



(51) МПК

C07D 487/04 (2006.01)*A61K 31/4985* (2006.01)*A61K 31/5377* (2006.01)*A61K 31/506* (2006.01)*A61P 35/00* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2007123360/04, 22.11.2005

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
22.11.2005(30) Конвенционный приоритет:
22.11.2004 US 60/630,115

(43) Дата публикации заявки: 27.01.2009

(45) Опубликовано: 20.07.2010 Бюл. № 20

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: WO 2004041162 A2, 21.05.2004. WO
03024969 A1, 27.03.2003. WO 03000688 A1,
03.01.2003. RU 2014332 C1, 15.06.1994.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 22.06.2007(86) Заявка РСТ:
US 2005/042455 (22.11.2005)(87) Публикация РСТ:
WO 2006/058074 (01.06.2006)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной

(72) Автор(ы):

БИНЧ Хэйли (GB),
РОБИНСОН Дэниел (GB),
МИЛЛЕР Эндрю (GB),
ФРАЙСС Дамьен (GB)

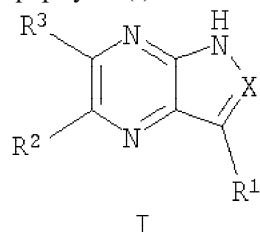
(73) Патентообладатель(и):

ВЕРТЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
ИНКОРПОРЕЙТЕД (US)

(54) ПИРРОЛОПИРАЗИНЫ, ПРИГОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ КИНАЗЫ АВРОРА
А

(57) Реферат:

Изобретение относится к соединениям
формулы (I):



или к его фармацевтически приемлемой
соли, где X представляет собой CH; R¹
представляет собой фенил или 6-членный

гетероарил, включающий 1 или 2 атома азота в
качестве гетероатома, независимо и
необязательно замещенный вплоть до пяти
группами J; R² и R³, каждый независимо,
представляет собой водород, галоген, -V-R
или -V-R^a; R⁵ представляет собой R; R
представляет собой H или необязательно
замещенную C₁₋₆алифатическую группу, где
заместители выбирают из -OR^o, фенила,
замещенного R^o, - N(R^o)₂; где каждый
независимый R^o выбирают из водорода,
галогена, C₁₋₆ алифатической группы; R^a

представляет собой морфолин; V представляет собой связь или Q; Q представляет собой $-NR^5$ -; каждая группа J независимо представляет собой галоген, $-N(R^5)_2$. Изобретение также относится к фармацевтической композиции, обладающей свойством ингибировать протеинкиназу, и к способам ингибирования

активности протеинкиназы Аврора А на основе указанных соединений. Технический результат - получение новых соединений и фармацевтических композиций на их основе, которые могут найти применение в медицине для лечения или снижения тяжести пролиферативного нарушения, такого как рак, у больного. 8 н. и 17 з.п. ф-лы, 2 табл.

RU 2 3 9 4 8 2 5 C 2

RU 2 3 9 4 8 2 5 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

C07D 487/04 (2006.01)*A61K 31/4985* (2006.01)*A61K 31/5377* (2006.01)*A61K 31/506* (2006.01)*A61P 35/00* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2007123360/04, 22.11.2005**(24) Effective date for property rights:
22.11.2005(30) Priority:
22.11.2004 US 60/630,115(43) Application published: **27.01.2009**(45) Date of publication: **20.07.2010 Bull. 20**(85) Commencement of national phase: **22.06.2007**(86) PCT application:
US 2005/042455 (22.11.2005)(87) PCT publication:
WO 2006/058074 (01.06.2006)

Mail address:
**129090, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3, OOO
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",
pat.pov. E.E.Nazinoj**

(72) Inventor(s):

**BINCh Khehji (GB),
ROBINSON Dehniel (GB),
MILLER Ehndrju (GB),
FRAJSS Dam'en (GB)**

(73) Proprietor(s):

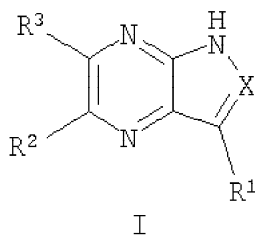
**VERTEKS FARMAS'JuTIKALZ
INKORPOREJTED (US)**

(54) PYRROLOPYRAZINES SUITABLE AS AURORA A KINASE INHIBITORS

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to compounds of formula (I):



pharmaceutically acceptable salts thereof, where X is CH; R¹ is phenyl or a 6-member heteroaryl which contains 1 or 2 nitrogen atoms as heteroatoms, independently and optionally substituted with up to five groups J; R² and R³ each independently represents hydrogen, halogen, -V-R or -V-R^a; R⁵ is R; R is H or an optionally substituted C₁₋₆aliphatic

group, where the substitutes are selected from -OR⁰, phenyl, substituted R⁰, -N(R⁰)₂; where each independent R⁰ is selected from hydrogen, halogen, C₁₋₆aliphatic group; R^a is morpholine, V is a bond or Q; Q is -NR⁵-; each J group independently represents a halogen, -N(R⁵)₂. The invention also relates to a pharmaceutical composition with protein kinase inhibiting properties, and to methods of inhibiting Aurora A protein kinase using the said compounds.

EFFECT: obtaining novel compounds and pharmaceutical compositions based on the said compounds, which can be used in medicine to treat or alleviating a proliferative disorder, such as cancer, in a patient.

25 cl, 2 tbl, 2 ex

Настоящее изобретение находится в области медицинской химии и относится к соединениям, которые представляют собой ингибиторы протеинкиназ, к композициям, содержащим такие соединения, и к способам их применения. В частности, соединения являются ингибиторами киназ Аврора и являются полезными для лечения

5 болезненных состояний, таких как рак, которые облегчают посредством ингибиторов киназ Аврора.

Протеинкиназы составляют большое семейство структурно связанных ферментов, которые являются ответственными за регулирование ряда процессов сигнальной

10 трансдукции в пределах клетки (см. Hardie, G. and Hanks, S. The Protein Kinase Facts Book, I and II, Academic Press, San Diego, CA: 1995). Протеинкиназы являются привлекательными и испытанными мишенями для новых терапевтических средств для лечения ряда заболеваний человека, примеры которых включают гливек и Tarceva.

Киназы Аврора являются особенно привлекательными благодаря их связи с

15 многочисленными раковыми заболеваниями человека и роли, которую они играют в стимуляции пролиферации таких раковых клеток (Harrington et al., Nature Med., 2004, 10, 262).

Протеины Аврора представляют собой семейство трех с высокой степенью родства сериновых/треониновых киназ (обозначаемых Аврора-А, -В и -С), которые являются основными в продвижении через митотическую фазу клеточного цикла. Особенно Аврора-А играет ключевую роль в созревании и сегрегации centrosомы, формировании митотического веретена и правильной сегрегации хромосом. Аврора-В

20 представляет собой хромосомный протеин-«пассажир», который играет центральную роль в регулировании выстраивания хромосом на метафазной пластинке, контрольной точки сборки веретена и правильного завершения цитокинеза (клеточного деления).

Переэкспрессию Авроры-А, -В или -С наблюдали в ряде раковых заболеваний

30 человека, включающих кишечные, яичниковые, желудочные и инвазивные протоковые аденокарциномы. Кроме того, амплификация локуса AURKA, который кодирует Аврору-А, коррелирует (соотносится) с несовершенным прогнозом для больного раком груди без поражения лимфатических узлов. К тому же переэкспрессия Авроры-А, как было показано, трансформирует фибробласты млекопитающих, давая начало

35 анеуплоидным клеткам, содержащим мультиполярные веретена.

Ряд исследований в настоящий момент продемонстрировали, что уменьшение или ингибирование Авроры-А или -В в раковых клеточных линиях человека

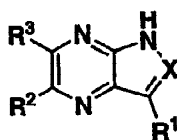
40 посредством siRNA (короткие интерферирующие молекулы РНК), доминантных отрицательных или нейтрализующих антител нарушает продвижение через митотическое деление клетки с аккумулярованием клеток с 4N ДНК, и в некоторых случаях после этого следует эндоредупликация и гибель клетки.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящее время обнаружено, что соединения этого изобретения и их

45 фармацевтически приемлемые композиции являются эффективными ингибиторами протеинкиназ. В некоторых вариантах осуществления эти соединения являются эффективными в качестве ингибиторов протеинкиназ Аврора и в некоторых вариантах осуществления - в качестве ингибиторов протеинкиназы Аврора-А. Эти

50 соединения имеют общую формулу I:



I

или представлены в виде их фармацевтически приемлемых солей, где X, R¹, R² и R³ являются такими, как определены ниже.

Эти соединения и их фармацевтические композиции являются полезными для лечения или предотвращения многих заболеваний, включая заболевание сердца, диабет, болезнь Альцгеймера, иммунодефицитные состояния, воспалительные заболевания, повышенное кровяное давление, аллергические заболевания, аутоиммунные заболевания, деструктивные нарушения кости, такие как остеопороз, пролиферативные или гиперпролиферативные нарушения, инфекционные заболевания, иммунологически обусловленные заболевания и вирусные заболевания, но не ограничиваясь этим.

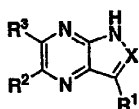
Композиции также являются полезными в способах предотвращения гибели клеток и гиперплазии, и, следовательно, могут быть использованы для лечения или предотвращения реперфузии/ишемии при инсульте, сердечных приступах и гипоксии органа. Также композиции являются полезными в способах предотвращения индуцированной тромбином агрегации тромбоцитов. Особенно полезными композиции являются для лечения расстройств (нарушений), таких как хроническая миелогенная лейкемия (CML), острая миелоидная лейкемия (AML), острая промиелоцитная лейкемия (APL), ревматоидный артрит, астма, остеоартрит, ишемия, рак (в том числе, но не ограничиваясь этим, рак яичника, рак груди и рак эндометрия), заболевание печени, в том числе ишемия печени, заболевание сердца, такое как инфаркт миокарда и застойная сердечная недостаточность, патологические иммунные состояния, включающие активацию Т-клеток, и нейродегенеративные расстройства.

Соединения настоящего изобретения также являются полезными для изучения киназ в биологических и патологических явлениях; для изучения внутриклеточных путей сигнальной трансдукции, обусловленных такими киназами; и для сравнительной оценки новых ингибиторов киназ.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Общее описание соединений изобретения

Настоящее изобретение относится к соединению формулы I:



I

или к его фармацевтически приемлемой соли, где X представляет собой СН или N;

R^1 представляет собой C_{6-10} арил или 5-14-членный гетероарил, независимо и необязательно замещенный вплоть до пяти группами J;

R^2 и R^3 , каждый независимо, представляет собой водород, галоген, -CN, -NO₂, -V-R, -V-R^a или -V-R^b, необязательно замещенный R^7 ;

R^4 представляет собой R^5 , -C₁₋₄ аралкил, -COR⁵, -CO₂R⁵, -CON(R⁵)₂, SO₂R⁵ или -SO₂N(R⁵)₂; или два R^4 , взятые вместе с атомом(ами), к которому(ым) они присоединены, образуют необязательно замещенную 3-10-членную циклоалифатическую группу или 5-14-членную гетероциклическую группу;

R^5 представляет собой необязательно замещенный R, C_{6-10} арильную группу, C_{3-10} циклоалифатическую группу, 5-14-членную гетероарильную группу или 5-14-членную гетероциклическую группу;

или два R^5 вместе с атомом(ами), к которому(ым) они присоединены, образуют необязательно замещенное 3-7-членное моноциклическое или 8-14-членное бициклическое кольцо;

R представляет собой H или необязательно замещенную C₁₋₆ алифатическую группу;

R^a представляет собой необязательно замещенную C_{6-10} арильную группу, C_{3-10} циклоалифатическую группу, 5-14-членную гетероарильную группу или 5-14-членную гетероциклическую группу;

R^b представляет собой -OR⁵, -N(R⁵)₂ или -SR⁵;

V представляет собой связь, Q или необязательно замещенную C₁₋₆ алифатическую цепь, где вплоть до двух метиленовых звеньев цепи являются необязательно и независимо заменены Q в химически стабильной группировке;

Q представляет собой -NR⁵-, -S-, -O-, -CS-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)-, -C(O)C(O)-, -C(O)NR⁵-, -NR⁵C(O)-, -NR⁵C(O)O-, -SO₂NR⁵-, -NR⁵SO₂-, -C(O)NR⁵NR⁵-, -NR⁵C(O)NR⁵-, -OC(O)NR⁵-, -NR⁵NR⁵-, -NR⁵SO₂NR⁵-, -SO-, -SO₂-, -PO-, -PO₂- или -PONR⁵-;

каждая группа J независимо представляет собой галоген, необязательно замещенную C₁₋₆ алифатическую группу, C₁₋₆ алкоксигруппу, -N(R⁵)₂-, -C(O)R⁵-, -NC(O)R⁵-, -C(O)NR⁵-, -C(O)OR⁵-, -SOR⁵-, -SO₂R⁵ или -U-(R⁶)_n,

где каждый R⁶ независимо представляет собой H или необязательно замещенную C₁₋₁₂ алифатическую группу, C_{3-10} циклоалифатическую группу, C₇₋₁₂ бензоконденсированную циклоалифатическую группу, C_{6-10} арильную группу, 5-14-членную гетероциклическую группу, 5-14-членную гетероарильную группу, -OR⁵-, -N(R⁴)₂ или -SR⁵;

