t, 2H); 3.18 (t, 2H); 3.38 (t, 2H); 3.58 (d, 2H); 3.72 (d, 2H); 4.04 (d, 2H); 4.07 (s, 3H); 4.35 (t, 2H); 6.91 (m, 1H); 7.42 (m, 2H); 7.59 (d, 1H); 7.78 (d, 1H); 7.79 (m, 1H); 8.19 (s, 1H); 8.24 (d, 1H); 9.18 (s, 1H).

Пример 438. Получаване на съединение 616 от Таблица 25

2-((6-Метокси-7-(3-морфолинопропокси)хиназолин-4-ил)-амино)имидазол-5-карбоксилна киселина (200 mg, 0.47 mmol) в диметилформамид (3 ml) се привежда във взаимодействие при 40°C в продължение на 3 часа с анилин (43 µl, 0.47 mmol) в присъствието на О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурониев хексафлуорофосфат (178 mg, 0.47 mmol) и диизопропилетиламин (120 µl, 0.7 mmol). Прибавя се разтвор на диметиламин в метанол (2M, 1 ml) и се разбърква в продължение на 3 часа. Разтворителят се изпарява и сместа се пречиства посредством хроматография върху силикагел, елуент CH₂Cl₂/MeOH NH₃ (наситен разтвор) 95/5, давайки съединението, посочено в заглавието (80 mg, 34 %).

MS ES⁺ : 504.1 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.29 (t, 2H); 3.18 (t, 2H); 3.35 (t, 2H); 3.56 (d, 2H); 3.69 (t, 2H); 3.96 (s, 3H); 4.04 (d, 2H); 4.27 (t, 2H); 7.15 (t, 1H); 7.25 (s, 1H); 7.40 (t, 2H); 7.74 (d, 2H); 7.81 (s, 1H); 8.09 (s, 1H); 8.75 (s, 1H).

Пример 439. Получаване на съединение 617 от Таблица 25

Реакция, аналогична на описаната в пример 438, но излизаща от 4-флуороанилин (60 μ l, 0.58 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (120 mg, 39 %).

MS ES⁺: 522.1 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.29 (t, 2H); 3.17 (t, 2H); 3.36 (t, 2H); 3.55 (d, 1H); 3.69 (t, 2H); 3.96 (s, 3H); 4.04 (d, 2H); 4.27 (t, 2H); 7.22 (m, 3H); 7.74 (m, 2H); 7.82 (s, 1H); 8.07 (s, 1H); 8.76 (s, 1H).

Пример 440. Получаване на съединение 618 от Таблица 25

Реакция, аналогична на описаната в пример 438, но излизаща от алиламин (50 μ l, 0.7 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (133 mg, 40 %).

MS ES⁺: 468.1 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.28 (t, 2H); 3.15 (t, 2H); 3.35 (t, 2H); 3.54 (d, 2H); 3.68 (t, 2H); 3.94 (m, 5H); 4.04 (d, 2H); 4.26 (t, 2H); 5.14 (dd, 1H); 5.23 (dd, 1H); 5.88 (m, 1H); 7.23 (s, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.86 (s, 1H); 8.71 (s, 1H).

2-((6-Метокси-7-(3-морфолиноропрокси)хиназолин-4-ил)амино)-
имидазол-5-карбоксилна киселина

Етил-2-((4-имино-6-метокси-7-(3-морфолинопропокси)-
хиназолин-3-(4H)-ил)имидазол-5-карбоксилат (650 mg, 1.42 mmol) в метанол (14 ml) се третира при 80°C в продължение на 1.5 часа с натриев хидроксид (2N, 14 ml). Метанолът се изпарява, прибавя се

солна киселина (6N) до (pH 2.5), утайката се възстановява чрез филтруване и се изсушава, давайки съединението, посочено в заглавието (650 mg, 100 %).

^1H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 2.35 (t, 2H); 3.13 (t, 2H); 3.32 (t, 2H); 3.5 (d, 2H); 3.95 (m, 7H); 4.28 (t, 2H); 7.42 (s, 1H); 7.8 (s, 1H); 7.86 (s, 1H); 8.72 (s, 1H).

Пример 441. Получаване на съединение 619 от Таблица 26

4-Хлоро-6-метокси-7-(3-морфолинопропокси)хиназолин (265 mg, 0.79 mmol) в 2-пропанол (14 ml) се привежда във взаимодействие с 4-амино-N-фенилтиофен-3-карбоксамид хидрохлорид (210 mg, 0.82 mmol) при 100°C в продължение на 2 часа. Разтворителят се изпарява и остатъкът се пречиства посредством хроматография върху силикагел, елуент $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, NH_3 - наситен разтвор 95/5, давайки съединението, посочено в заглавието (330 mg, 81%).

MS ES^+ : 520.6 (M+H) $^+$

^1H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 2.30 (t, 2H); 3.15 (t, 2H); 3.35 (t, 2H); 3.54 (d, 2H); 3.68 (t, 2H); 4.03 (s, 3H); 4.04 (d, 2H); 4.32 (t, 2H); 7.13 (t, 1H); 7.35 (t, 2H); 7.39 (s, 1H); 7.69 (d, 2H); 7.79 (s, 1H); 8.13 (d, 1H); 8.58 (d, 1H); 8.95 (s, 1H).

4-(трет-Бутоксикарбониламино-N-фенилтиофен-3-карбоксамид

4-(трет-Бутоксикарбониламино)тиофен-3-карбоксилна киселина, получена по литературен метод, Tetrahedron Letters 1997, 2637, (385 mg, 1.58 mmol) в диметилформамид (5 ml) се привежда във взаимодействие в продължение на 7 часа при 40°C с анилин (140 μl , 1.58 mmol) в присъствието на O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурониев хексафлуорофосфат (602 mg, 1.58 mmol). Разтворителят се изпарява и остатъкът се пречиства посредством хроматография върху силикагел, елуент петролев етер/AcOEt: 80/20, давайки съединението, посочено в заглавието (348 mg, 70 %).

^1H NMR (CDCl_3): 1.50 (s, 9H); 7.19 (t, 1H); 7.39 (t, 2H); 7.54 (d, 2H); 7.69 (s, 2H); 7.71 (s, 1H); 9.45 (s, 1H).

4-Амино-N-фенилтиофен-3-карбоксамид

4-(трет-Бутоксикарбониламино)-N-фенилтиофен-3-карбоксамид (300 mg, 0.94 mmol) в CH_2Cl_2 (3 ml) се третира при стайна температура в продължение на 2.5 часа с трифлуорооцетна киселина (0.36 ml, 4.71 mmol). Разтворителят се изпарява, остатъкът се разтваря в метанол/HCl, към разтвора се прибавя етер и утайката се възстановява, давайки съединението, посочено в заглавието (210 mg, 87 %), което се използва в този му вид в следващия етап.

Пример 442. Получаване на съединение 620 от Таблица 26

Реакция, аналогична на описаната в пример 441, но излизаща от 4-амино-N-алилтиофен-3-карбоксамид (218 mg, 1.06 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (366 mg, 75 %).

MS ES^+ : 484.6 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, TFA): 2.28 (t, 2H); 3.15 (t, 2H); 3.35 (t, 2H); 3.54 (d, 2H); 3.68 (t, 2H); 3.95 (d, 2H); 4.03 (m, 5H); 4.32 (t, 2H); 5.14 (dd, 1H); 5.24 (dd, 1H); 5.91 (m, 1H); 7.41 (s, 1H); 7.59 (s, 1H); 8.28 (d, 1H); 8.51 (d, 1H); 9.04 (s, 1H).

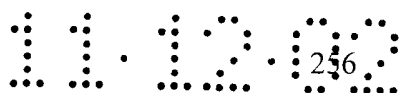
4-трет-Бутоксикарбониламино)-N-алилтиофен-3-карбоксамид

Реакция, аналогична на описаната в пример 441, но излизаща от алиламин (150 μl , 2.06 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (385 mg, 66 %).

^1H NMR (CDCl_3): 1.51 (s, 9H); 4.04 (m, 2H); 5.21 (dd, 1H); 5.29 (dd, 1H); 5.92 (m, 1H); 6.1 (m, 1H); 7.54 (d, 1H); 7.64 (m, 1H); 9.64 (s, 1H).

4-Амино-N-алилтиофен-3-карбоксамид

Реакция, аналогична на описаната в пример 441, но излизаща от 4-трет-бутоксикарбоксиламино-N-алил-тиофен-3-карбоксамид



(320 mg, 1.13 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (218 mg, 94 %), което се използва в този му вид в следващия етап.

Пример 443. Получаване на съединение 621 от Таблица 27

4-Хлоро-6-метокси-7-(3-морфолинопропокси)хиназолин (100 mg, 0.29 mmol) в изопропанол (5 ml) се привежда във взаимодействие при кипене в продължение на 1 час с метил-4-аминотиофен-4-карбоксилат хидрохлорид (63.6 mg, 0.33 mmol). Към реакционната смес се прибавя етилацетат, твърдото вещество се възстановява чрез филтруване и се изсушава, давайки съединението, посочено в заглавието (140 mg, 89 %).

MS ES⁺: 459.1 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.39 (t, 2H); 3.19 (t, 2H); 3.40 (t, 2H); 3.58 (d, 2H); 3.77 (m, 5H); 4.06 (m, 5H); 4.37 (t, 2H); 7.42 (s, 1H); 7.95 (s, 1H); 8.01 (d, 1H); 8.49 (d, 1H); 8.93 (s, 1H).