U представляет собой связь или необязательно замещенную C₁₋₆ алифатическую группу, где вплоть до двух метиленовых звеньев необязательно и независимо заменены Y в химически стабильной группировке;

Y представляет собой группу, выбранную из -O-, -NR⁵-, -S-, -NR⁵C(O)-, -N(SO₂)-, -NR⁵C(O)NR⁵-, -C(O)NR⁵-, -C(O)-, -OC(O)NR⁵-, -NR⁵C(O)O-, -C(O)O- или -OC(O)-;

n имеет значение 1 или 2;

R^7 представляет собой =O, =NR, =S, -CN, -NO₂ или -Z-R^c;

Z представляет собой связь или необязательно замещенную C₁₋₆ алифатическую группу, где вплоть до двух метиленовых звеньев цепи необязательно и независимо

заменены группами $-NR^5$ -, $-S$ -, $-O$ -, $-CS$ -, $-C(O)O$ -, $-OC(O)$ -, $-C(O)$ -, $-C(O)C(O)$ -, $-C(O)NR^5$ -, $-NR^5C(O)$ -, $-NR^5C(O)O$ -, $-SO_2NR^5$ -, $-NR^5SO_2$ -, $-C(O)NR^5NR^5$ -, $-NR^5C(O)NR^5$ -, $-OC(O)NR^5$ -, $-NR^5NR^5$ -, $-NR^5SO_2NR^5$ -, $-SO$ -, $-SO_2$ -, $-PO$ -, $-PO_2$ - или $-POR^5$ -;

R^c представляет собой необязательно замещенное 3-8-членное насыщенное, частично ненасыщенное или полностью ненасыщенное моноциклическое кольцо, имеющее 0-3 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, или необязательно замещенную 8-12-членную насыщенную, частично ненасыщенную или полностью ненасыщенную бициклическую кольцевую систему, имеющую 0-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

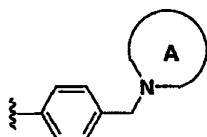
В некоторых вариантах осуществления для соединений, описанных непосредственно выше:

а) в тех случаях, когда R^1 представляет собой незамещенный фенил, R^2 и R^3 не являются, каждый независимо, H, группой CH_3 или незамещенным фенилом;

б) в тех случаях, когда R^1 представляет собой незамещенный фенил, R^2 не является CN и R^3 не является NH_2 ;

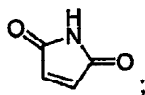
в) в тех случаях, когда X представляет собой N и R^2 и R^3 представляют собой H, R^1 не является незамещенным 2-нафтилом;

г) в тех случаях, когда один из R^2 или R^3 является необязательно замещенным фенилом, другой из R^2 или R^3 не является



где кольцо A является необязательно замещенной гетероциклической группой. В других вариантах осуществления

а) R^1 не является



б) в тех случаях, когда R^1 представляет собой пятичленный гетероарил, он не является замещенным в орто-положении группой J, где J представляет собой 2,3-дигалогензамещенный фенил.

2. Соединения и определения

Соединения этого изобретения включают соединения, в общих чертах описанные выше, и дополнительно проиллюстрированы посредством классов, подклассов химических соединений и веществ, раскрытых в этом описании. Если не указано иначе, используют следующие определения описания. Для достижения целей этого изобретения химические элементы обозначены в соответствии с Периодической системой химических элементов, версия CAS (*Chemical Abstracts Service* = Реферативная

служба по химии), Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. Кроме того, общие законы органической химии описаны в «Organic Chemistry», Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, and «March's Advanced Organic Chemistry», 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, полное содержание которых таким образом включено путем ссылки.

Описанные в этом документе соединения изобретения могут быть необязательно замещенными одним или более заместителями так, как проиллюстрировано в общих чертах выше, или так, как показано на примерах конкретных классов, подклассов химических веществ и веществ изобретения. Следует обратить внимание, что фразу «необязательно замещенный» используют попеременно с фразой «замещенный или незамещенный». В общем, термин «замещенный», предваряемый термином «необязательно» или нет, относится к замене радикалов водорода в данной структуре группами конкретного заместителя. Если не указано иначе, необязательно замещенная группа может иметь заместитель в каждом заменяемом положении группы и в тех случаях, когда может быть замещено более одного положения в любой данной структуре более чем одним заместителем, выбранным из конкретной группы, заместитель может быть или тем же самым или различным в каждом положении. Комбинации заместителей, предусматриваемые в этом изобретении, предпочтительно представляют собой комбинации, которые приводят к образованию стабильных или химически возможных соединений. Термин «стабильный», используемый в этом описании, относится к соединениям, которые в основном не меняются, когда их подвергают условиям, которые делают возможным их получение, обнаружение и, предпочтительно, их извлечение, очистку и применение для одной или более целей, раскрытых в этой патентной заявке. В некоторых вариантах осуществления стабильное соединение или химически возможное соединение представляет собой соединение, которое в основном не меняется, при поддержании температуры 40°C или менее, в отсутствие влаги или других химически реакционноспособных сред, в течение, по меньшей мере, недели.

Термин «алифатический» или «алифатическая группа», используемый в этом описании, означает замещенный или незамещенный углеводород с прямой (т.е. неразветвленной) или разветвленной цепью, который является полностью насыщенным или который содержит одно или более ненасыщенных звеньев, или моноциклический углеводород, или бициклический углеводород, который является полностью насыщенным или который содержит одно или более ненасыщенных звеньев, но которые не являются ароматическими (также именуемые в этом описании как «карбоцикл», «циклоалифатический» или «циклоалкил»), который имеет единственную точку присоединения к остальной молекуле. Если не указано иначе, алифатические группы содержат 1-20 алифатических атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алифатические группы содержат 1-10 алифатических атомов углерода. В других вариантах осуществления алифатические группы содержат 1-8 алифатических атомов углерода. В еще других вариантах осуществления алифатические группы содержат 1-6 алифатических атомов углерода и в еще других вариантах осуществления алифатические группы содержат 1-4 алифатических атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления термин «циклоалифатический» (или «карбоцикл», или «циклоалкил») относится к моноциклическому C₃-C₈ углеводороду или к бициклическому C₈-C₁₂ углеводороду, который является полностью насыщенным или который содержит одно или более ненасыщенных звеньев, но которые не являются ароматическими, который имеет единственную точку

присоединения к остальной части молекулы, где любое отдельное кольцо в упомянутой бициклической кольцевой системе имеет 3-7 членов. Подходящие алифатические группы включают линейные или разветвленные, замещенные или незамещенные алкильные, алкенильные, алкинильные группы и их гибриды, такие как (циклоалкил)алкил, (циклоалкенил)алкил или (циклоалкил)алкенил, но не ограничиваются этим.

Термин «гетероалифатический», используемый в этом описании, означает алифатические группы, где один или два атома углерода независимо заменяют одним или более атомами кислорода, серы, азота, фосфора или кремния.

Гетероалифатические группы могут быть замещенными или незамещенными, разветвленными или неразветвленными, циклическими или нециклическими и включают «гетероцикл», «гетероциклические», «гетероциклоалифатические» или «гетероциклические» группы.

Термин «гетероцикл», «гетероциклический», «гетероциклоалифатический» или «гетероциклический», используемый в этом описании, означает неароматические, моноциклические, бициклические или трициклические кольцевые системы, в которых один или более членов кольца представляют собой независимо выбранный гетероатом. В некоторых вариантах осуществления «гетероцикл», «гетероциклическая», «гетероциклоалифатическая» или «гетероциклическая» группа имеет три-четырнадцать членов кольца, где один или более членов кольца представляют собой гетероатом, независимо выбранный из кислорода, серы, азота или фосфора, и каждое кольцо в системе содержит от 3 до 7 членов кольца. Подходящие гетероциклы включают 3-1Н-бензимидазол-2-он, 3-(1-алкил)бензимидазол-2-он, 2-тетрагидрофуранил, 3-тетрагидрофуранил, 2-тетрагидротиофенил, 3-тетрагидротиофенил, 2-морфолиногруппу, 3-морфолиногруппу, 4-морфолиногруппу, 2-тиоморфолиногруппу, 3-тиоморфолиногруппу, 4-тиоморфолиногруппу, 1-пирролидинил, 2-пирролидинил, 3-пирролидинил, 1-тетрагидропиперазинил, 2-тетрагидропиперазинил, 3-тетрагидропиперазинил, 1-пиперидинил, 2-пиперидинил, 3-пиперидинил, 1-пиразолинил, 3-пиразолинил, 4-пиразолинил, 5-пиразолинил, 1-пиперидинил, 2-пиперидинил, 3-пиперидинил, 4-пиперидинил, 2-тиазолидинил, 3-тиазолидинил, 4-тиазолидинил, 1-имидазолидинил, 2-имидазолидинил, 4-имидазолидинил, 5-имидазолидинил, индолинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, бензотиолан, бензодитиан и 1,3-дигидроимидазол-2-он.

Термин «гетероатом» означает один или более атомов кислорода, серы, азота, фосфора или кремния (в том числе любую окисленную форму азота, серы, фосфора или кремния; кватернизованную форму любого азотистого основания или заменяемый азот гетероциклического кольца, например N (как в 3,4-дигидро-2H-пирролиле), NH (как в пирролидиниле) или NR⁺ (как в N-замещенном пирролидиниле)).

Термин «ненасыщенный», используемый в этом описании, означает то, что фрагмент имеет одно или более ненасыщенных звеньев.

Термин «алкоксигруппа» или «тиоалкил», используемый в этом описании, относится к алкильной группе, определенной ранее, которая является присоединенной к основной углеродной цепи посредством атома кислорода («алкоксигруппа») или атома серы («тиоалкил»).

Термины «галогеналкил», «галогеналкенил» и «галогеналкоксигруппа» означает алкил, алкенил или алкоксигруппу, в зависимости от обстоятельств, замещенные одним или более атомами галогена. Термин «галоген» означает F, Cl, Br или I.

Термин «арил», используемый как таковой или как часть большего фрагмента, как

в терминах «арилалкил», «арилалкоксигруппа» или «арилоксиалкил», относится к моноциклическим, бициклическим и трициклическим кольцевым системам, имеющим всего пять-четырнадцать членов кольца, где, по меньшей мере, одно кольцо в системе является ароматическим и где каждое кольцо в системе содержит 3-7 членов кольца.

Термин «арил» может быть использован попеременно с термином «арильное кольцо». Термин «арил» также относится к гетероарильным кольцевым системам, определяемым в этом описании ниже. Термин «гетероарил», используемый как таковой или как часть большего фрагмента, как в терминах «гетероарилалкил» или «гетероарилалкоксигруппа», относится к моноциклическим, бициклическим и трициклическим кольцевым системам, имеющим всего пять-четырнадцать членов кольца, где, по меньшей мере, одно кольцо в системе является ароматическим, по меньшей мере, одно кольцо в системе содержит один или более гетероатомов и где каждое кольцо в системе содержит 3-7 членов кольца. Термин «гетероарил» может быть использован попеременно с термином «гетероарильное кольцо» или с термином «гетероароматический». Подходящие гетероарильные кольца включают 2-фуранил, 3-фуранил, N-имидазолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил, 5-имидазолил, бензимидазолил, 3-изоксазолил, 4-изоксазолил, 5-изоксазолил, 2-оксазолил, 4-оксазолил, 5-оксазолил, N-пирролил, 2-пирролил, 3-пирролил, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 2-пиримидинил, 4-пиримидинил, 5-пиримидинил, пиридазинил (например, 3-пиридазинил), 2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил, тетразолил (например, 5-тетразолил), триазолил (например, 2-триазолил и 5-триазолил), 2-тиенил, 3-тиенил, бензофурил, бензотиофенил, индолил (например, 2-индолил), пиразолил (например, 2-пиразолил), изотиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, пуринил, пиразинил, 1,3,5-триазинил, хиолинил (например, 2-хиолинил, 3-хиолинил, 4-хиолинил) и изохиолинил (например, 1-изохиолинил, 3-изохиолинил или 4-изохиолинил).

Арильная (включая арилалкил, арилалкоксигруппу, арилоксиалкил и т.п.) или гетероарильная (включая гетероарилалкил и гетероарилалкоксигруппу и т.п.) группа может содержать один или более заместителей и, соответственно, может быть «необязательно замещенной». Если не определено иначе выше в этом описании, подходящие заместители на ненасыщенном атоме углерода арильной или гетероарильной группы, как правило, выбирают из галогена; $-R^\circ$; $-OR^\circ$; $-SR^\circ$; фенила (Ph), необязательно замещенного посредством R° ; $-O(Ph)$, необязательно замещенного посредством R° ; $-(CH_2)_{1-2}(Ph)$, необязательно замещенного посредством R° ; $-CH=CH(Ph)$, необязательно замещенного посредством R° ; 5-6-членного гетероарила или гетероциклического кольца, необязательно замещенного посредством R° ; $-NO_2$; $-CN$; $-N(R^\circ)_2$; $-NR^\circ C(O)R^\circ$; $-NR^\circ C(S)R^\circ$; $-NR^\circ C(O)N(R^\circ)_2$; $-NR^\circ C(S)N(R^\circ)_2$; $-NR^\circ CO_2R^\circ$; $-NR^\circ NR^\circ C(O)R^\circ$; $-NR^\circ NR^\circ C(O)N(R^\circ)_2$; $-NR^\circ NR^\circ CO_2R^\circ$; $-C(O)C(O)R^\circ$; $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$; $-CO_2R^\circ$; $-C(O)R^\circ$; $-C(S)R^\circ$; $-C(O)N(R^\circ)_2$; $-C(S)N(R^\circ)_2$; $-OC(O)N(R^\circ)_2$; $-OC(O)R^\circ$; $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(NOR^\circ)R^\circ$; $-S(O)_2R^\circ$; $-S(O)_3R^\circ$; $-SO_2N(R^\circ)_2$; $-S(O)R^\circ$; $-NR^\circ SO_2N(R^\circ)_2$; $-NR^\circ SO_2R^\circ$; $-N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(=NH)-N(R^\circ)_2$; $-P(O)_2R^\circ$; $-PO(R^\circ)_2$; $-OPO(R^\circ)_2$ или $-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R^\circ$; где каждый R° независимо выбирают из водорода, необязательно замещенной C_{1-6} алифатической группы, незамещенного 5-6-членного гетероарила или гетероциклического кольца, фенила, $-O(Ph)$ или $-CH_2(Ph)$ или, вопреки определению выше, два независимых R° на одном и том же заместителе или на различных заместителях, взятые вместе с атомом(ми), с которым(и) каждый R° связан, образуют необязательно замещенное 3-12-членное насыщенное, частично ненасыщенное или полностью ненасыщенное

моноциклическое или бициклическое кольцо, имеющее 0-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы.

Необязательные заместители на алифатической группе, R° , выбирают из NH_2 , $NH(C_{1-4}$ алифатическая группа), $N(C_{1-4}$ алифатическая группа) $_2$, галогена, C_{1-4} алифатической группы, OH , $O(C_{1-4}$ алифатическая группа), NO_2 , CN , CO_2H , $CO_2(C_{1-4}$ алифатическая группа), $O(\text{галоген}C_{1-4}$ алифатическая группа) или галоген C_{1-4} алифатической группы, где каждая из вышеприведенных C_{1-4} алифатических групп в R° является незамещенной.

Алифатическая или гетероалифатическая группа или неароматическое гетероциклическое кольцо могут содержать один или более заместителей и соответственно могут быть «необязательно замещенными». Если не определено иначе выше и в этом описании, подходящие заместители на насыщенном углеводе алифатической или гетероалифатической группы или неароматического гетероциклического кольца выбирают из заместителей, перечисленных выше для ненасыщенного углерода арильной или гетероарильной группы и дополнительно включают следующее: $=O$, $=S$, $=NNHR^*$, $=NN(R^*)_2$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHCO_2$ (алкил), $=NNHSO_2$ (алкил) или $=NR^*$, где каждую группу R^* независимо выбирают из водорода или необязательно замещенной C_{1-6} алифатической группы.

Если не определено иначе выше и в этом описании, обязательные заместители на азоте неароматического гетероциклического кольца, как правило, выбирают из группы $-R^+$, $-N(R^+)_2$, $-C(O)R^+$, $-CO_2R^+$, $-C(O)C(O)R^+$, $-C(O)CH_2C(O)R^+$, $-SO_2R^+$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-C(=S)N(R^+)_2$, $-C(=NH)-N(R^+)_2$ или $-NR^+SO_2R^+$; где R^+ представляет собой водород, необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенную группу $-O(Ph)$, необязательно замещенную группу $-CH_2(Ph)$, необязательно замещенную группу $-(CH_2)_{1-2}(Ph)$; необязательно замещенную группу $-CH=CH(Ph)$; или незамещенное 5-6-членное гетероарильное или гетероциклическое кольцо, имеющее от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота или серы или, вопреки определению выше, два независимых R^+ , на одном и том же заместителе или на различных заместителях, взятые вместе с атомом(ами), с которым(и) каждая группа R^+ связана, образуют необязательно замещенное 3-12-членное насыщенное, частично ненасыщенное или полностью ненасыщенное моноциклическое или бициклическое кольцо, имеющее 0-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы.

Необязательные заместители на алифатической группе или фенильном кольце, R^+ , выбирают из $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алифатическая группа), $-N(C_{1-4}$ алифатическая группа) $_2$, галогена, C_{1-4} алифатической группы, $-OH$, $-O(C_{1-4}$ алифатическая группа), $-NO_2$, $-CN$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4}$ алифатическая группа), $-O(\text{галоген}C_{1-4}$ алифатическая группа) или галоген(C_{1-4} алифатическая группа), где каждая из вышеприведенных C_{1-4} алифатических групп в R^+ является незамещенной.

Термин «алкилиденовая цепь» относится к неразветвленной или разветвленной углеродной цепи, которая может быть полностью насыщенной или иметь одно или более ненасыщенных звеньев и которая имеет две точки присоединения к остальной части молекулы.

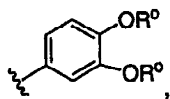
Термин «защитная группа», используемый в этом описании, относится к агенту, используемому для временного блокирования одного или более желательных реакционноспособных центров в многофункциональном соединении. В некоторых вариантах осуществления защитная группа имеет одно или более, или

предпочтительно все следующие свойства: а) селективно реагирует с хорошим выходом, давая защищенный субстрат (молекулу многофункционального соединения), который является стабильным по отношению к реакциям, протекающим на одном или более других реакционноспособных центрах; и б) является селективно удаляемой с хорошим выходом посредством реагентов, которые не воздействуют на восстанавливаемую функциональную группу. Характерные защитные группы подробно описаны в публикациях: Greene, T.W., Wuts, P.G. in «Protective Groups in Organic Synthesis», Third Edition, John Wiley & Sons, New York: 1999, полностью включенных в настоящее описание в качестве ссылки. Термин «защитная группа по азоту», используемый в этом описании, относится к агентам, используемым для временного блокирования одного или более желательных азотных/азотсодержащих реакционноспособных центров в многофункциональном соединении.

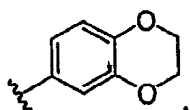
Предпочтительные защитные группы по азоту также обладают свойствами, приведенными в качестве примера выше, и некоторые типичные защитные группы по азоту также подробно описаны в главе 7 публикаций: Greene, T.W., Wuts, P.G. in «Protective Groups in Organic Synthesis», Third Edition, John Wiley & Sons, New York: 1999, полностью включенных в данное описание в качестве ссылки.

Как подробно описано выше, в некоторых вариантах осуществления два независимых R° (или R^+ , R, R', или любая другая переменная, аналогично определенная в этом описании), взятые вместе с атомом(ами), с которым(и) они связаны, образуют необязательно замещенное 3-12-членное насыщенное, частично ненасыщенное или полностью ненасыщенное моноциклическое или бициклическое кольцо, имеющее 0-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы.

Типичные кольца, которые образуются, когда два независимых R° (или R^+ , R, R', или любой другой переменной, аналогично определенной в этом описании) берут вместе с атомом(ами), с которым(и) связана каждая переменная, включают следующее: а) два независимых R° (или R^+ , R, R', или любой другой переменной, аналогично определенной в этом описании), которые присоединены к одному и тому же атому и взяты вместе с этим атомом с образованием кольца, например $N(R^\circ)_2$, где оба R° взяты вместе с атомом азота с образованием пиперидин-1-ильной, пиперазин-1-ильной или морфолин-4-ильной группы; и б) два независимых R° (или R^+ , R, R', или любой другой переменной, аналогично определенной в этом описании), которые присоединены к различным атомам и взяты вместе с обоими этими атомами с образованием кольца, например, в тех случаях, когда фенильная группа является замещенной двумя группами OR° :



эти два R° берут вместе с атомами кислорода, к которым они присоединены, с образованием конденсированного 6-членного кислородсодержащего кольца:



но не ограничиваются этим. Будет понятно, что могут быть образованы многие

другие кольца, когда два независимых R^o (или R^+ , R , R' , или любой другой переменной, аналогично определенной в этом описании) взяты вместе с атомом(ами), к которому(ым) каждая переменная присоединена, и что примеры, описанные подробно

Если не установлено иначе, структуры, отраженные в этом описании, как подразумевают, также включают все изомерные (например, энантиомерные, диастереомерные и геометрические (или конформационные)) формы структуры; например R - и S -конфигурации для каждого асимметричного центра, (Z) - и (E) -изомеры двойной связи, и (Z) и (E) конформационные изомеры. Следовательно, отдельные стереохимические изомеры, а также энантиомерные, диастереомерные и геометрические (или конформационные) смеси соединений настоящего изобретения попадают в объем изобретения. Если не установлено иначе, все таутомерные формы соединений изобретения находятся в объеме изобретения. Кроме того, если не установлено иначе, структуры, отраженные в этом описании, как подразумевается, также включают соединения, которые отличаются только присутствием одного или более изотопно обогащенных атомов. Например, соединения, имеющие настоящие структуры за исключением замены водорода на дейтерий или тритий или замены углерода на ^{13}C - или ^{14}C -обогащенный углерод, попадают в объем изобретения. Такие соединения являются полезными, например, в качестве аналитического средства или проб в биологическом анализе.

3. Описание типичных соединений

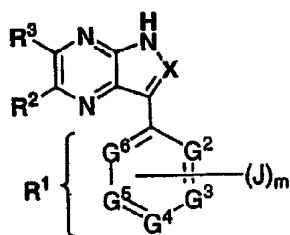
В некоторых вариантах осуществления изобретения X представляет собой группу CN .

В других вариантах осуществления X представляет собой N .

В одном варианте осуществления R^1 представляет собой 5-6-членный арил или гетероарил. Каждое кольцо R^1 независимо является или незамещенным, или замещенным вплоть до пяти группами J .

В еще одном варианте осуществления R^1 представляет собой 5-6-членный гетероарил.

Один вариант осуществления этого изобретения является представленным формулой II:



Формула II

где R^1 представляет собой 6-членное моноциклическое кольцо, где каждый G (G^2 , G^3 , G^4 , G^5 и G^6) независимо представляет собой CH или N ; ноль, один, два или три G представляют собой N ; m имеет значение 0-5.

В одном варианте осуществления один, два или три G представляют собой N .

В другом варианте осуществления G^2 представляет собой N .

В еще одном варианте осуществления любые два G , выбранные из G^2 , G^3 , G^4 , G^5 и

G^6 , представляют собой N.

В еще одном другом варианте осуществления только один G представляет собой N.

В еще одном варианте осуществления R^1 представляет собой фенил, необязательно замещенный вплоть до 5 группами J.

В некоторых вариантах осуществления этого изобретения J представляет собой $-U-(R^6)_n$, где

каждый R^6 независимо представляет собой H или необязательно замещенную C_{1-12} алифатическую группу, C_{3-10} циклоалифатическую группу, C_{7-12} бензоконденсированную циклоалифатическую группу, C_{6-10} арильную группу, 5-14-членную гетероциклическую группу, 5-14-членную гетероарильную группу, OR^5 , $N(R^4)_2$ или SR^5 ;

U представляет собой связь или необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу, где вплоть до двух метиленовых звеньев необязательно заменены на Y в химически стабильной группировке;

Y представляет собой группу, выбранную из $-O-$, $-NR^5-$, $-S-$, $-NR^5C(O)-$, $-N(SO_2)-$, $-NR^5C(O)NR^5-$, $-C(O)NR^5-$, $-C(O)-$, $-OC(O)NR^5-$, $-NR^5C(O)O-$, $-C(O)O-$ или $-OC(O)-$; и n имеет значение 1 или 2.

В одном варианте осуществления этого изобретения Y представляет собой $-O-$, $-NR^5-$ или $-S-$.

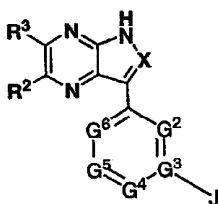
В еще одном варианте осуществления Y представляет собой $-NR^5(C=O)-$ или $-(C=O)NR^5-$.

В еще одном варианте осуществления Y представляет собой $-NR^5-$.

В еще одном другом варианте осуществления одно метиленовое звено U является замененным на Y.

В еще одном варианте осуществления U представляет собой группу $-Y-(C_{1-5}\text{алифатическая группа})-$. В некоторых вариантах осуществления Y присоединен к R^1 , а C_{1-5} алифатическая группа присоединена к R^6 . В других вариантах осуществления Y присоединен к R^6 , а C_{1-5} алифатическая группа присоединена к R^1 .

Некоторые варианты осуществления представлены соединением формулы III, в которой G^3 представляет собой углерод, а J является замещенной в положении 3, что показано:



Формула III

В некоторых вариантах осуществления J представляет собой $-U-(R^6)_n$.

В одном варианте осуществления этого изобретения R^6 представляет собой необязательно замещенную C_{3-10} циклоалифатическую группу или C_{7-12} бензоконденсированную циклоалифатическую группу.

В еще одном варианте осуществления R^6 представляет собой необязательно замещенный 5-6-членный арил или гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой необязательно замещенный 5-6-членный арил; в
 5 других вариантах осуществления R^6 представляет собой необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил.