Пример 444. Получаване на съединение 622 от Таблица 28

4-Хлоро-6-метокси-7-(3-морфолинопропокси)хиназолин (110 mg, 0.3 mmol) в 2-пентанол (5 ml) и изопропанол/HCl (55 µl) се привежда във взаимодействие в продължение на 1 час при 100°C с 2-амино-5-изопропилтиофен-3-карбоксамид (60 mg, 0.33 mmol). Към сместа се прибавят етер и етилацетат и утайката се филтрува, давайки съединението, посочено в заглавието (155 mg, 93 %).

MS ES⁺: 486.6 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 1.38 (d, 6H); 2.38 (t, 2H); 3.20 (m, 3H); 3.38 (t, 2H); 3.57 (d, 2H); 3.82 (t, 2H); 4.05 (d, 2H); 4.08 (s, 3H); 4.39 (t, 2H); 7.40 (s, 1H); 7.47 (s, 1H); 7.52 (s, 1H); 9.23 (s, 1H).

Пример 445. Получаване на съединение 623 от Таблица 28

Реакция, аналогична на описаната в пример 444, но излизаща от алил-5-аминотиофен-2-карбоксилат (67 mg, 0.33 mmol) при 100°C в продължение на 2 часа дава съединението, посочено в заглавието (151

mg, 85 %).

MS ES⁺ : 485.6 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.38 (t, 2H); 3.18 (t, 2H); 3.38 (t, 2H); 3.57 (d, 2H); 3.80 (t, 2H); 4.06 (d, 2H); 4.12 (s, 3H); 4.38 (t, 2H); 4.84 (d, 2H); 5.33 (d, 1H); 5.45 (d, 1H); 6.10 (m, 1H); 7.48 (s, 1H); 7.65 (d, 1H); 7.84 (d, 1H); 8.64 (s, 1H); 9.30 (s, 1H).

Пример 446. Получаване на съединение 624 от Таблица 28

Реакция, аналогична на описаната в пример 444, но излизаща от 2-аминотиофен-3-карбоксамид (46 mg, 0.33 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (154 mg, 99 %).

MS ES⁺ : 444.6 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.34 (t, 2H); 3.15 (t, 2H); 3.36 (t, 2H); 3.54 (d, 2H); 3.76 (t, 2H); 4.02 (d, 2H); 4.05 (s, 3H); 4.36 (t, 2H); 7.32 (d, 1H); 7.41 (s, 1H); 7.48 (s, 1H); 7.66 (d, 1H); 9.23 (s, 1H).

Пример 447. Получаване на съединение 625 от Таблица 28

Реакция, аналогична на описаната в пример 444, но излизаща от 2-амино-5-етилтиофен-3-карбоксамид (55 mg, 0.33 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (147 mg, 90 %).

MS ES⁺: 472.5 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 1.34 (t, 3H); 2.38 (t, 2H); 2.86 (q, 2H); 3.18 (t, 2H); 3.38 (t, 2H); 3.57 (d, 2H); 3.80 (t, 2H); 4.05 (d, 2H); 4.07 (s, 3H); 4.38 (t, 2H); 7.40 (s, 1H); 7.43 (s, 1H); 7.52 (s, 1H); 9.21 (s, 1H).

Пример 448. Получаване на съединение 626 от Таблица 29

Метил-2-циано-4-метокси-5-(3-морфолинопропокси)фенил-иминоформат (100 mg; 0.3 mmol) в диметилформаид (1.5 ml) се привежда във взаимодействие с 2-амино-4-фенил-1,3-тиазол (58 mg; 0.33 mmol) в присъствието на натриев хидрид (13.2 mg; 0.33 mmol) в продължение на 1.5 часа при 75°C. Прибавя се оцетна киселина (1.5

екв.) и разтворителят се изпарява, давайки междинното съединение 6-метокси-7-(3-морфолинопропокси)-3-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)хиназолин-4-(3H)-имин, който отново се разтваря в диметилформамид (1.5 ml) и се прибавя амониев ацетат (95 mg; 0.9 mmol). Сместа се разбърква в продължение на 1 час при 75°C, разтворителят се изпарява и остатъкът се пречиства посредством хроматография върху силикагел, CH₂Cl₂/MeOH 95/5 > 90/10, давайки съединението, посочено в заглавието (44 mg, 31 %).

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.30 (t, 2H); 3.17 (t, 2H); 3.36 (t, 2H); 3.56 (d, 2H); 3.70 (t, 2H); 4.05 (m, 5H); 4.33 (t, 2H); 7.42 (m, 2H); 7.51 (t, 2H); 7.90 (s, 1H); 8.00 (d, 2H); 8.35 (s, 1H); 9.27 (s, 1H).

Пример 449. Получаване на съединение 627 от Таблица 29

Реакция, аналогична на описаната в пример 448, но излизаща от 2-амино-4-метил-5-ацетил-1,3-тиазол (103 mg, 0.66 mmol), при загряване в първия етап в продължение на 1 час при 75°C и разбъркване на междинното съединение в дадената по-горе среда в продължение на 1 час при стайна температура, дава съединението, посочено в заглавието (71 mg, 52%).

MS ES⁺ : 458 (M+H)⁺

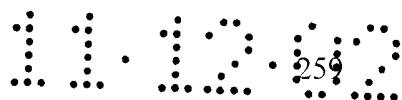
¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.32 (t, 2H); 2.55 (s, 3H); 2.67 (s, 3H); 3.16 (t, 2H); 3.36 (t, 2H); 3.56 (d, 2H); 3.69 (t, 2H); 4.0 (s, 3H); 4.03 (d, 2H); 4.32 (t, 2H); 7.37 (s, 1H); 7.99 (s, 1H); 9.26 (s, 1H).

Пример 450. Получаване на съединение 628 от Таблица 29

Реакция, аналогична на описаната в пример 448, но излизаща от етил-2-амино-4-трифлуорометил-1,3-тиазол-5-карбоксилат (79 mg, 0.33 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (81 mg, 50 %).

MS ES⁺ : 542 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 1.34 (t, 3H); 2.32 (t, 2H); 3.17 (t, 2H); 3.36 (t, 2H); 3.55 (d, 2H); 3.69 (t, 2H); 4.03 (s, 3H); 4.04 (d, 2H); 4.36 (m, 4H); 7.47



(s, 1H); 8.41 (s, 1H); 9.34 (s, 1H).

Пример 451. Получаване на съединение 629 от Таблица 29

Реакция, аналогична на описаната в пример 448, но излизаща от етил-2-амино-4-фенил-1,3-тиазол-5-карбоксилат (82 mg, 0.33 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (133 mg, 81 %).

MS ES⁺ : 550 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 1.25 (t, 2H); 2.32 (t, 2H); 3.16 (t, 2H); 3.36 (t, 2H); 3.56 (d, 2H); 3.69 (t, 2H); 4.02 (s, 1H); 4.04 (d, 2H); 4.26 (q, 2H); 4.35 (t, 2H); 7.45 (s, 1H); 7.50 (m, 3H); 7.79 (m, 2H); 8.33 (s, 1H); 9.37 (s, 1H).

Пример 452. Получаване на съединение 630 от Таблица 29

Реакция, аналогична на описаната в пример 448, но излизаща от 4,5,6,7-тетрахидро-1,3-бензотиазол-2-амин (51 mg, 0.33 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (97 mg, 71 %).

MS ES⁺ : 456 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 1.83 (m, 4H); 2.29 (t, 2H); 2.61 (m, 2H); 2.67 (m, 2H); 3.15 (t, 2H); 3.35 (t, 2H); 3.55 (d, 2H); 3.68 (t, 2H); 3.97 (s, 3H); 4.04 (d, 2H); 4.29 (t, 2H); 7.28 (s, 1H); 7.84 (s, 1H); 9.0 (s, 1H).

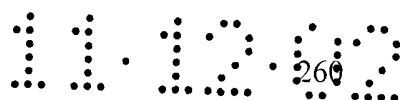
Пример 453. Получаване на съединение 631 от Таблица 29

Реакция, аналогична на описаната в пример 448, но излизаща от N-(4-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)фенил)ацетамид (77 mg, 0.33 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (58 mg, 36 %).

MS ES⁺ : 535 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.09 (s, 3H); 2.32 (t, 2H); 3.17 (t, 2H); 3.37 (t, 2H); 3.56 (d, 2H); 3.70 (t, 2H); 4.05 (s, 3H); 4.06 (d, 2H); 4.35 (t, 2H); 7.40 (s, 1H); 7.72 (d, 2H); 7.77 (s, 1H); 7.92 (d, 2H); 8.33 (s, 1H); 9.25 (s, 1H).

Пример 454. Получаване на съединение 632 от Таблица 29



Реакция, аналогична на описаната в пример 448, но излизаща от 5-фенил-4-(трифлуорометил)-1,3-тиазол-2-амин (81 mg, 0.33 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (144 mg, 88 %).

MS ES⁺ : 546 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.32 (t, 2H); 3.16 (t, 2H); 3.36 (t, 2H); 3.56 (d, 2H); 3.69 (t, 2H); 4.04 (d, 2H); 4.05 (s, 3H); 4.36 (t, 2H); 7.49 (s, 1H); 7.54 (s, 5H); 8.46 (s, 1H); 9.30 (s, 1H).

Пример 455. Получаване на съединение 633 от Таблица 29

Реакция, аналогична на описаната в пример 448, но излизаща от 4-(трифлуорометил)-1,3-тиазол-2-амин (55 mg, 0.33 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (62 mg, 44 %).