В еще одном варианте осуществления R^6 представляет собой необязательно замещенный фенил.

10 В еще одном другом варианте осуществления R^6 представляет собой необязательно замещенную 5-6-членную гетероциклическую группу.

В некоторых вариантах осуществления U представляет собой связь.

В других вариантах осуществления U представляет собой C_{1-3} алифатическую группу, где заменены ноль метиленовых звеньев.

15 В одном варианте осуществления U представляет собой группу $-NRCH(CH_3)-$, где метильная группа находится в S-конформации. Будет понятно, что атом в группе $-NRCH(CH_3)-$, который присоединен к формуле I, формуле II или формуле III, представляет собой атом «-N».

20 В еще одном варианте осуществления R^6 замещен галогеном, C_{1-6} алифатической группой, C_{1-6} алкоксигруппой, $-CN$, $-N(R^5)_2$, $-C(O)R^5$, $-NC(O)R^5$, $-C(O)NR^5$, $-C(O)OR^5$, $-SOR^5$ или $-SO_2R^5$.

В еще одном варианте осуществления этого изобретения R^2 и R^3 представляют собой, каждый независимо, V-R.

25 В одном варианте осуществления R^2 и R^3 представляют собой, каждый независимо, V- R^a .

В еще одном варианте осуществления R^2 и R^3 представляют собой, каждый независимо, V- R^b .

30 В еще одном варианте осуществления V представляет собой алифатическую цепь; одно метиленовое звено в V заменено на Q и Q выбирают из группы $-O-$, $-NR^5-$, $-S-$, $-C(O)O-$ и $-NR^5C(O)-$.

35 В еще одном варианте осуществления V представляет собой необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую цепь, где одно метиленовое звено заменено на Q в химически стабильном расположении, где Q представляет собой группу $-CONR^5-$ или $-O(CH_2)-$.

40 В еще одном другом варианте осуществления V представляет собой Q, где Q является группой $-C(O)-$ или $-SO_2-$.

В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^3 представляют собой, каждый независимо, водород, галоген, CN или V-R, где V представляет собой $-C(O)O-$, $-NH-$, $-N(CH_3)-$, $-N(CH_2CH_3)-$, $-N(CH(CH_3)_2)-$, $-O(CH_2)_2O-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)O-$, $-O-$, $-CH_2O-$,
 45 $-NHC(O)-$, $-SO_2NH-$ или $-SO_2N(CH_3)-$.

В других вариантах осуществления V-R представляет собой $-C(O)OH$, $-C(O)OR^5$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-C(O)OCH_3$, $-OH$, $-CH_2OH$, $-NHC(O)CH_3$, $-SO_2NH_2$ или $-SO_2N(Me)_2$.

50 В других вариантах осуществления V-R представляет собой $-C(O)OH$, $-C(O)O(C_{1-6} \text{ алкил})$, $-O(CH_2)_2O(C_{1-6} \text{ алкил})$, $-C(O)O(C_{1-6} \text{ алкил})$, $-OH$, $-CH_2OH$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-6} \text{ алкил})$, $-C(O)N(C_{1-6} \text{ алкил})_2$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-6} \text{ алкил})$ или $-SO_2N(C_{1-6} \text{ алкил})_2$.

В некоторых вариантах осуществления V представляет собой связь.

В некоторых вариантах осуществления R представляет собой H. В других вариантах осуществления R представляет собой H или метил.

5 В некоторых вариантах осуществления R^b представляет собой $N(R^4)_2$.

В некоторых других вариантах осуществления R^a представляет собой 5-6-членный арил или гетероарил.

10 В еще других вариантах осуществления R^2 и R^3 представляют собой, каждый независимо, H, галоген, CN,

$V-R^b$, где V представляет собой связь, а R^b представляет собой $-N(R^4)_2$, или

$V-R^a$, где V представляет собой связь, а R^a представляет собой 5-6-членный арил или 5-6-членный гетероарил.

15 В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^3 представляют собой, каждый независимо, галоген.

В других вариантах осуществления R^2 и R^3 представляют собой, каждый независимо, хлор.

20 В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^3 , каждый независимо, содержат до трех радикалов R^7 .

В других вариантах осуществления, по меньшей мере, один из R^2 и R^3 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой H.

25 В некоторых вариантах осуществления n имеет значение 0-3; в других вариантах осуществления - 0-2 и в еще одних других вариантах осуществления - 0-1.

Иллюстративные примеры соединений этого изобретения изложены ниже в таблице I.

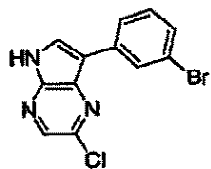
30 Таблица I: Примеры соединений формул I, II, III