MS ES⁺ : 470 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.32 (t, 2H); 3.17 (t, 2H); 3.37 (t, 2H); 3.56 (d, 2H); 3.69 (t, 2H); 4.04 (s, 3H); 4.05 (d, 2H); 4.36 (t, 2H); 7.49 (s, 1H); 8.23 (s, 1H); 8.44 (s, 1H); 9.34 (s, 1H).

Пример 456. Получаване на съединение 634 от Таблица 29

Реакция, аналогична на описаната в пример 448, но излизаща от 4-трет-бутил-1,3-тиазол-2-амин (52 mg, 0.33 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (90 mg, 65 %).

MS ES⁺ : 458 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 1.46 (s, 9H); 2.32 (t, 2H); 3.16 (t, 2H); 3.36 (t, 2H); 3.55 (d, 2H); 3.69 (t, 2H); 4.00 (s, 3H); 4.03 (d, 2H); 4.32 (d, 2H); 7.38 (s, 1H); 7.95 (s, 1H); 9.18 (s, 1H).

Пример 457. Получаване на съединение 635 от Таблица 29

Реакция, аналогична на описаната в пример 448, но излизаща от 4,5-диметил-1,3-тиазол-2-амин (42 mg, 0.33 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (61 mg, 47 %).

MS ES⁺ : 430 (M+H)⁺

^1H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 2.25 (s, 3H); 2.30 (m, 5H); 3.15 (t, 2H); 3.35 (t, 2H); 3.55 (d, 2H); 3.68 (t, 2H); 3.96 (s, 3H); 4.04 (d, 2H); 4.28 (t, 1H); 7.28 (s, 1H); 7.82 (s, 1H); 8.98 (s, 1H).

Пример 458. Получаване на съединение 636 от Таблица 29

Реакция, аналогична на описаната в пример 448, но излизаща от 4-метил-1,3-тиазол-2-амин (38 mg, 0.33 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (40 mg, 32 %).

MS ES⁺ : 415 (M+H)⁺

^1H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 2.31 (t, 2H); 2.34 (s, 3H); 3.15 (t, 2H); 3.37 (t, 2H); 3.55 (d, 2H); 3.69 (t, 2H); 3.99 (s, 3H); 4.04 (d, 2H); 4.29 (t, 2H); 7.03 (s, 1H); 7.29 (s, 1H); 7.87 (s, 1H); 9.05 (s, 1H).

Пример 459. Получаване на съединение 637 от Таблица 29

1-(2-((6-Метокси-7-(3-морфолинопропокси)хиназолин-4-ил)амино)-4-метил-1,3-тиазол-5-ил)етанон (50 mg, 0.11 mmol) в етанол (4 ml) и пиридин (1 ml) се привежда във взаимодействие с хидроксиламин хидрохлорид (19.5 mg, 0.27 mmol) в продължение на 3 часа при кипене. Разтворителят се изпарява, към остатъка се прибавя вода и твърдото вещество се възстановява и се промива с вода, давайки съединението, посочено в заглавието (14 mg, 27 %)

MS ES⁺ : 473 (M+H)⁺

^1H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 2.25 (s, 3H); 2.30 (t, 2H); 2.53 (s, 3H); 3.17 (t, 2H); 3.38 (t, 2H); 3.56 (d, 2H); 3.69 (t, 2H); 3.99 (s, 3H); 4.05 (d, 2H); 4.32 (t, 2H); 7.32 (s, 1H); 7.88 (s, 1H); 9.12 (s, 1H).

Пример 460. Получаване на съединение 638 от Таблица 29

2-((6-Метокси-7-(3-морфолинопропокси)хиназолин-4-ил)-амино)-1,3-тиазол-5-карбоксилна киселина (89 mg, 0.2 mmol) в диметилформамид (1.5 ml) се третира с дифенилфосфорилазид (66 mg, 0.24 mmol) и триетиламин (26 mg, 0.26 mmol). Разтворът се разбърква

в продължение на 1 час при стайна температура и 1 час при 45°C. Прибавя се трет-бутанол (1 ml) и сместа се загрева в продължение на 2 часа при 90°C. Сместа се разрежда с етилацетат и воден разтвор на натриев бикарбонат, органичната фаза се възстановява, изсушава се над MgSO₄, филтрува се, концентрира се и се пречиства посредством хроматография върху силикагел, елуент CH₂Cl₂/MeOH 95/5 до 85/15, давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на жълто твърдо вещество (25 mg, 24 %).

MS ES⁺: 517(M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 1.50 (s, 9H); 2.31 (t, 2H); 3.15 (t, 2H); 3.35 (t, 2H); 3.55 (d, 2H); 3.69 (t, 2H); 3.97 (s, 3H); 4.04 (d, 2H); 4.29 (t, 2H); 7.13 (s, 1H); 7.26 (s, 1H); 7.94 (s, 1H); 9.11 (s, 1H).

Пример 461. Получаване на съединение 639 от Таблица 29

Реакция, аналогична на описаната в пример 459, но излизаща от О-метилхидроксиламин хидрохлорид (18 mg, 0.22 mmol) и при нагряване в продължение на 72 часа при кипене дава съединението, посочено в заглавието (39 mg, 63 %).

MS ES⁺: 487 (M+H)⁺

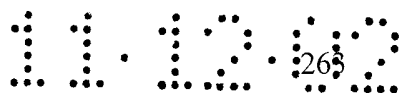
¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.26 (s, 3H); 2.31 (t, 2H); 3.53 (s, 3H); 3.16 (t, 2H); 3.35 (t, 2H); 3.54 (d, 2H); 3.76 (s, 2H); 3.94 (s, 3H); 3.99 (s, 3H); 4.02 (d, 2H); 4.33 (t, 2H); 7.35 (s, 1H); 7.89 (s, 1H); 9.11 (s, 1H).

Пример 462. Получаване на съединение 640 от Таблица 29

Реакция, аналогична на описаната в пример 459, но излизаща от О-фенилхидроксиламин хидрохлорид (32 mg, 0.22 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (8 mg, 12 %).

MS ES⁺: 549 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.28 (t, 2H); 3.12 (t, 2H); 3.32 (t, 2H); 3.52 (d, 2H); 3.65 (t, 2H); 3.96 (s, 3H); 4.0 (d, 2H); 4.27 (t, 2H); 7.06 (t, 1H); 7.20 (d,



2H); 7.28 (s, 1H); 7.34 (t, 2H); 7.91 (s, 1H); 9.17 (s, 1H).

Пример 463. Получаване на съединение 641 от Таблица 29

Реакция, аналогична на описаната в пример 448, но излизаща от 2-амино-5-(4-метоксифенил)-1,3-тиазол, HBr (86 mg, 0.33 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (105 mg, 77 %).

MS ES⁺ : 508.6 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.33 (t, 2H); 3.20 (t, 2H); 3.40 (t, 2H); 3.60 (d, 2H); 3.73 (t, 2H); 3.86 (s, 3H); 4.08 (s, 3H); 4.09 (d, 2H); 4.36 (t, 2H); 7.10 (d, 2H); 7.44 (s, 1H); 7.76 (s, 1H); 7.96 (d, 2H); 8.33 (s, 1H); 9.26 (s, 1H).

Пример 464. Получаване на съединение 642 от Таблица 29

Реакция, аналогична на описаната в пример 448, но излизаща от 2-амино-5-фенил-1,3-тиазол (58 mg, 0.33 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (120 mg, 84 %).

MS ES⁺ : 478.6 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.31 (t, 2H); 3.17 (t, 2H); 3.37 (t, 2H); 3.56 (d, 2H); 3.70 (t, 2H); 4.01 (s, 3H); 4.05 (d, 2H); 4.32 (t, 2H); 7.34 (s, 1H); 7.41 (t, 1H); 7.51 (t, 2H); 7.72 (d, 2H); 7.97 (s, 1H); 8.24 (s, 1H); 9.16 (s, 1H).

Пример 465. Получаване на съединение 643 от Таблица 29

Метил-2-циано-4-метокси-5-(3-морфолинопропокси)фенил-иминоформат (300 mg, 0.9 mmol) в диметилформаид (4.5 ml) се привежда във взаимодействие с 2-амино-5-етил-1,3-тиазол (127 mg, 0.99 mmol) в присъствието на натриев хидрид (39.6 mg, 0.99 mmol) при 75°C в продължение на 2 часа. Към сместа при стайна температура се прибавя оцетна киселина (77 µl, 1.35 mmol), последвана от MeOH/Me₂NH (2M) (90 µl, 0.18 mmol) и сместа се разбърква 1 час при 75°C. Разтворителят се изпарява и сместа се пречиства посредством

хроматография върху силикагел, елуент $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95/5 > 90/10, давайки съединението, посочено в заглавието (193 mg, 50 %).

MS ES^+ : 430.6 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 1.29 (t, 3H); 2.32 (t, 2H); 2.81 (q, 2H); 3.16 (t, 2H); 3.36 (t, 2H); 3.56 (d, 2H); 3.69 (t, 2H); 3.98 (s, 3H); 4.05 (d, 2H); 4.30 (t, 2H); 7.30 (s, 1H); 7.50 (s, 1H); 7.87 (s, 1H); 9.04 (s, 1H).

Пример 466. Получаване на съединение 644 от Таблица 29

Реакция, аналогична на описаната в пример 465, но излизаща от 2-амино-5-изопропил)-1,3-тиазол (141 mg, 0.99 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (107 mg, 26 %).