35

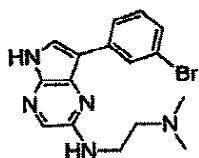
40

45

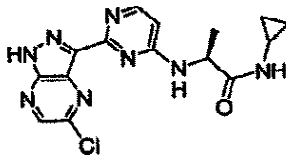
50



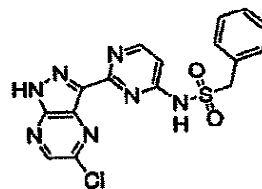
I-1



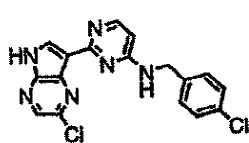
I-2



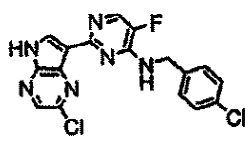
I-3



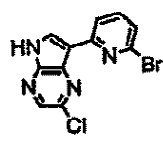
I-4



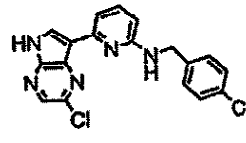
I-5



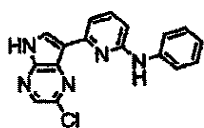
I-6



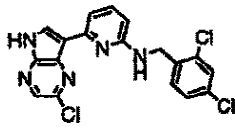
I-7



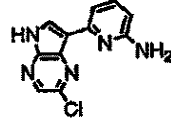
I-8



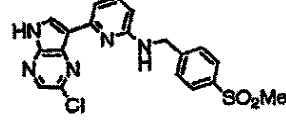
I-9



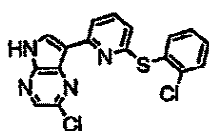
I-10



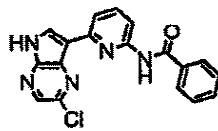
I-11



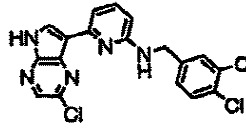
I-12



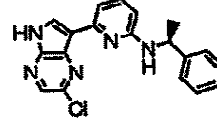
I-13



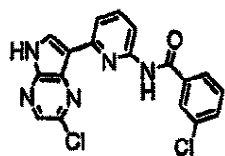
I-14



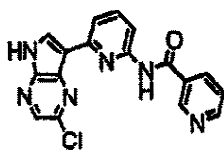
I-15



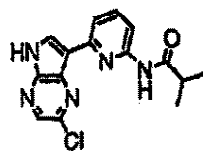
I-16



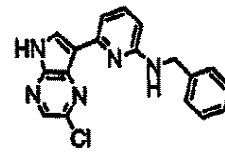
I-17



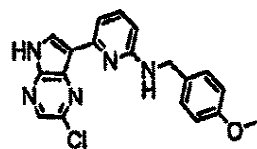
I-18



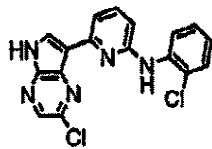
I-19



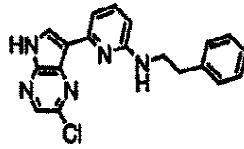
I-20



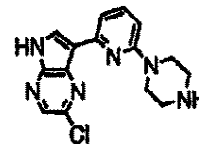
I-21



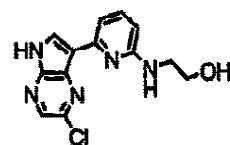
I-22



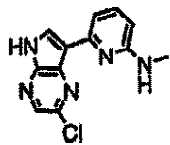
I-23



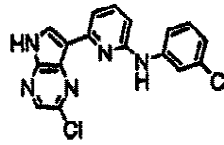
I-24



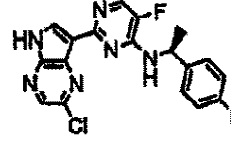
I-25



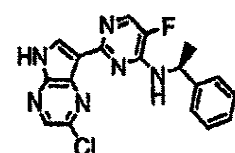
I-26



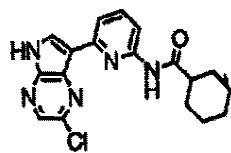
I-27



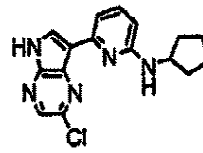
I-28



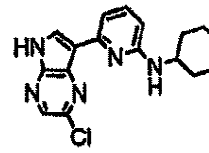
I-29



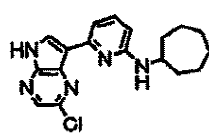
I-30



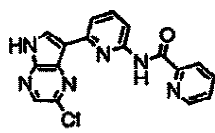
I-31



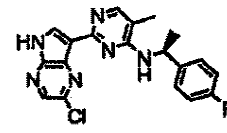
I-32



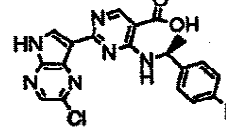
I-33



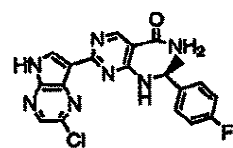
I-34



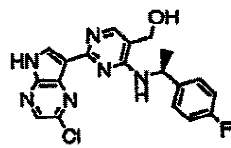
I-35



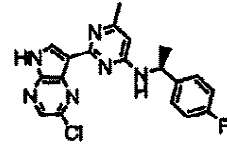
I-36



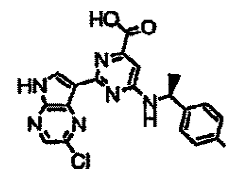
I-37



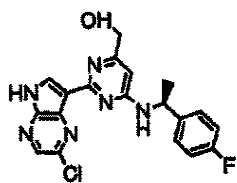
I-38



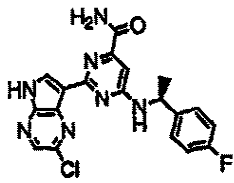
I-39



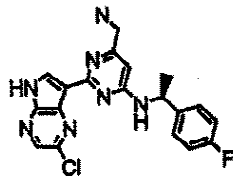
I-40



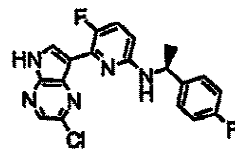
I-41



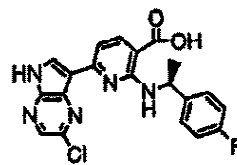
I-42



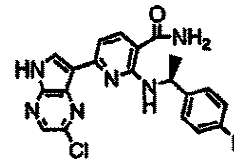
I-43



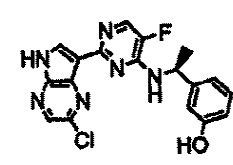
I-44



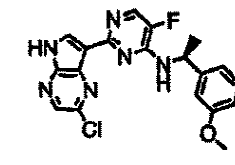
I-45



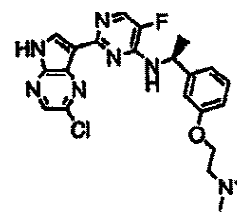
I-46



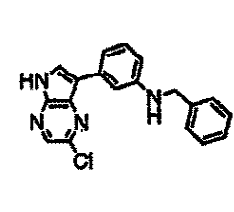
I-47



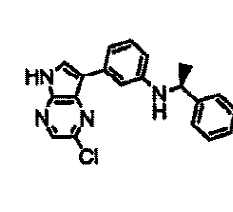
I-48



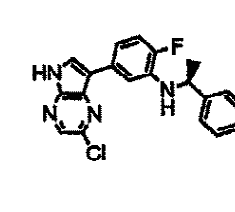
I-49



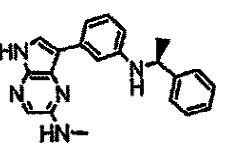
I-50



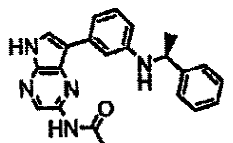
I-51



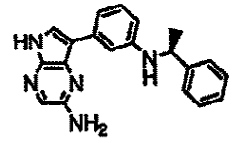
I-52



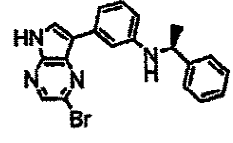
I-53



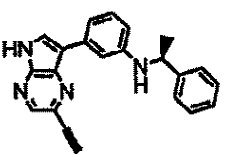
I-54



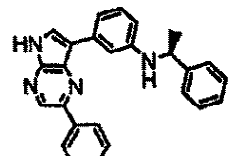
I-55



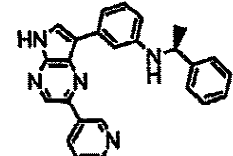
I-56



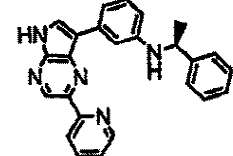
I-57



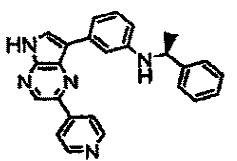
I-58



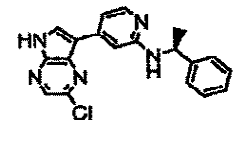
I-59



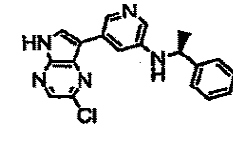
I-60



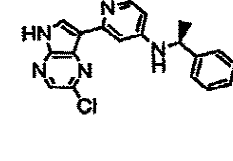
I-61



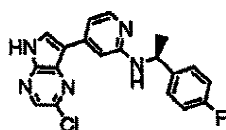
I-62



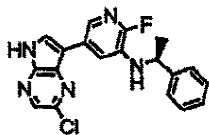
I-63



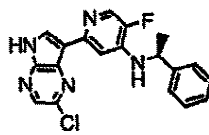
I-64



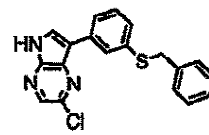
I-65



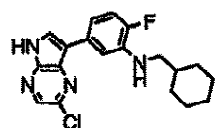
I-66



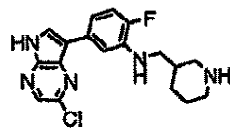
I-67



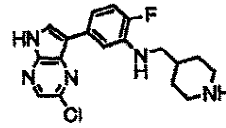
I-68



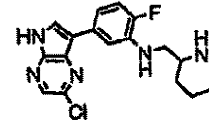
I-69



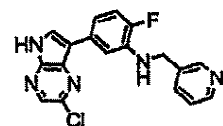
I-70



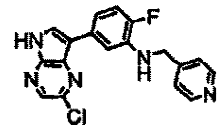
I-71



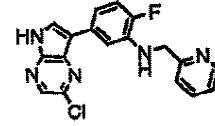
I-72



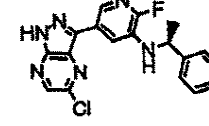
I-73



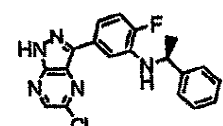
I-74



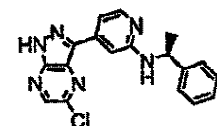
I-75



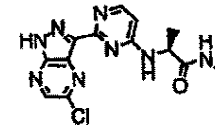
I-76



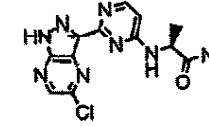
I-77



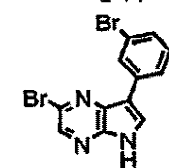
I-78



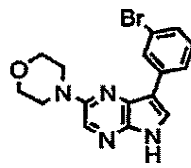
I-79



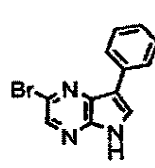
I-80



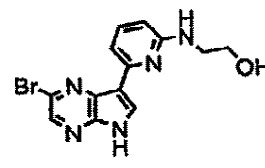
I-81



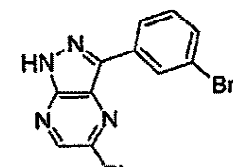
I-82



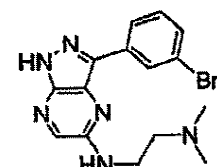
I-83



I-84



I-85



I-86

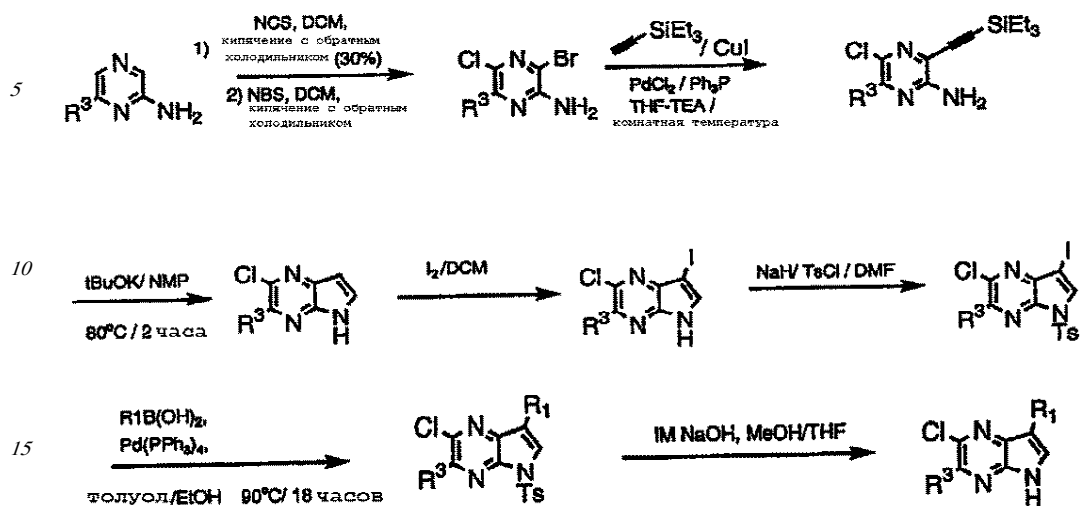
4. Общая методика синтеза

Соединения этого изобретения могут быть получены способами, известными специалистам в данной области для аналогичных соединений и которые проиллюстрированы на схеме I ниже. Эти соединения могут быть проанализированы посредством известных способов, включающих ЖХ/МС (жидкостная хроматография в сочетании с масс-спектрометрией), ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография) и ЯМР (ядерный магнитный резонанс), но не ограниченных этим.

Следует понимать, что конкретные условия, показанные ниже, являются только примерами и не предназначены для ограничения охвата условий, которые могут быть использованы для приготовления соединений этого изобретения. Взамен это изобретение также включает условия, известные специалистам в данной области для приготовления соединений этого изобретения. Показанные исходные вещества являются или коммерчески доступными, или могут быть легко достижимы способами, известными специалисту в данной области. Если не указано иначе, все переменные в

следующих схемах являются такими, как определены в этом описании.

Схема I



Пример I-1

20

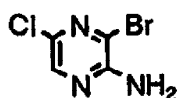


(1)

25 **5-Хлорпипразин-2-иламин (1):** в 250-мл круглодонную колбу загружают 2-аминопипразин (10 г, 0,1 моль), N-хлорсукцинимид (14 г, 0,1 моль) и дихлорметан (100 мл) под азотом. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 5 час, затем дают остыть до комнатной температуры. Реакционную смесь фильтруют через слой целита толщиной 1 см, затем тщательно промывают дихлорметаном. Органическое вещество концентрируют *в вакууме* и соединение очищают флэш-хроматографией при использовании в качестве элюента смеси пентан/EtOAc 0-50% с получением указанного в заголовке соединения (3 г, 22%).

¹H ЯМР (CDCl₃) 4,5-4,8 (2H, ушир.с), 7,8 (1H, с), 8,0 (1H, с).

35

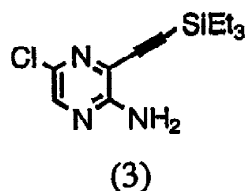


(2)

40

45 **3-Бром-5-хлорпипразин-2-иламин (2):** в 250-мл круглодонную колбу загружают 5-хлорпипразин-2-иламин (1) (3 г, 23 ммоль), N-бромсукцинимид (4 г, 23 ммоль) и дихлорметан (100 мл) в токе азота. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 1 час, затем дают остыть до комнатной температуры и концентрируют *в вакууме*. Соединение очищают флэш-хроматографией при использовании в качестве элюента смеси пентан/EtOAc 0-50% с получением указанного в заголовке соединения (3 г, 62%).

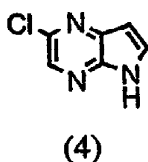
50 ¹H ЯМР (DMSO-d₆) 6,8-6,9 (2H, ушир.с), 8,0 (1H, с). МС(ES⁺, в искровом или тлеющем разряде +): 210, 212.



10 **5-Хлор-3-(триэтилсиланилэтинил)пиразин-2-иламин (3):** в 250-мл круглодонную колбу загружают 3-бром-5-хлорпиразин-2-иламин (2) (1 г, 4,8 ммоль), THF (10 мл), йодид меди (9 мг, 0,05 мМ) и PdCl₂(PPh₃)₂ (34 мг, 0,05 ммоль) в токе азота. К реакционной смеси добавляют триэтиламин (2 мл, 14,4 ммоль) и

15 триэтилсилацетилен (1 мл, 5,76 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 час, затем концентрируют *в вакууме* и остаток очищают флэш-хроматографией при использовании в качестве элюента смеси пентан/EtOAc 10-30% с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-

20 ¹H ЯМР (CDCl₃): 0,7-0,8 (6H, кв.д), 1,0-1,1 (9H, т), 5,0-5,1 (2H, ушир.с), 7,95 (1H, с). МС(ES⁺): 268.

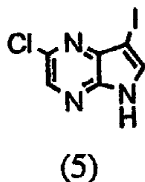


2.3-b]pyrazine (4): A solu

30 **2-Хлор-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин (4):** раствор *трет*-бутоксиды калия (1 г, 4,5 мМ) в N-метилпирролидоне (3 мл) нагревают до 80°C в токе азота. По каплям добавляют раствор 5-хлор-3-(триэтилсиланилэтинил)пиразин-2-иламина (3) (1,2 г, 4,5 ммоль) в N-метилпирролидоне (10 мл). Реакционную смесь перемешивают при 80°C в течение

35 дополнительных пятидесяти минут и затем реакционной смеси дают остыть до комнатной температуры. К реакционной смеси добавляют соляной раствор (10 мл) и экстрагируют этилацетатом (5×20 мл). Объединенные органические вещества промывают соляным раствором, сушат над сульфатом магния и концентрируют *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения в виде раствора в N-

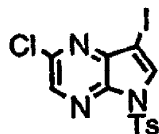
40 метилпирролидоне. МС(ES⁺): 154.



50 **2-Хлор-7-йод-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин (5):** 1М раствор хлорида йода в дихлорметане (4 мл, 4 ммоль) добавляют по каплям к ледяному раствору 2-хлор-5Н-пирроло[2,3-б]пиразина (4) в N-метилпирролидоне (остаток предыдущей стадии) и пиридине (5 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 60 мин при 0°C и затем концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают флэш-хроматографией при

использовании в качестве элюента смеси пентан/EtOAc 0-50% с получением указанного в заголовке соединения (820 мг, 75% за две стадии).

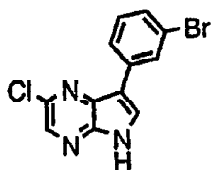
^1H ЯМР (DMSO-d_6) 8,2 (1H, c), 8,4 (1H, c). МС(ES⁺): 280.



(6)

2-Хлор-7-йод-5-(толуол-4-сульфонил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин (6): гидрид натрия (140 мг, 3,5 ммоль) добавляют к ледяному раствору 2-хлор-7-йод-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразина (5) (820 мг, 2,9 ммоль) в диметилформамиде (7 мл) в токе азота. Через 30 мин к реакционной смеси добавляют тозилхлорид (570 мг, 3 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 час. Затем реакционную смесь гасят водой (~15 мл). Твердое вещество грязно-белого цвета отфильтровывают и сушат *в вакууме* (950 мг, 75%).

МС(ES⁺): 434.

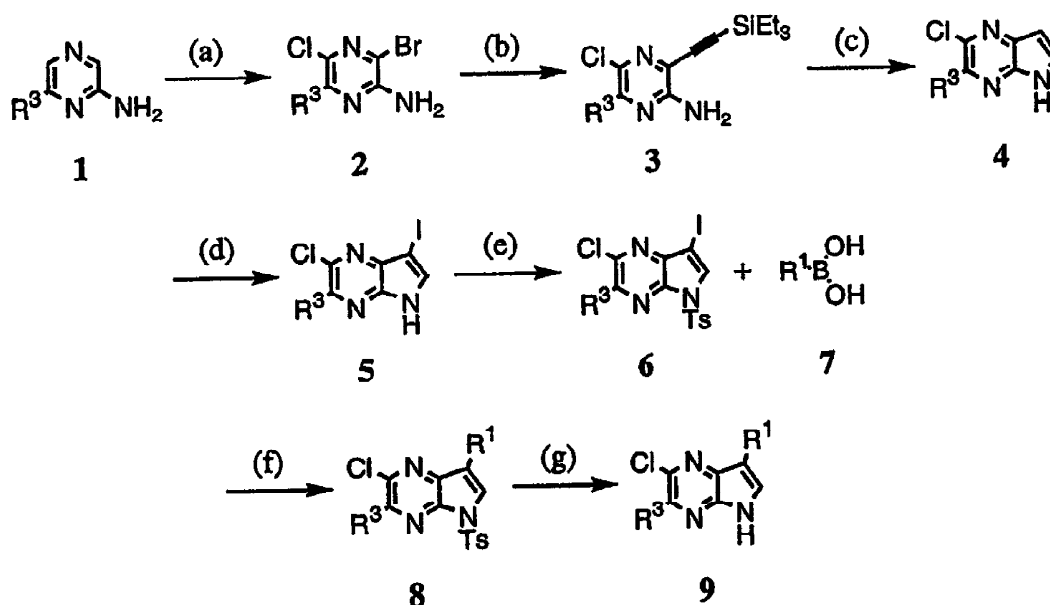


(7)

7-(3-Бромфенил)-2-хлор-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин (7): в 50-мл круглодонную колбу загружают в токе азота 2-хлор-7-йод-5-(толуол-4-сульфонил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин (6) (950 мг, 2,2 ммоль), 3-бромфенилбороновую кислоту (440 мг, 2,2 ммоль), тетраakis-трифенилфосфинпалладий (50 мг, 0,04 ммоль), 2М водный карбонат калия (2,2 мл, 4,4 ммоль) в смеси толуол/этанол (15/3 мл) в токе азота. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 18 час, затем ей дают остыть до комнатной температуры. Раствор разбавляют этилацетатом (~70 мл). Органическое вещество промывают соляным раствором, сушат над сульфатом магния и концентрируют *в вакууме*. Остаток растирают в дихлорметане/метаноле. Бледно-желтое твердое вещество удаляют фильтрацией (300 мг). Остаток переносят в смесь тетрагидрофуран/метанол/1М NaOH (4/1/1 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 2 час. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом, промывают соляным раствором, сушат над сульфатом магния и концентрируют *в вакууме*. Остаток растирают в метаноле. Твердое вещество отфильтровывают в качестве указанного в заголовке соединения (10 мг, 1%).