MS ES^+ : 444.6 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 1.33 (d, 6H); 2.32 (t, 2H); 3.17 (t, 2H); 3.36 (t, 2H); 3.55 (d, 2H); 3.69 (t, 2H); 3.98 (s, 3H); 4.04 (d, 2H); 4.30 (t, 2H); 7.29 (s, 1H); 7.49 (s, 1H); 7.87 (s, 1H); 9.05 (s, 1H).

Пример 467. Получаване на съединение 645 от Таблица 29

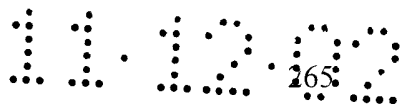
Реакция, аналогична на описаната в пример 465, но излизаща от 2-амино-5-бензил)-1,3-тиазол (188 mg, 0.99 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (370 mg, 84 %).

MS ES^+ : 492.6 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 2.31 (t, 2H); 3.16 (t, 2H); 3.35 (t, 2H); 3.55 (d, 2H); 3.69 (t, 2H); 3.98 (s, 3H); 4.04 (d, 2H); 4.18 (s, 2H); 4.29 (t, 2H); 7.27 (s, 1H); 7.28 (m, 1H); 7.35 (m, 4H); 7.61 (s, 1H); 7.88 (s, 1H); 9.02 (s, 1H).

Пример 468. Получаване на съединение 646 от Таблица 29

Реакция, аналогична на описаната в пример 465, но излизаща от 2-амино-5-метил)-1,3-тиазол (113 mg, 0.99 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (300 mg, 80 %).



MS ES⁺ : 416.6 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.31 (t, 2H); 2.42 (s, 3H); 3.16 (t, 2H); 3.35 (t, 2H); 3.55 (d, 2H); 3.68 (t, 2H); 3.97 (s, 3H); 4.04 (d, 2H); 4.29 (t, 2H); 7.30 (s, 1H); 7.48 (s, 1H); 7.86 (s, 1H); 9.03 (s, 1H).

Пример 469. Получаване на съединение 647 от Таблица 29

Реакция, аналогична на описаната в пример 465, но излизаща от 2-амино-5-бутил-1,3-тиазол (155 mg, 0.99 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (385 mg, 93 %).

MS ES⁺ : 458.6 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 0.93 (t, 3H); 1.36 (m, 2H); 1.64 (m, 2H); 2.29 (t, 2H); 2.79 (t, 2H); 3.16 (t, 2H); 3.35 (t, 2H); 3.55 (d, 2H); 3.68 (t, 2H); 3.97 (s, 3H); 4.04 (d, 2H); 4.29 (t, 2H); 7.29 (s, 1H); 7.51 (s, 1H); 7.86 (s, 1H); 9.03 (s, 1H).

Пример 470. Получаване на съединение 648 от Таблица 29

Реакция, аналогична на описаната в пример 459, но излизаща от 2-амино-5-формил-1,3-тиазол (499.4 mg, 3.9 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (244 mg, 39 %).

MS ES⁺ : 430.6 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.32 (t, 2H); 3.17 (t, 2H); 3.37 (t, 2H); 3.57 (d, 2H); 3.70 (t, 2H); 4.03 (s, 3H); 4.06 (d, 2H); 4.35 (t, 2H); 7.45 (s, 1H); 8.12 (s, 1H); 8.71 (s, 1H); 9.32 (s, 1H).

Пример 471. Получаване на съединение 649 от Таблица 29

Реакция, аналогична на описаната в пример 465, но излизаща от 2-((6-метокси-7-(3-морфолинопропокси)хиназолин-4-ил)амино)-1,3-тиазол-5-карбалдехид (100 mg, 0.23 mmol) и при загряване в продължение на 4 часа при 80°C, дава съединението, посочено в заглавието (21 mg, 20 %).

MS ES⁺ : 445.6 (M+H)⁺

^1H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 2.31 (t, 2H); 3.17 (t, 2H); 3.36 (t, 2H); 3.56 (d, 2H); 3.70 (t, 2H); 4.00 (s, 3H); 4.05 (d, 2H); 4.32 (t, 2H); 7.36 (s, 1H); 7.92 (s, 1H); 7.98 (s, 1H); 8.33 (s, 1H); 9.20 (s, 1H).

Пример 472. Получаване на съединение 650 от Таблица 30

Реакция, аналогична на описаната в пример 448, но излизаща от 2-амино-5-трет-бутил-1,3,4-тиадиазол (52 mg, 0.33 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (80 mg, 58 %).

MS ES⁺ : 458 (M+H)⁺

^1H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 1.45 (s, 9H); 2.32 (t, 2H); 3.16 (t, 2H); 3.36 (t, 2H); 3.56 (d, 2H); 3.69 (t, 2H); 4.00 (s, 3H); 4.03 (d, 2H); 4.32 (t, 2H); 7.38 (s, 1H); 7.95 (s, 1H); 9.18 (s, 1H).

Пример 473. Получаване на съединение 651 от Таблица 30

Реакция, аналогична на описаната в пример 448, но излизаща от 2-амино-5-циклопропил-1,3,4-тиадиазол (47 mg, 0.33 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (105 mg, 83 %).

MS ES⁺ : 443 (M+H)⁺

^1H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 1.08 (m, 2H); 1.23 (m, 3H); 2.32 (t, 2H); 3.15 (t, 2H); 3.35 (t, 2H); 3.55 (d, 2H); 3.68 (t, 2H); 3.99 (s, 3H); 4.04 (d, 2H); 4.32 (t, 2H); 7.38 (s, 1H); 7.93 (s, 1H); 9.14 (s, 1H).

Пример 474. Получаване на съединение 652 от Таблица 30

Реакция, аналогична на описаната в пример 448, но излизаща от 2-амино-5-етилтио-1,3,4-тиадиазол (53 mg, 0.33 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (103 mg, 75 %).

MS ES⁺ : 463 (M+H)⁺

^1H NMR (DMSO- d_6 , TFA): 1.41 (t, 3H); 2.31 (t, 2H); 3.15 (t, 2H); 3.31 (q, 2H); 3.35 (t, 2H); 3.55 (d, 2H); 3.69 (t, 2H); 4.00 (s, 3H); 4.04 (d, 2H); 4.33 (t, 2H); 7.41 (s, 1H); 8.08 (s, 1H); 9.19 (s, 1H).

Пример 475. Получаване на съединение 653 от Таблица 30

Реакция, аналогична на описаната в пример 448, но излизаща от 2-амино-5-фенил-1,3,4-тиадиазол (91 mg, 0.33 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (110 mg, 76 %).

MS ES⁺ : 479 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.32 (t, 2H); 3.16 (t, 2H); 3.37 (t, 2H); 3.57 (d, 2H); 3.69 (t, 2H); 4.03 (s, 3H); 4.05 (d, 2H); 4.34 (t, 2H); 7.42 (s, 1H); 7.61 (m, 3H); 7.99 (m, 2H); 8.06 (s, 1H); 9.25 (s, 1H).

Пример 476. Получаване на съединение 654 от Таблица 30

Реакция, аналогична на описаната в пример 448, но излизаща от N-фенил-4H-1,2,4-триазол-3,5-диамин (58 mg, 0.33 mmol), дава съединението, посочено в заглавието (70 mg, 49 %).

MS ES⁺ : 477 (M+H)⁺

¹HNMR (DMSO-d₆, TFA): 2.32 (t, 2H); 3.16 (t, 2H); 3.37 (t, 2H); 3.57 (d, 2H); 3.70 (t, 2H); 4.02 (s, 3H); 4.05 (d, 2H); 4.34 (t, 2H); 6.92 (t, 1H); 7.30 (t, 1H); 7.42 (s, 1H); 7.58 (d, 2H); 8.19 (s, 1H); 8.95 (s, 1H).

Биологични данни

Съединенията от изобретението инхибират серин/треонин киназната активност на аутога2 киназа и по този начин инхибират клетъчния цикъл и клетъчната пролиферация. Тези свойства могат да бъдат оценени например като се използва един или повече от дадените по-долу методи:

(а) Тест за инхибиране *in vitro* на аутога2 киназа

Анализът определя способността на изпитваното съединение да инхибира серин/треонин киназната активност. ДНК, кодираща аутога2 може да бъде получена чрез общ генен синтез или чрез клониране. Тази ДНК впоследствие може да бъде експресирана в подходяща експресионна система, за да се получи полипептид с

серин/треонин киназна активност. В случая с *auroga2* кодиращата последователност е получена от комплементарна ДНК чрез полимеразна верижна реакция (PCR) и клонирана в местата *BamH1* и *Not 1* на рестрикционна ендонуклеаза на експресионния вектор *pFastBac HTc* на бакуловирус (GibcoBRL/Life technologies). Праймерът 5' на PCR съдържа разпознаваща последователност за рестрикционната ендонуклеаза *BamH1* 5' към кодиращата последователност на *auroga2*. Това позволява вмъкване на *auroga2* гена в рамката с 6 хистидинови остатъка, спейсерен участък и място на разкъсване под действието на *rTEV* протеаза, кодирано от вектора *pFastBac HTc*. Праймерът 3' на PCR замества стопкодона на *auroga2* с допълнително кодираща последователност, последвана от стопкодон и разпознаваща последователност за рестрикционната ендонуклеаза *Not 1*. Тази допълнителна кодираща последователност (5' TAC CCA TAC GAT GTT CCA GAT TAC GCT TCT TAA 3') кодира за полипептидната последователност YPYDVDPDYAS. Тази последователност, получена от белтъка на инфлуенца хемаглютинин, се използва често като tag-епитопна последователност, която може да бъде идентифицирана при използване на специфични моноклонални антитела. Рекомбинантният вектор *pFastBac* следователно кодира N-терминално свързаните 6 хистидинови остатъци с епитоп на инфлуенца хемаглютинин, C-терминално свързан с *auroga2* протеин. Подробности за методите за подреждане на молекулите на рекомбинантна ДНК могат да бъдат намерени в стандартни източници, например Sambrook et al. 1989, *Molecular Cloning - A Laboratory manual*, 2nd Edition, Cold Spring Harbor Laboratory press и Ausubel et al. 1999, *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley and Sons Inc.

Получаването на рекомбинантен вирус може да бъде изпълнено като се следва производствения протокол от GibcoBRL. Накратко, векторът *pFastBac-1*, носещ *auroga2* ген се трансформира

в клетки *E. coli* DH10Bac, съдържащи бакуловирния геном (бакмидна ДНК) и при разместване в клетките участъкът на вектора pFastBac, съдържащ устойчив на гентамицин ген и *auroga2* гена, включващ бакуловирусния полихедринов промотор, се премества директно в бакмидната ДНК. Чрез подбор на гентамицин, канамицин, тетрациклин и X-гал, получените бели колонии би трябвало да съдържат рекомбинантна бакмидна ДНК, кодираща *auroga2*. От малко количество култура от няколко DH10Bac бели колонии се екстрахира бакмидна ДНК и се трансфектира в клетки на *Spodoptera frugiperda* Sf21, култивирани в среда TC100 (GibcoBRL), съдържаща 10% серум, с използване на реактив CellFECTIN (GibcoBRL) като се следват инструкциите на производителя. Вирусните частички се добиват чрез събиране на клетъчната културална среда 72 часа след трансфекция. 0.5 ml от средата се използват за заразяване на 100 ml суспензионна култура от Sf21, съдържаща 1×10^7 клетки/ml. 48 часа след заразяването клетъчната културална среда се събира и се определя вирусния титър, като се използва стандартния метод за анализ на плаки. Вирусните култури се използват за заразяване на клетки Sf9 и "High 5" при степен на инфектиране (MOI) 3 за оценяване на експресията на рекомбинантния *auroga2* протеин.

За експресия на *auroga2* киназната активност в голям мащаб, клетки Sf21 от насекоми се култивират при 28°C в среда TC100 с добавка на 10% фетален волски серум (Viralex) и 0.2% F68 Pluronic (Sigma) върху ротатор Wheaton при 3 оборота на минута. Когато плътността на клетките достигне 1.2×10^6 клетки ml⁻¹, те се заразяват с *auroga2* рекомбинантен вирус при степен на инфектиране 1 и 48 часа по-късно клетките се събират. Всичките следващи етапи на пречистване се провеждат при 4°C. Замразените пелети от инсектни клетки, съдържащи общо 2.0×10^8 клетки, се размразяват

и разрежат с лизиращ буфер (25 mM HEPES (N-[2-хидроксиетил]-пиперазин-N-[2-етансулфонова киселина]) pH 7.4 при 4°C, 100 mM KCl, 25 mM NaF, 1 mM Na₃VO₄, 1 mM PMSF (фенилметилсулфонил-флуорид), 2 mM 2-меркаптоетанол, 2 mM имидазол, 1 µg/ml аprotинин, 1 µg/ml пепстатин, 1 µg/ml лейпептин), като се използва 1.0 ml на 3 x 10⁷ клетки. Лизисът се извършва при използване на хомогенизатор Dounce, след което лизатът се центрофугира в продължение на 35 минути при 41,000 g. Аспирираната надутайкова течност се прехвърля посредством помпа в хроматографска колона с диаметър 5 mm, съдържаща 500 µl Ni NTA (нитротриоцетна киселина) агароза (Qiagen, кат. по. 30250), която предварително се калибрира с лизиращ буфер. Базовото ниво на UV абсорбция за елуента се получава след промиване на колоната с 12 ml лизиращ буфер, последван от 7 ml промивен буфер (25 mM HEPES pH 7.4 при 4°C, 100 mM KCl, 20 mM имидазол, 2 mM 2-меркаптоетанол). Свързаният аугоа2 протеин се елуира от колоната като се използва елуиращ буфер (25 mM HEPES pH 7.4 при 4°C, 100 mM KCl, 400 mM имидазол, 2 mM 2-меркаптоетанол). Събира се елуираната фракция (2.5 ml), съответстваща на пик в UV абсорбция. Елуираната фракция, съдържаща активна ауороа2 киназа, се диализира изчерпателно срещу диализиращ буфер (25 mM HEPES pH 7.4 при 4°C, 45% глицерол (обем/обем), 100 mM KCl, 0.25% Nonidet P40 (обем/обем), 1 mM дитиотрейтол).

При анализа всяка нова партида ауороа2 ензим се титрува чрез разреждане с ензимен разредител (25 mM Tris-HCl pH 7.5, 12.5 mM KCl, 0.6 mM дитиотрейтол). При една типична партида изходният ензим се разрежда 1:666 с ензимен разредител и 20 µl от разределения ензим се използва за всяка анализирана ямка. Изпитваните съединения (при 10 mM в диметилсулфоксид (DMSO)) се разреждат с вода и 10 µl от разреденото съединение се прехвърлят в ямките на

опитните плочи. "Общите" и "празните" контролни ямки съдържат вместо съединението 2.5% DMSO. Към всички ямки, освен в "празните" ямки, се прибавят 20 μ l от прясно разрежения ензим. Към "празните" ямки се прибавят 20 μ l ензимен разредител. След това към тестваните ямки се прибавят 20 μ l от реакционната смес (25 mM Tris-HCl, 78.4 mM KCl, 2.5 mM NaF, 0.6 mM дитиотрейтол, 6.25 mM MnCl_2 , 6.25 mM ATP, 7.5 μ M пептиден субстрат [биотин-LRRWSLGLRRWSLGLRRWSLGLRRWSLG]), съдържащ 0.2 μ Ci [γ 33 P]ATP (Amersham Pharmacia, специфична активност ≥ 2500 Ci/mmol) за стартиране на реакцията. Плочите се инкубират при стайна температура в продължение на 60 минути. За спиране на реакцията към всичките ямки се прибавят 100 μ l 20% обем/обем ортофосфорна киселина. Пептидният субстрат се поема върху положително зареден нитроцелулозен филтър P30 (Whatman), като се използва харвестер за 96-ямкови плочи (TomTek) и след това се изследва за включване на ^{33}P с бета-брояч. Стойностите за "празната" (без ензим) и "общата" (без съединение) контрола се използват за определяне на областта на разреждане на тестваното съединение, при която се получава 50% инхибиране на ензимната активност.

При това изпитване съединение 52 от Таблица 2 показва 50% инхибиране на ензимната активност при концентрация 0.167 μ M, а съединение 253 от Таблица 21 показва 50% инхибиране на ензимната активност при концентрация 0.089 μ M.

(b) Анализ *in vitro* на клетъчна пролиферация

Този анализ определя способността на изпитваното съединение да инхибира растежа на адхерентни клетъчни линии у бозайник, например човешката туморна клетъчна линия MCF7. MCF-7 (ATCC HTB-22) или други адхерентни клетки се засяват

обикновено при 1×10^3 клетки на ямка (с изключение на периферните ямки) в DMEM (Sigma Aldrich) без фенолово червено, плюс 10% фетален телешки серум, 1% L-глутамин и 1% пеницилин/стрептомицин в чисти 96-ямкови плочи, третирани с клетъчна култура (Costar). На следващия ден (ден 1), средата се отстранява от нетретираната контролна плоча и плочата се съхранява при -80°C . Останалите плочи се дозират със съединение (разредено от 10 mM изходен разтвор в DMSO с използване на DMEM (без фенолово червено, 10% FCS, 1% L-глутамин, 1% пеницилин/стрептомицин). Във всяка плоча са включени нетретиранни контролни ямки. След 3 дни в присъствие/отсъствие на съединение (ден 4) средата се отстранява и плочите се съхраняват при -80°C . Двадесет и четири часа по-късно плочите се размразяват при стайна температура и се определя клетъчната плътност, като се използва средство за отчитане на клетъчната пролиферация CyQUANT (c-7026/c-7027 Molecular Probes Inc.) съгласно инструкциите на производителя. Накратко, към всяка ямка се прибавят 200 μl клетъчен лизат/оцветяваща смес (10 μl от 20 X клетъчен лизиращ буфер B, 190 μl стерилна вода, 0.25 μl багрило CYQUANT GR) и плочите се инкубират в продължение на 5 минути на тъмно при стайна температура. Впоследствие се измерва флуоресценцията на ямките с използване на флуоресцентен брояч за плочи (показание 70, 2 отчитания на ямка, 1 цикъл с възбуждане 485 nm и излъчване 530 nm, използване на флуоресцентен брояч за плочи CytoFluor (Perseptive Biosystems Inc.)). Стойностите от ден 1 и ден 4 (третиране със съединение) заедно със стойностите за нетретираните клетки се използват за определяне на областта на разреждане на изпитваното съединение, при която се получава 50% инхибиране на клетъчната пролиферация. При този тест съединение 52 от Таблица 2 е ефективно при концентрация 0,616 μM , а съединение 253 от Таблица 20 е ефективно при концентрация 5,9

11 · 12 · 273

μM.