^1H ЯМР (DMSO-d_6): 7,35-7,45 (2H, м), 8,10-8,15 (1H, д), 8,35 (1H, c), 8,4 (1H, c), 8,6 (1H, c). МС(ES⁺): 310, 312.

Схема II

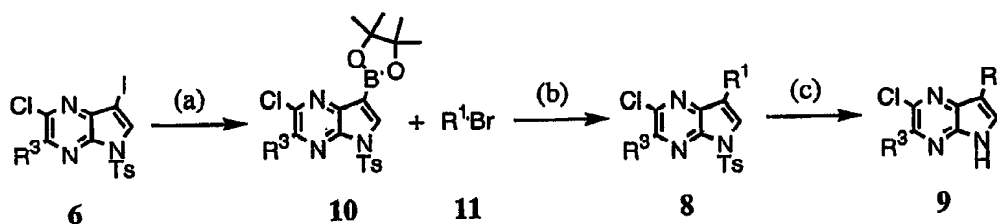


Реагенты и условия: (a) i) NCS, DCM, кипячение с обратным холодильником; ii) NBS, DCM, кипячение с обратным холодильником; (b) триэтилсилилацетилен, йодид меди(I), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, Et_3N , THF; (c) *tert*-BuOK, NMP, 80°C, 2 час; (d) I_2 DCM; (e) NaH, TsCl, DMF; (f) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, толуол, EtOH, 90°C, 18 час; (g) 1M NaOH, MeOH, THF.

Схема II, выше, показывает общий путь синтеза, который используют для получения соединений 9 этого изобретения, когда R^1 и R^3 являются такими, как описаны в настоящем описании.

Промежуточные соединения 2, приготовленные путем последовательного хлорирования и бромирования производных 1, обрабатывают триэтилсилилацетиленом в условиях по Соногашире (Sonogashira), которые хорошо известны специалисту в данной области. Циклизация промежуточных соединений 3 дает соединения структуры 4. Промежуточные соединения 6 получают йодированием соединений структуры 4 с последующим введением защиты промежуточных соединений 5 посредством тозилльной группы. Образование производных 8 достигают путем обрабатывания йодида 6 посредством производных бороновой кислоты 7 в присутствии палладия в качестве катализатора при использовании способов сочетания по Сузуки, которые хорошо известны в данной области. Эта реакция может протекать с различными производными бороновой кислоты 7. Наконец, тозилльную защитную группу удаляют в щелочных средах в соответствии со стадией (g) схемы II с получением соединений структуры 9.

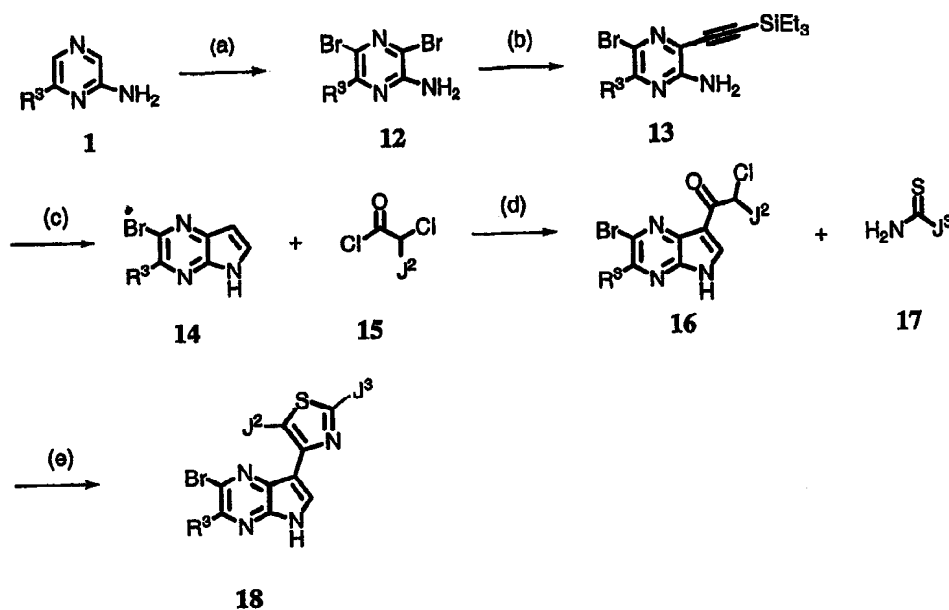
Схема III



Реагенты и условия: (a) $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$, диоксан, KOAc , бис(пинаколят)дибор, 18 час; (b) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Na_2CO_3 , DME, $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$, микроволновое излучение, 120°C , 2 час; (c) 1M NaOH , MeOH , THF .

Схема III, выше, показывает общий путь синтеза, который используют для получения соединений **9** этого изобретения, когда R^1 и R^3 являются такими, как описаны в настоящем описании. Эфиры бороновой кислоты **10** образуются в соответствии со стадией (a) схемы III. Образование производных **8** достигают путем обрабатывания бромида **11** эфирными производными бороновой кислоты **10** в присутствии палладия в качестве катализатора при использовании способов сочетания по Сузуки, которые хорошо известны в данной области. Эта реакция может протекать с различными замещенными арил- или гетероарилбромидами **11**. Наконец, тозильную защитную группу удаляют в щелочных средах в соответствии со стадией (c) схемы II с получением соединений структуры **9**.

Схема IV

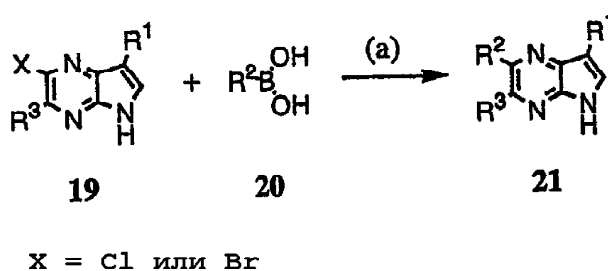


Реагенты и условия: (a) NBS, DCM, 0°C , затем кипячение с обратным холодильником, 4 час; (b) триэтилсилилацетилен, йодид меди(I), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, Et_3N , THF ; (c) *трет*-BuOK, NMP, 80°C , 2 час; (d) AlCl_3 , CH_2Cl_2 , комнатная температура, 16 час; (e) EtOH , микроволновое излучение, 120°C , 10 мин.

Схема IV выше показывает общий путь синтеза, который используют для получения соединений **18** этого изобретения, где R^3 является таким, как описан в

настоящем описании. J² и J³ соответствуют группе J, определенной в настоящем описании. Промежуточные соединения **12**, полученные дибромированием производных **1**, обрабатывают триэтилсилацетиленом в условиях по Соногашире, которые хорошо известны специалисту в данной области. Циклизация промежуточных соединений **13** дает соединения структуры **14**. Промежуточные соединения **16** получают с использованием способов ацилирования по Фриделю-Крафтсу, которые хорошо известны в данной области. Эта реакция может протекать с различными замещенными хлорацетилхлоридами **15** с образованием соединений формулы **16**.
 Наконец, соединения формулы **18** получают циклизацией промежуточных соединений **16** в соответствии со стадией (е) схемы IV.

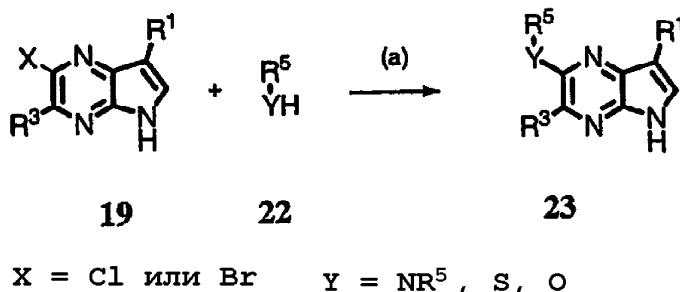
Схема V



Реагенты и условия: (a) Pd(PPh₃)₄, толуол, EtOH, 90°C, 18 час.

Схема V, выше, показывает общий путь синтеза, который используют для получения соединений **21** этого изобретения, когда R¹, R² и R³ являются такими, как описаны в настоящем описании. Соединения структуры **19** обрабатывают производным бороновой кислоты **20** в присутствии палладия в качестве катализатора при использовании способа сочетания по Сузуки, который хорошо известен в этой области. Реакция может протекать с различными производными бороновой кислоты **20**.

Схема VI

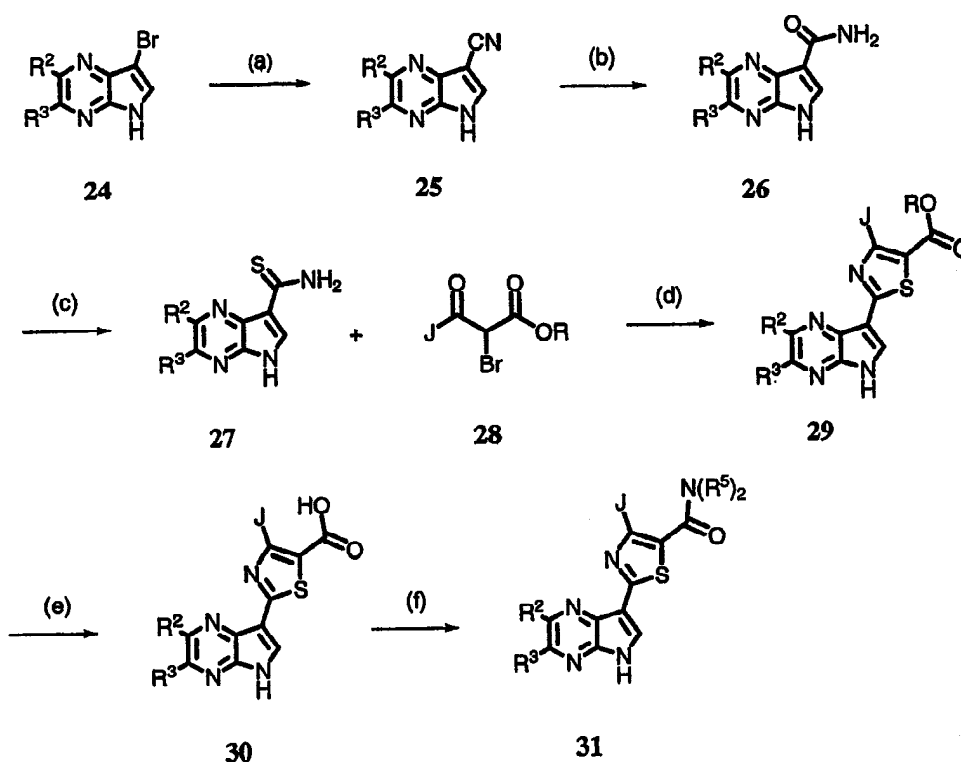


Реагенты и условия: (a) PdCl₂(dppf), NaO-трет-Bu, THF, нагревание; или Cu, K₂CO₃, нитробензол, нагревание; или микроволновое излучение, 180°C, 4 час.

Схема VI, выше, показывает общий путь синтеза, который используют для

получения соединений **23** этого изобретения, когда R^1 , R^3 и R^5 являются такими, как описаны в этом документе. Группа $-Y-R^5$, описанная в схеме V, соответствует R^2 , определенной в настоящем описании. Соединения формулы **19** обрабатывают нуклеофильным соединением **22** в присутствии палладия в качестве катализатора при использовании реакции перекрестного сочетания по Бушвальду-Хартвигу, хорошо известной в данной области. Эта реакция перекрестного сочетания также может быть осуществлена путем обрабатывания соединений **19** нуклеофильным соединением **22** в присутствии меди в качестве катализатора при использовании реакции Ульмана, хорошо известной в данной области. Наконец, соединения формулы **23** могут быть образованы заменой посредством избытка нуклеофильного соединения **22** при микроволновом излучении при высокой температуре. Эти реакции могут протекать со многими замещенными нуклеофильными соединениями **22**.

Схема VII



Реагенты и условия: (a) CuCN, DMF, 80°C, 18 час; (b) KOH, EtOH, 30% H_2O_2 , 55-60°C, 1 час; (c) реагент Лавессона, толуол, 110°C, O/N; (d) EtOH, кипячение с обратным холодильником, O/N; (e) EtOH, 1N NaOH, 12 час; (f) EDC, HOBT, DMF, $N(R^5)_2H$, комнатная температура, O/N.

Схема VII, выше, показывает общий путь синтеза, который используют для получения соединений **31** настоящего изобретения, когда R^2 , R^3 , R , R^5 и J являются такими, как описаны в настоящем описании. Промежуточные соединения **25**, получаемые реакцией бромпроизводных аналогов **24** с цианидом меди, частично гидролизуют до производных **26** в присутствии щелочного пероксида. Производные **27** образуются в ходе реакции соединений **26** с реагентом Лавессона. Циклизация соединений **27** в присутствии β -кетоефиров **28** дает промежуточные соединения **29**. Эта

реакция может протекать со многими β -кетозфирами **28**. После омыления сложных эфиров **29** образуются производные **31** на стадии реакции сочетания, хорошо известной специалисту в данной области.

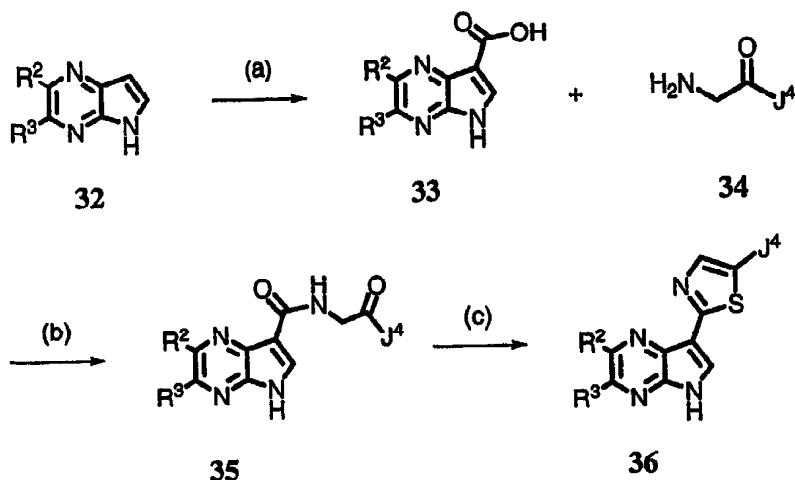
Схема VIII

5

10

15

20



Реагенты и условия: (a) i) DMF, $POCl_3$, 1 час; ii) окисление; (b) CDI, DMF; (c) P_2S_5 , пиридин.

25

30

Схема VIII, выше, показывает общий путь синтеза, который используют для получения соединений **36** этого изобретения, когда R^2 и R^3 являются такими, как описаны в этом документе. Группа J^4 соответствует группе J, определенной в настоящем описании. Промежуточные соединения **33** получают реакцией Вильсмейера-Хаака производных **32**, с последующим окислением до кислот **33**. Промежуточные соединения **33** реагируют с аминами **34**, следуя стадии (b) схемы VII. Реакция может протекать со многими аминами **34**. Циклизация соединений **35** в присутствии P_2S_5 дает желаемые производные **36**.

35

40

Таблица II ниже отражает данные для некоторых типичных соединений. Номера соединений соответствуют номерам соединений, отраженных в таблице 1. Спектры 1H ЯМР записывают при 400 МГц при использовании прибора фирмы Bruker DPX 400. Термин «Время удерживания (мин)», используемый в настоящем описании, относится ко времени удерживания ВЭЖХ, в минутах, поставленному в соответствие с соединением. Если не оговорено иначе, способ ВЭЖХ, используемый для получения представленного времени удерживания, является таким, как изложено ниже:

Колонка: колонка ACE C8, 4,6×150 мм

Градиент: 0-100% ацетонитрил+метанол 60:40 (20 мМ трис-фосфат)

Скорость потока: 1,5 мл/мин

45

Детектирование: 225 нм

Образцы для масс-спектрометрического анализа исследуют на масс-спектрометре MicroMass Quattro Micro, функционирующем в простом режиме МС с ионизацией в искровом или тлеющем разряде.

50

Таблица II			
Соединение №	M+1 (набл.)	1H ЯМР	Время удерживания (мин)

I-1	310, 312	(DMSO-d ₆): 7,35-7,45 (2H, м), 8,10-8,15 (1H, д), 8,35 (1H, с), 8,4 (1H, с), 8,6 (1H, с)	10,3
I-2	360, 362	(MeOH-d ₄): 2,95-3,00 (6H, с), 3,50-3,55 (2H, м), 3,80-3,90 (2H, м), 7,30-7,40 (2H, м), 7,80-7,85 (1H, с), 7,90-8,00 (2H, м), 8,40-8,50 (1H, с)	10,2
I-28	-	(MeOH-d ₄): 1,70-1,80 (3H, д), 5,75-5,85 (1H, кв.д), 7,05-7,15 (2H, т), 7,50-7,60 (2H, м), 8,40 (1H, д), 8,50 (1H, с), 8,80 (1H, с)	9,4
I-81	354,5	7,36-7,49 (2H, м), 8,11-8,20 (1H, м), 8,30-8,49 (2H, м), 8,61-8,69 (1H, м), 12,75 (1H, ушир.с)	10,39
I-82	359,7	3,48-3,60 (4H, м), 3,76-3,89 (4H, м), 7,30-7,38 (2H, м), 8,11 (1H, с), 8,17-8,30 (2H, м), 8,48 (1H, ушир.с), 12,01 (1H, ушир.с)	9,83
I-83	274,6	7,21-7,30 (1H, м), 7,40-7,49 (2H, м), 8,10-8,15 (1H, м), 8,44 (1H, с), 8,53 (1H, с), 12,64 (1H, ушир.с)	9,67
I-84	252,6	7,10 (1H, ушир.с), 7,26 (1H, ушир.с), 7,75 (1H, ушир.с), 7,83 (1H, ушир.с), 8,70 (1H, с), 12,10 (1H, ушир.с)	9,04

5. Применения, составление и введение

Как рассмотрено выше, настоящее изобретение обеспечивает соединения, которые являются ингибиторами протеинкиназ, и, таким образом, соединения настоящего изобретения являются полезными для лечения заболеваний, расстройств и состояний, включающих аутоиммунное, воспалительное, пролиферативное или гиперпролиферативное заболевание или иммунологически обусловленное заболевание, но не ограниченных этим. Соответственно еще одной особенностью настоящего изобретения являются фармацевтически приемлемые композиции, содержащие любое из соединений, описанных в настоящем описании, и необязательно содержат фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или основу. В некоторых вариантах осуществления эти композиции необязательно дополнительно содержат одно или более дополнительных терапевтических средств.

Одна особенность этого изобретения относится к способу лечения болезненного состояния у больных, которое смягчают посредством лечения ингибитором протеинкиназ, где способ включает введение больному при необходимости такого лечения терапевтически эффективного количества соединения формулы I.

Еще одна особенность этого изобретения относится к способу лечения или снижения серьезности заболевания или состояния, выбранного из пролиферативного нарушения, кардиотонического нарушения, нейродегенеративного расстройства, аутоиммунного нарушения, состояния, связанного с трансплантацией органов, воспалительного заболевания, иммунологически обусловленного заболевания, вирусного заболевания или костного заболевания у больного, включающему стадию введения упомянутому больному соединения или композиции этого изобретения.

В одном варианте осуществления способ является особенно полезным для лечения болезненного состояния, которое облегчают путем применения ингибитора Авроры или Авроры-А.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения «эффективное количество» соединения или фармацевтически приемлемой композиции представляет собой такое количество, которое эффективно против заболевания, обусловленного Авророй или Авророй-А. Соединения и композиции в соответствии со способом настоящего изобретения могут быть введены при использовании любого количества и любого пути введения, эффективных для лечения или снижения серьезности заболевания, обусловленного Авророй или Авророй-А. Точное требуемое количество будет варьироваться от субъекта к субъекту в зависимости от категории, возраста и общего состояния субъекта, серьезности инфекции, конкретного вещества, способа его

введения и т.п. Соединения изобретения предпочтительно изготавливают в лекарственной разовой форме для удобства введения и равномерности дозирования. В некоторых вариантах осуществления соединения берут в количестве, допускающем обнаружение ингибирования активности протеинкиназы Аврора.

Выражение «лекарственная разовая форма», используемое в этом описании, относится к физически дискретной единице вещества, соответствующего больному, которого следует лечить. Будет понятно, однако, что общее ежедневное употребление соединений и композиций настоящего изобретения будет определено лечащим врачом в рамках обоснованного медицинского заключения. Конкретный уровень эффективной дозы для любого конкретного больного или организма будет зависеть от множества факторов, включающих нарушение, подлежащее лечению, и серьезность нарушения; активность конкретного применяемого соединения; конкретную применяемую композицию; возраст, вес тела, общее самочувствие, пол и питание больного; время введения, путь введения и скорость выведения конкретного применяемого соединения; длительность лечения; лекарственные средства, используемые в комбинации или, по совпадению, в то же самое время с конкретным применяемым соединением, и подобные факторы, хорошо известные в области медицины. Термин «больной», используемый в этом описании, означает животное, предпочтительно млекопитающее и наиболее предпочтительно человек.

Активность соединений в качестве ингибиторов протеинкиназ, например в качестве ингибиторов Авроры-А, может быть проанализирована (количественно оценена) *in vitro*, *in vivo* или в клеточной линии. Испытания *in vitro* включают испытания, которые определяют ингибирование или активности киназы или активности АТФазы (аденозинтрифосфатазы) активированной Авроры-А. Альтернативные испытания *in vitro* количественно оценивают способность ингибитора связывать Аврору-А, и измерения могут быть сделаны или путем введения радиоактивных меток в ингибитор до связывания, выделения комплекса ингибитор/Аврора-А и определения количества связанных радиоактивных меток, или путем проведения эксперимента в отношении успешности конкурирования, где новые ингибиторы выдерживают с протеинкиназой Аврора-А, связанной с известными радиолигандами.

В соответствии с одним вариантом осуществления такие фармацевтические композиции содержат соединение этого изобретения и фармацевтически приемлемый носитель. В соответствии с одним вариантом осуществления такие фармацевтические композиции содержат количество ингибитора протеина, эффективное для лечения или предупреждения состояния, обусловленного Авророй или Авророй-А, и фармацевтически приемлемый носитель.

Термин «состояние, обусловленное протеинкиназой», используемый в этом описании, означает любое заболевание или другое опасное состояние, в котором известно, что играет роль протеинкиназа. Такие состояния включают, без ограничения, аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания, неврологические и нейродегенеративные заболевания, рак, сердечно-сосудистые заболевания, аллергию и астму. Термин «рак» включает, но не является ограниченным, следующими раковыми опухолями: рак груди; рак яичника; рак шейки матки; рак предстательной железы; рак яичка, рак мочевого тракта; рак пищевода; рак гортани, глиобластома; нейробластома; рак желудка; рак кожи, кератоакантома; рак легких, эпидермоидный рак, крупноклеточный рак, мелкоклеточный рак, аденокарцинома легких; рак кости; рак кишечника, аденома; рак поджелудочной железы, аденокарцинома; рак щитовидной железы, фолликулярная

карцинома, недифференцированная карцинома, папиллярная карцинома; семинома; меланома; саркома; карцинома мочевого пузыря; карцинома печени и рак желчных протоков; карцинома почки; миелоидные нарушения; лимфоидные нарушения, болезнь Ходжкина, рак ворсистых клеток; рак ротовой полости и гортани (ротовой),
 5 рак губ, рта, языка, рта, глотки; рак тонкой кишки; рак ободочной и прямой кишки, рак толстой кишки, рак прямой кишки; рак мозга и центральной нервной системы и лейкомия.

Термин «состояние, обусловленное Авророй», используемый в этом описании,
 10 означает любое заболевание или другие опасные состояния, в которых известно, что играет роль Аврора, в особенности Аврора-А. Такие состояния включают, без ограничения, рак, такой как рак кишечника и груди.

В дополнение к соединениям этого изобретения фармацевтически приемлемые производные или пролекарства соединений этого изобретения также могут быть
 15 применены в композициях для лечения или предупреждения определенных выше нарушений.

«Фармацевтически приемлемое производное или пролекарство» означает любые фармацевтически приемлемые соль, сложный эфир, соль сложного эфира или другого
 20 производного соединения этого изобретения, которые при введении реципиенту могут обеспечивать, или непосредственно, или опосредованно, соединение этого изобретения, или активный метаболит-ингибитор, или его остаток. Особенно пользуются преимуществом производные или пролекарства, которые увеличивают биологическую усваиваемость соединений этого изобретения, когда такие соединения
 25 вводят больному (например, делая возможным более легкое поглощение перорально введенного соединения в кровь), или которые улучшают доставку исходного соединения в биологическое отделение (например, в мозг или в лимфатическую систему) относительно исходного вещества.

Фармацевтически приемлемые пролекарства соединений этого изобретения
 30 включают, без ограничения, сложные эфиры, эфиры аминокислот, эфиры фосфорной кислоты, соли металлов и сложные эфиры сульфокислоты.