Тези стойности могат да бъдат използвани също така за изчисляване на областта на разреждане на тестваното съединение, при която клетъчната плътност пада под контролната стойност в ден 1. Това показва цитотоксичността на съединението.

(с) Анализ *in vitro* на клетъчния цикъл

Този анализ определя способността на тестваното съединение да блокира клетки в определени фази от клетъчния цикъл. В този анализ могат да бъдат използвани редица различни бозайникови клетъчни линии. Тук като пример са включени MCF7 клетки. MCF-7 клетки се засяват при 3×10^5 клетки на колба T25 (Costar) в 5 ml DMEM (без фенолово червено 10% FCS, 1% L-глутамин 1% пеницилин/стрептомицин). След това колбите се инкубират една нощ в овлажнен инкубатор при 37°C и с 5% CO₂. На следващия ден в колбата се прибавя 1 ml от DMEM (без фенолово червено 10% FCS, 1% L-глутамин 1% пеницилин/стрептомицин), съдържащ подходящата концентрация на изпитваното съединение, разтворено в DMSO. Включени са също така контроли без третиране със съединение (0.5% DMSO). Впоследствие клетките се инкубират определено време (обикновено 24 часа) със съединението. След изтичане на това време средата се аспирира от клетките и те се измиват с 5 ml предварително затоплен (37°C) стерил PBSA, след което се отделят от стените на колбата чрез бързо инкубиране с трипсин и следващо ресуспендиране в 10ml 1% волски серумен албумин (BSA, Sigma-Aldrich Co.) в стерил PBSA. Тогава пробите се центрофугират в продължение на 10 минути при 2200 оборота/минута. Надутайковата течност се аспирира и пелетите от клетки се ресуспендират в 200 μl 0.1% (тегло/обем) Tris натриев цитрат, 0.0564% (тегло/обем) NaCl, 0.03% (обем/обем) Nonidet NP40, [pH 7.6]. Прибавя се пропридиев йодид (Sigma Aldrich Co.) до 40 μg/ml и

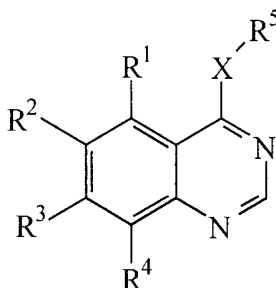
RNAase A (Sigma Aldrich Co.) до 100 $\mu\text{g/ml}$. Клетките след това се инкубират в продължение на 30 минути при 37°C. Пробите се центрофугират 10 минути при 2200 оборота/минута, надутайковата течност се отстранява и оставащата пелета (зародиши) се ресуспендира в 200 μl стерилен PBSA. Всяка проба се всмуква 10-кратно със спринцовка като се използва игла 21. Впоследствие пробите се прехвърлят в LPS-епруветки и се анализира съдържанието на ДНК в клетката посредством сортиране на флуоресцентно активирани клетки (FACS) при използване на FACScan струен цитометър (Becton Dickinson). Обикновено се отчитат 25000 сигнала и се записват с използване на софтуер CellQuest v1.1 (Verity Software). Посредством софтуер Modfit (Verity Software) се отчита нарушението на клетъчния цикъл на популацията и се изразява като процент от клетки във фази G0/G1, S и G2/M от клетъчния цикъл.

Третирането на MCF7 клетки с 1 μM съединение 52 от Таблица 2 в продължение на 24 часа предизвиква следните нарушения на клетъчния цикъл.

Третиране	% клетки в G2/M
DMSO (контрола)	9.27%
10 μM съединение 52	>50%

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Използване на съединение с формула (I)



(I)

или негова сол, естер или амид,

където X е O, или S, S(O) или S(O)₂; или NR⁶, където R⁶ е водород или C₁₋₆алкил;

R⁵ е евентуално заместен 5-членен хетероароматен пръстен,

R¹, R², R³, R⁴ са независимо избрани от хало, циано, нитро, трифлуорометил, C₁₋₃алкил, -NR⁷R⁸ (където R⁷ и R⁸, които могат да бъдат еднакви или различни, поотделно представляват водород или C₁₋₃алкил), или -X¹R⁹ (където X¹ представлява директна връзка, -O-, -CH₂-, -OCO-, карбонил, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR¹⁰CO-, -CONR¹¹-, -SO₂NR¹²-, -NR¹³SO₂- или -NR¹⁴- (където R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ и R¹⁴ поотделно независимо представляват водород, C₁₋₃алкил или C₁₋₃алкоксиC₂₋₃алкил), и R⁹ е избран от една от следните групи:

1) водород или C₁₋₅алкил, който може да бъде незаместен или да бъде заместен с една или повече групи, избрани от хидрокси, флуоро или амино,

2) C₁₋₅алкилX²COR¹⁵ (където X² представлява -O- или -NR¹⁶- и където R¹⁵ представлява водород, C₁₋₃алкил или C₁₋₃алкоксиC₂₋₃алкил и R¹⁶

представлява C_{1-3} алкил, $-NR^{17}R^{18}$ или $-OR^{19}$ (където R^{17} , R^{18} и R^{19} , които могат да бъдат еднакви или различни, поотделно представляват водород, C_{1-3} алкил или C_{1-3} алкокси C_{2-3} алкил));

3) C_{1-5} алкил X^3R^{20} (където X^3 представлява $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-OCO-$, $-NR^{21}CO-$, $-CONR^{22}-$, $-SO_2NR^{23}-$, $-NR^{24}SO_2-$ или $-NR^{25}-$ (където R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} и R^{25} поотделно независимо представляват водород, C_{1-3} алкил или C_{1-3} алкокси C_{2-3} алкил) и R^{20} представлява водород, C_{1-3} алкил, циклопентил, циклохексил или 5-6-членна наситена хетероциклена група с 1-2 хетероатома, избрани независимо от O, S и N, която C_{1-3} алкилова група може да носи 1 или 2 заместителя, избрани от оксо, хидрокси, халогено и C_{1-4} алкокси, и която циклична група може да носи 1 или 2 заместителя, избрани от оксо, хидрокси, халогено, C_{1-4} алкил, C_{1-4} хидроксиалкил и C_{1-4} алкокси);

4) C_{1-5} алкил X^4C_{1-5} алкил X^5R^{26} (където X^4 и X^5 , които могат да бъдат еднакви или различни, са поотделно $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^{27}CO-$, $-CONR^{28}-$, $-SO_2NR^{29}-$, $-NR^{30}SO_2-$ или $-NR^{31}-$ (където R^{27} , R^{28} , R^{29} , R^{30} и R^{31} поотделно независимо представляват водород, C_{1-3} алкил или C_{1-3} алкокси C_{2-3} алкил) и R^{26} представлява водород или C_{1-3} алкил);

5) R^{32} (където R^{32} е 5-6-членна наситена хетероциклена група (свързана през въглерод или азот) с 1-2 хетероатома, избрани независимо от O, S и N, която хетероциклена група може да носи 1 или 2 заместителя, избрани от оксо, хидрокси, халогено, C_{1-4} алкил, C_{1-4} -хидроксиалкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкокси C_{1-4} алкил и C_{1-4} -алкил-сулфонил C_{1-4} алкил);

6) C_{1-5} алкил R^{32} (където R^{32} е според дефинираното по-горе);

- 7) C_{2-5} алкенил R^{32} (където R^{32} е според дефинираното по-горе);
- 8) C_{2-5} алкинил R^{32} (където R^{32} е според дефинираното по-горе);
- 9) R^{33} (където R^{33} представлява пиридонова група, фенилова група или 5-6-членна ароматна хетероциклена група (свързана през въглерод или азот) с 1-3 хетероатома избрани от O, N и S, която пиридонова, фенилова или ароматна хетероциклена група може да носи до 5 заместителя при наличния въглероден атом, избрани от хидрокси, халогено, амино, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} хидроксисалкил, C_{1-4} аминосалкил, C_{1-4} алкиламино, C_{1-4} хидроксисалкокси, карбокси, трифлуорометил, циано, $-CONR^{34}R^{35}$ и $-NR^{36}COR^{37}$ (където R^{34} , R^{35} , R^{36} и R^{37} , които могат да бъдат еднакви или различни, поотделно представляват водород, C_{1-4} алкил или C_{1-3} алкокси- C_{2-3} алкил));
- 10) C_{1-5} алкил R^{33} (където R^{33} е според дефинираното по-горе);
- 11) C_{2-5} алкенил R^{33} (където R^{33} е според дефинираното по-горе);
- 12) C_{2-5} алкинил R^{33} (където R^{33} е според дефинираното по-горе);
- 13) C_{1-5} алкил X^6R^{33} (където X^6 представлява $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^{38}CO-$, $-CONR^{39}-$, $-SO_2NR^{40}-$, $-NR^{41}SO_2-$ или $-NR^{42}-$ (където R^{38} , R^{39} , R^{40} , R^{41} и R^{42} поотделно независимо представляват водород, C_{1-3} алкил или C_{1-3} алкокси- C_{2-3} алкил) и R^{33} е според дефинираното по-горе);
- 14) C_{2-5} алкенил X^7R^{33} (където X^7 представлява $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^{43}CO-$, $-CONR^{44}-$, $-SO_2NR^{45}-$, $-NR^{46}SO_2-$ или $-NR^{47}-$ (където R^{43} , R^{44} , R^{45} , R^{46} и R^{47} поотделно независимо представляват водород, C_{1-3} алкил или C_{1-3} алкокси- C_{2-3} алкил) и R^{33} е според дефинираното по-горе);

15) C_{2-5} алкинил X^8R^{33} (където X^8 представлява $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^{48}CO-$, $-CONR^{49}-$, $-SO_2NR^{50}-$, $-NR^{51}SO_2-$ или $-NR^{52}-$ (където R^{48} , R^{49} , R^{50} , R^{51} и R^{52} поотделно независимо представляват водород, C_{1-3} алкил или C_{1-3} алкокси C_{2-3} алкил) и R^{33} е според дефинираното по-горе);

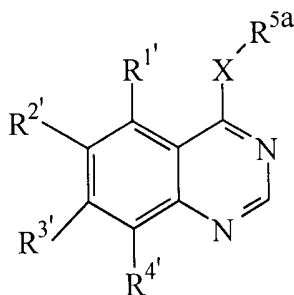
16) C_{1-3} алкил X^9C_{1-3} алкил R^{33} (където X^9 представлява $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^{53}CO-$, $-CONR^{54}-$, $-SO_2NR^{55}-$, $-NR^{56}SO_2-$ или $-NR^{57}-$ (където R^{53} , R^{54} , R^{55} , R^{56} и R^{57} поотделно независимо представляват водород, C_{1-3} алкил или C_{1-3} алкокси C_{2-3} алкил) и R^{33} е според дефинираното по-горе); и

17) C_{1-3} алкил X^9C_{1-3} алкил R^{32} (където X^9 и R^{28} са според дефинираното по-горе):

при получаването на лекарство за използване при инхибиране на аутога2 киназа.

2. Метод за инхибиране на аутога2 киназа в топлокръвно животно, като човек, нуждаещо се от такова лечение, който се състои в прилагане на споменатото животно на ефективно количество от съединение с формула (I), както е дефинирано в претенция 1, или негова фармацевтично приемлива сол, или хидролизиращ се *in vivo* естер.

3. Съединение с формула (IA)



(IA)

или негова сол, естер или амид;

където X е както е определен във връзка с формула (I);

$R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$ са еквивалентни на R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , както са определени във връзка с формула (I) и R^{5a} е евентуално заместен 5-членен хетероароматен пръстен, отговарящ на следните условия:

(i) когато R^{5a} е пиразолова група, тя носи заместител с горните формули (k), (II) или (VI).

(ii) когато X е NH и R^{5a} е заместена пиразолонова или тетразолилова група, най-малко единият от $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ и $R^{4'}$ е различен от водород; или

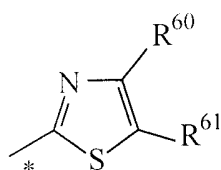
(iii) когато X е O и R^{5a} е 1-метил-4-нитро-1H-имидазол-5-ил, най-малко единият от $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ и $R^{4'}$ е различен от водород; или негова фармацевтично приемлива сол или хидролизиращ се *in vivo* естер.

4. Метод за инхибиране на aurora2 киназа в топлокръвно животно, като човек, нуждаещо се от такова лечение, който се състои в прилагане на споменатото животно на ефективно количество от съединение с формула (I), както е дефинирано в претенция 3, или негова фармацевтично приемлива сол, или хидролизиращ се *in vivo* естер.

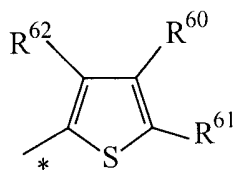
5. Съединение съгласно претенция 1 или 3 за използване в метод за лечение на човешко или животинско тяло.

6. Фармацевтичен състав, характеризиращ се с това, че съдържа съединение съгласно претенция 1 или 3 в комбинация с фармацевтично приемлив носител.

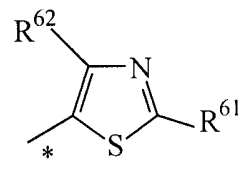
7. Съединение съгласно претенция 3, където R^{5a} е избран от групата, включваща:



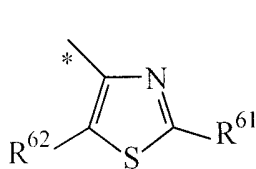
(a)



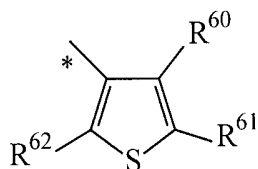
(b)



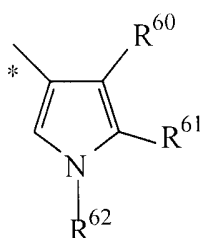
(c)



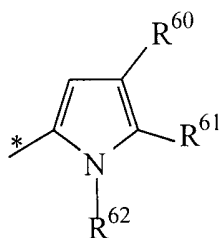
(d)



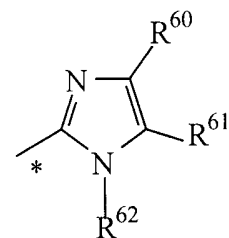
(e)



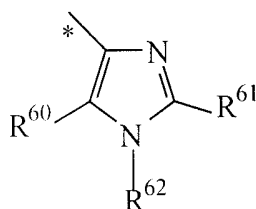
(f)



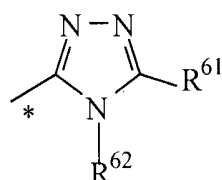
(g)



(h)



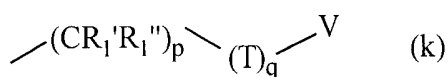
(i)



(j)

където R^{60} , R^{61} и R^{62} са независимо избрани от водород или заместваща група и * означава мястото на закрепване към групата X във формула (IA).

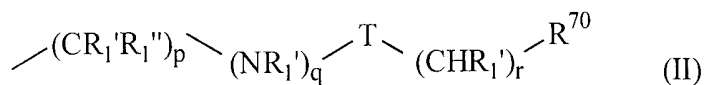
8. Съединение съгласно претенция 7, където R^{60} , R^{61} или R^{62} е група с подформула (k):



където p и q са независимо 0 или 1 и където R_1' и R_1'' са

независимо водород, хидроксид, евентуално заместен алкил, евентуално заместен циклоалкил, халоген, циано, евентуално заместен алкил или евентуално заместен алкенил, където R_1 може да образува с R_1'' 3- до 6-членен пръстен; където T е $C=O$, SO_n , $C(=NOR)CO$, $C(O)C(O)$, $C=NCN$ или $CV=NO$ или където $n = 0, 1$ или 2 и V е независимо R^{63} или $N(R^{63})R^{64}$, където R^{63} и R^{64} са независимо избрани от водород, евентуално заместен хидрокарбил, или евентуално заместен хетероциклически, или R^{63} и R^{64} заедно с азотния атом, към който са прикачени, образуват евентуално заместен хетероциклически пръстен.

9. Съединение съгласно претенция 7, където R^{60} , R^{61} или R^{62} е група с подформула:



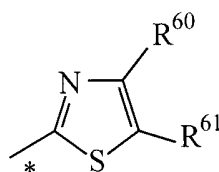
където p и q са независимо 0 или 1 , и r е $0, 1, 2, 3$ или 4 и където R и R' са независимо водород, хидроксид, евентуално заместен алкил, евентуално заместен циклоалкил, халоген, циано, евентуално заместен алкил, евентуално заместен алкенил, където R може да образува с R' 3- до 6-членен пръстен; където T е $C=O$, SO_n , $C(=NOR)CO$, $C(O)C(O)$, $C=NCN$ или $CV=NO$ или където $n = 0, 1$ или 2 и V е независимо R^{63} или $N(R^{63})R^{64}$, където R^{63} и R^{64} са независимо избрани от водород, евентуално заместен хидрокарбил или евентуално заместен хетероциклически или R^{63} и R^{64} заедно с азотния атом, към който са прикачени, образуват евентуално заместен хетероциклически пръстен; където R^{70} е водород, хидроксид (освен когато q е 0), C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, амина, N - C_{1-6} алкиламино, N,N -(C_{1-6} -алкил) $_2$ амино, хидроксид- C_{2-6} алкокси, C_{1-6} алкокси- C_{2-6} алкокси, амина- C_{2-6} алкокси, N - C_{1-6} алкиламино- C_{2-6} алкокси, N,N -(C_{1-6} алкил) $_2$ амино- C_{2-6} -

алкокси или C₃₋₇циклоалкил, или R⁷⁰ е с формула (III):



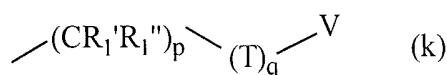
където J е арил, хетероарил или хетероциклил и K е връзка, окси, имино, N-(C₁₋₆алкил)имино, оксиC₁₋₆алкилен, иминоC₁₋₆алкилен, N-(C₁₋₆алкил)иминоC₁₋₆алкилен, -NHC(O)-, -SO₂NH-, -NHCO₂- или -NHC(O)-C₁₋₆алкилен.

10. Съединение съгласно претенция 7, където R^{5a} е представен от:



(a)

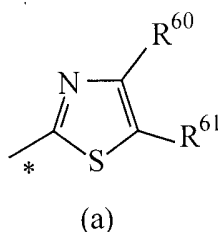
и където R⁶⁰ е халоген, CN или CONR⁶³R⁶⁴ и където R⁶¹ е подформула (k):



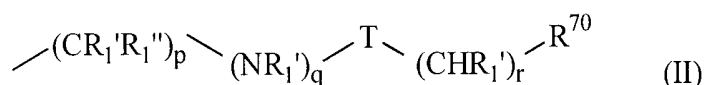
където p и q са независимо 0 или 1 и R_{1'} и R_{1''} са независимо водород, хидрокси, евентуално заместен алкил, евентуално заместен циклоалкил, халоген, циано, евентуално заместен алкил, евентуално заместен алкенил, R_{1'} може да образува с R_{1''} 3- до 6-членен пръстен; където T е C=O, SO_n, C(=NOR)CO, C(O)C(O), C=NCN или V=NO или където n = 0, 1 или 2 и V е независимо R⁶³ или N(R⁶³)R⁶⁴ където R⁶³ и R⁶⁴ са независимо избрани от водород, евентуално заместен хидрокарбил или евентуално заместен хетероциклил или R⁶³ и R⁶⁴ заедно с азотния атом, към който са прикачени, образуват, евентуално заместен хетероциклен пръстен.

11. Съединение съгласно претенция 7, където R^{5a} е

представен от:

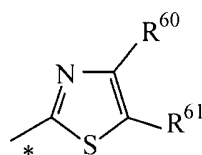


и където R^{60} е халоген, CN, или $\text{CONR}^{63}R^{64}$ и където R^{61} е подформула (II):



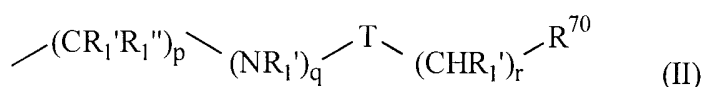
където p и q са независимо 0 или 1, r е 0, 1, 2, 3 или 4 и R и R' са независимо водород, хидроксид, евентуално заместен алкил, евентуално заместен циклоалкил, халоген, циано, евентуално заместен алкил, евентуално заместен алкенил, R може да образува с друга R група 3- до 6-членен пръстен; където T е $\text{C}=\text{O}$, SO_n , $\text{C}(=\text{NOR})\text{CO}$, $\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})$, $\text{C}=\text{NCN}$, или $\text{V}=\text{NO}$ или където $n = 0, 1$ или 2 и V е независимо R^{63} или $\text{N}(R^{63})R^{64}$, където R^{63} и R^{64} са независимо избрани от водород, евентуално заместен хидрокарбил или евентуално заместен хетероцикл или R^{63} и R^{64} заедно с азотния атом, към който са прикачени, образуват евентуално заместен хетероциклен пръстен; където R^{70} е водород, хидроксид (освен когато q е 0), C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, amino, N - C_{1-6} алкиламино, N,N -(C_{1-6} алкил) $_2$ амино, хидроксид C_{2-6} алкокси, C_{1-6} алкокси- C_{2-6} алкокси, amino C_{2-6} алкокси, N - C_{1-6} алкиламино C_{2-6} алкокси, N,N -(C_{1-6} алкил) $_2$ амино C_{2-6} алкокси или C_{3-7} циклоалкил.

12. Съединение съгласно претенция 7, където R^{5a} е представен от:



(a)

и където R^{60} е халоген, CN, или $\text{CONR}^{63}R^{64}$ и където R^{61} е подформула (II):



където p и q са независимо 0 или 1, r е 0, 1, 2, 3 или 4 и R и R' са независимо водород, хидроксид, евентуално заместен алкил, евентуално заместен циклоалкил, халоген, циано, евентуално заместен алкил, евентуално заместен алкенил, R може да образува с друга R група 3- до 6-членен пръстен; където T е $\text{C}=\text{O}$, SO_n , $\text{C}(=\text{NOR})\text{CO}$, $\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})$, $\text{C}=\text{NCN}$, или $\text{V}=\text{NO}$ или където $n = 0, 1$ или 2 и V е независимо R^{63} или $\text{N}(R^{63})R^{64}$ където R^{63} и R^{64} , са независимо избрани от водород, евентуално заместен хидрокарбил или евентуално заместен хетероцикл или R^{63} и R^{64} заедно с азотния атом, към който са прикачени, образуват евентуално заместен хетероциклен пръстен; където R^{70} е с формула (III):

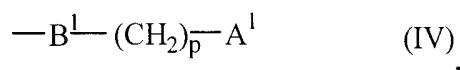


където J е арил, хетероарил или хетероцикл и K е връзка, оксид, имино, N -(C_{1-6} алкил)имино, оксид C_{1-6} алкилен, имино C_{1-6} алкилен, N -(C_{1-6} алкил)имино C_{1-6} алкилен, $-\text{NHC}(\text{O})-$, $-\text{SO}_2\text{NH}-$, $-\text{NH}\text{SO}_2-$ или $-\text{NHC}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ алкилен-,

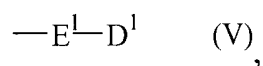
като всяка арилова, хетероарилова или хетероциклова група в групата R^{70} може евентуално да бъде заместена с една или повече групи, избрани от хидроксид, хало, трифлуорометил, циано, меркапто, нитро, amino, карбокси, карбамоил, формил, сулфамойл, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкокси, $-\text{O}-(\text{C}_{1-3}\text{алкил})-\text{O}-$,

C_{1-6} алкил $S(O)_n$ - (където n е 0-2), N - C_{1-6} алкиламино, N,N -(C_{1-6} -алкил) $_2$ амино, C_{1-6} алкоксикарбонил, N - C_{1-6} алкилкарбамоил, N,N -(C_{1-6} -алкил) $_2$ карбамоил, C_{2-6} алканоил, C_{1-6} -алканоилокси, C_{1-6} алканоил-амино, N - C_{1-6} алкилсулфамоил, N,N -(C_{1-6} -алкил) $_2$ сулфамоил, C_{1-6} алкил-сулфониламино и C_{1-6} алкилсулфонил- N -(C_{1-6} алкил)амино,

или всяка арилова, хетероарилова или хетероциклилова група в групата R^{70} може евентуално да бъде заместена с една или повече групи с формула (IV):



където A^1 е хало, хидрокси, C_{1-6} алкокси, циано, амино, N - C_{1-6} -алкиламино, N,N -(C_{1-6} алкил) $_2$ амино, карбокси, C_{1-6} алкоксикарбонил, карбамоил, N - C_{1-6} алкилкарбамоил или N,N -(C_{1-6} алкил) $_2$ карбамоил, p е 1 - 6 и B^1 е връзка, окси, имино, N -(C_{1-6} алкил)имино или $-NHC(O)-$ при условие, че p е 2 или повече, освен ако B^1 е връзка или $-NHC(O)-$; или всяка арилова, хетероарилова или хетероциклилова група в групата R^{70} може евентуално да бъде заместена с една или повече групи с формула (V):



където D^1 е арил, хетероарил или хетероциклил и E^1 е връзка, C_{1-6} алкилен, окси C_{1-6} алкилен, окси, имино, N -(C_{1-6} алкил)имино, имино C_{1-6} алкилен, N -(C_{1-6} алкил)-имино C_{1-6} алкилен, C_{1-6} алкилен-окси C_{1-6} алкилен, C_{1-6} алкилен-имино C_{1-6} алкилен, C_{1-6} алкилен- N -(C_{1-6} -алкил)-имино C_{1-6} алкилен, $-NHC(O)-$, $-NHSO_2-$, $-SO_2NH-$ или $-NHC(O)-C_{1-6}$ алкилен-, като всяка арилова, хетероарилова или хетероциклилова група в заместителя при D^1 може евентуално да

а с една или повече групи, избрани от хидрокси, хало, бъде заместен с C_{1-6} алкокси, карбокси, C_{1-6} алкоксикарбонил, карбамоил, N -(C_{1-6} алкил)карбамоил, C_{2-6} алканоил, amino, N -(C_{1-6} алкил)карбамоил, N -(C_{1-6} алкил) $_2$ карбамоил, N -(C_{1-6} алкил) $_2$ амино и всяка C_{3-7} циклоалкилова или хетероциклилова група в групата R^{70} може евентуално да бъде заместена с един или два оксо- или тиоксо-заместителя, и всяка от групите R^{70} , дефинирани по-горе, която съдържа CH_2 -група, която е прикачена към 2 въглеродни атома, или CH_3 -група, която е прикачена към въглероден атом, може евентуално да носи при всяка спомената CH_2 - или CH_3 -група заместител, избран от хидрокси, amino, C_{1-6} алкокси, N -(C_{1-6} алкил)амино, N -(C_{1-6} алкил) $_2$ амино и хетероциклил.

13. Метод за инхибиране на аутогата 2 киназа в топлокръвно животно, като човек, нуждаещо се от такова лечение, който се състои в прилагане на споменатото животно на ефективно количество от съединение с формула (I) съгласно всяка претенция от 7 до 12, или негова фармацевтично приемлива сол или хидролизиращ се *in vivo* естер.

14. Съединение съгласно всяка претенция от 7 до 12 за използване в метод за лечение на човешко или животинско тяло.

15. Фармацевтичен състав, характеризиращ се с това, че съдържа съединение съгласно всяка претенция от 7 до 12 в комбинация с фармацевтично приемлив носител.

16. Метод за инхибиране на аутогата 2 киназа в топлокръвно животно, като човек, нуждаещо се от такова лечение, който се състои в прилагане на споменатото животно на ефективно количество от съединение съгласно всяка претенция от 7 до 12 или негова фармацевтично приемлива сол или хидролизиращ се *in vivo* естер.