«Фармацевтически приемлемая соль» означает любую нетоксичную соль или соль сложного эфира соединения этого изобретения, которая при введении реципиенту
 35 может обеспечивать непосредственно или опосредованно соединение этого изобретения, или активный метаболит-ингибитор, или его остаток. Используемый в этом описании термин «активный метаболит-ингибитор или его остаток» означает, что метаболит или его остаток также представляет собой ингибитор протеинкиназы
 40 Аврора.

Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области. Например, S.M. Berge et al. подробно описывают фармацевтически приемлемую соль в публикации: *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19, включенной в настоящее описание в качестве ссылки. Фармацевтически приемлемые соли соединений настоящего
 45 изобретения включают соли, полученные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований.

Примерами фармацевтически приемлемых нетоксичных солей присоединения кислоты являются соли аминогруппы, образованные посредством неорганических
 50 кислот, таких как соляная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и перхлорная кислота, или посредством органических кислот, таких как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или путем

использования других способов, применяемых в данной области, таких как ионный обмен.

Дополнительные примеры подходящих солей присоединения кислот включают ацетат, адипат, альгинат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат, бисульфат, бутират, цитрат, камфорат, камфорсульфонат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептаноат, глицерофосфат, гликолят, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, оксалат, пальмоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, триметилацетат (пивалат), пропионат, салицилат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, тозилат и ундеканоат. Другие кислоты, такие как щавелевая, несмотря на то, что сами по себе не являются фармацевтически приемлемыми, могут быть применены в приготовлении солей, полезных в качестве промежуточных соединений при получении соединений изобретения и их фармацевтически приемлемых солей присоединения кислот.

Соли, полученные из соответствующих оснований, включают соли щелочных металлов (например, натрия и калия), щелочноземельных металлов (например, магния), аммония и $N^+(C_{1-4}\text{алкил})_4$. Это изобретение также предусматривает кватернизацию любых содержащих азотистое основание групп соединений, раскрытых в этом описании. Посредством такой кватернизации могут быть получены водо- или маслорастворимые или диспергируемые продукты. Характерные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и т.п. Дополнительные фармацевтически приемлемые соли включают, если подходят, нетоксичные соли аммония, четвертичного аммония и аминных катионов, образованные при использовании противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат.

Фармацевтически приемлемые носители, которые могут быть использованы в этих фармацевтических композициях, включают ионит (ионообменную смолу), оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, серопротеины, такие как альбумин человеческой сыворотки, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, смеси частичных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как протаминсульфат, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, карбоксиметилцеллюлозу натрия, полиакрилаты, воски, блокполимеры полиэтилен-полиоксипропилен, полиэтиленгликоль и ланолин, но не ограничиваются этим.

Дополнительные примеры включают сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлозу и ее производные, такие как натрий-карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошковый трагакант; солод; желатин; тальк; эксципиенты, такие как масло какао и суппозиторные воски; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло; сафлоровое масло; кунжутное масло; оливковое масло; кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль или полиэтиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; агенты, оказывающее буферное действие, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; альгиновую кислоту; апирогенную воду; изотонический соляной раствор; раствор

Рингера; этиловый спирт и фосфатные буферные растворы, а также другие нетоксичные совместимые смазочные вещества, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также окрашивающие вещества, антиадгезивы, глазировочные средства, подслащивающие, ароматизирующие и отдушки, консерванты и антиоксиданты, которые также могут присутствовать в композиции, по усмотрению составителя рецептуры композиции.

Композиции настоящего изобретения могут быть введены перорально, парентерально, путем ингаляционного распыления, местно, ректально, через нос, защечно, вагинально, интрацестернально, внутрибрюшинно или через имплантированный резервуар. Термин «парентеральный», используемый в этом описании, включает технику инъекций или вливаний: подкожную, внутривенную, внутримышечную, внутрисуставную, внутригрудинную, интратекальную, внутripеченочную, внутрь повреждения/поражения и внутричерепную. Предпочтительно, композиции вводят перорально, внутрибрюшинно или внутривенно. В некоторых вариантах осуществления соединения изобретения могут быть введены перорально или парентерально при уровнях доз от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 50 мг/кг и предпочтительно от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 25 мг/кг веса тела субъекта в сутки, один или более раз в сутки, для получения желаемого терапевтического эффекта.

Стерильно инъеклируемые формы композиций этого изобретения могут быть водными или масляными суспензиями. Такие суспензии могут быть составлены в соответствии с методиками, известными в данной области, при использовании подходящих диспергирующих или увлажняющих веществ и суспендирующих агентов. Стерильно инъеклируемый препарат также может быть стерильно инъеклируемым раствором или суспензией в нетоксичном приемлемом для парентерального введения разбавителе или растворителе, как, например, раствор в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых основ и растворителей, которые могут быть применены, вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные нелетучие масла традиционно применяют в качестве растворителя или суспендирующей среды. С этой целью может быть применено любое легкое жирное масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные, являются полезными в приготовлении препаратов для инъекций, поскольку представляют собой природные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, особенно в их полиоксиэтилированных модификациях. Такие масляные растворы или суспензии также могут содержать спиртовой разбавитель с длинной цепью или диспергирующее вещество, такое как карбоксиметилцеллюлоза или подобные диспергирующие агенты, которые обычно используют при составлении рецептуры фармацевтически приемлемых лекарственных форм, включающих эмульсии и суспензии. Другие обычно используемые поверхностно-активные вещества, такие как Tweens, Spans, и другие эмульгирующие вещества и агенты, усиливающие биологическую усвояемость, которые обычно используют в производстве фармацевтически приемлемых твердых, жидких или других лекарственных форм, также могут быть применены с целью составления рецептуры.

Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры, но не ограничиваются этим. В дополнение к активным соединениям жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно

используемые в данной области, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизаторы и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, зародышевое, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофурфуриловый спирт, полиэтиленгликоли и эфиры жирных кислот и сорбитана и их смеси. Кроме инертных разбавителей, пероральные композиции также могут включать вспомогательные вещества, такие как увлажняющие вещества, эмульгирующие и суспендирующие вещества, подслащивающие, ароматизирующие и отдушки.

Фармацевтические композиции этого изобретения могут быть введены перорально в любой перорально приемлемой лекарственной форме, включающей капсулы, таблетки, водные суспензии и растворы, но не ограниченной этим. В случае таблеток для перорального применения обычно используемые носители включают лактозу и кукурузный крахмал. Также типично добавляют смазывающие вещества, такие как стеарат магния. Для перорального введения в форме капсулы полезные разбавители включают лактозу и сухой кукурузный крахмал. В тех случаях, когда для перорального применения необходимы водные суспензии, активный ингредиент комбинируют с эмульгирующими и суспендирующими веществами. Если желательно, также могут быть добавлены подслащивающие, ароматизирующие или окрашивающие вещества.

Альтернативно, фармацевтические композиции этого изобретения могут быть введены в форме суппозиторий для ректального или вагинального введения. Они могут быть приготовлены путем смешивания вещества с подходящим не вызывающим раздражение эксципиентом, который представляет собой твердое вещество при комнатной температуре, но жидкость при ректальной температуре и, следовательно, будет плавиться в прямой кишке с высвобождением лекарственного средства. Такие вещества включают масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

Фармацевтические композиции этого изобретения также могут быть введены наружно, особенно в тех случаях, когда объект лечения включает зоны или органы, легко доступные для наружного применения, в том числе при заболеваниях глаз, кожи или нижнего кишечного тракта. Подходящие составы для наружного применения для каждой из этих зон или органов можно легко приготовить.

Наружное применение в зоне нижнего кишечного тракта может быть осуществлено посредством состава для ректальных суппозиторий (см. выше) или посредством подходящего состава для клизмы. Также могут быть использованы при наружном применении пластыри для чрескожного введения.

Для наружного применения фармацевтические композиции могут быть составлены в виде подходящей мази, содержащей активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или более носителях. Носители для наружного введения соединений этого изобретения включают минеральное масло, жидкий вазелин, белый вазелин, пропиленгликоль, полиоксиэтилен, полиоксипропиленовое соединение, эмульгирующий воск и воду, но не ограничиваются этим. Альтернативно, фармацевтические композиции могут быть составлены в виде подходящего лосьона или крема, содержащего активные компоненты, суспендированные или растворенные в одном или более фармацевтически приемлемых носителях. Подходящие носители включают минеральное масло, сорбитмоностеарат, полисорбат 60, воск на основе цетиловых сложных эфиров, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый

спирт и воду, но не ограничиваются этим.

Для офтальмического применения фармацевтические композиции могут быть составлены в виде суспензий тонкоизмельченных частиц в изотоническом, стерильном соляном растворе с установленным рН или, предпочтительно, в виде растворов в изотоническом, стерильном соляном растворе с установленным рН, либо с консервантом, либо без консерванта, такого как хлорид бензилалкония. Альтернативно, для офтальмических применений, фармацевтические композиции могут быть составлены в виде мази, такой как вазелиновая мазь.

Фармацевтические композиции этого изобретения также могут быть введены посредством назального аэрозольного баллончика или путем ингаляции. Такие композиции приготавливают в соответствии с методикой, хорошо известной в области изготовления фармацевтических составов, и могут быть приготовлены в виде растворов в соляном растворе, при применении бензилового спирта или других подходящих консервантов, промоторов поглощения для усиления биологической усваиваемости, фторированных углеводов и/или других традиционных повышающих растворимость или диспергирующих веществ.

Количество ингибитора протеинкиназы Аврора киназы, которое может быть скомбинировано с веществами-носителями для получения монолитной лекарственной формы, будет варьироваться в зависимости от реципиента, подлежащего лечению, конкретного способа введения. Предпочтительно композиции следует составлять так, чтобы больному, получающему эти композиции, можно было ввести дозу от 0,01-100 мг ингибитора/кг веса тела/сутки.

Следует также понимать, что конкретные дозировка и схема лечения для любого конкретного больного будут зависеть от различных факторов, включающих активность конкретного применяемого соединения, возраст, вес тела, общее самочувствие, пол, питание, время введения, скорость выведения, сочетание лекарственных средств, и заключение лечащего врача, и серьезность конкретного заболевания, которое лечат. Количество ингибитора также будет зависеть от конкретного соединения в композиции.

В соответствии с еще одним вариантом осуществления изобретение обеспечивает способы лечения или предупреждения состояния, обусловленного Авророй, включающие стадию введения больному одной из вышеописанных фармацевтических композиций.

В одном варианте осуществления этот способ используют для лечения или предупреждения состояния, выбранного из раковых опухолей, таких как раковые опухоли груди, ободочной кишки, предстательной железы, кожи, поджелудочной железы, мозга, мочеполового тракта, лимфатической системы, желудка, гортани и легкого, включая аденокарциному легких и мелкоклеточный рак легких; инсульта, диабета, миеломы, гепатомегалии, расширения сердца, болезни Альцгеймера, кистозного фиброза и вирусного заболевания или любого конкретного заболевания или нарушения, описанного выше.

В некоторых вариантах осуществления способы в соответствии с этим изобретением включают дополнительную стадию введения упомянутому больному дополнительного терапевтического средства, выбранного из химиотерапевтического или антипролиферативного средства, противовоспалительного средства, иммуномодулирующего или иммунодепрессивного средства, нейротрофического фактора, средства для лечения сердечно-сосудистого заболевания, средства для лечения деструктивных нарушений кости, средства для лечения заболевания печени,

противовирусного средства, средства для лечения заболеваний крови, средства для лечения диабета или средства для лечения иммунодефицитных состояний, где 1) упомянутое дополнительное терапевтическое средство соответствует заболеванию, которое лечат; и 2) упомянутое дополнительное терапевтическое средство вводят
 5 вместе с упомянутой композицией в виде монолитной лекарственной формы или отдельно от упомянутой композиции как часть лекарственной формы, состоящей из множества частиц.

Такие дополнительные вещества могут быть введены отдельно от композиции, содержащей ингибитор Авроры, как часть многократного режима дозирования. Альтернативно, такие вещества могут быть частью монолитной лекарственной формы, смешанные вместе с ингибитором Авроры в одной композиции.

6. Биологические способы

Пример 1: Анализ ингибирования Авроры-А

Соединения проверяют на их способность ингибировать активность Авроры-А полной длины (AA 1-403) при использовании стандартной биферментной системы (Fox
 15 *et al.*, *Protein Sci.*, 7, pp.2249 (1998)). Реакции проводят в растворе, содержащем 100 mM HEPES (4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфокислота) (pH 7,5), 10 mM
 20 $MgCl_2$, 25 mM NaCl, 300 мкМ NADH, 1 mM DTT и 3% DMSO. Конечные концентрации субстрата в образце для анализа составляют 200 мкМ ATP (Sigma Chemicals, St. Louis, MO) и 800 мкМ пептида (LRRASLG, American Peptide, Sunnyvale, CA). Реакции проводят при 30°C и 35 нМ Авроры-А. Конечные концентрации компонентов биферментной системы составляют 2,5 mM фосфоенолпирувата, 200 мкМ NADH, 60 мкг/мл
 25 пируваткиназы и 20 мкг/мл лактатдегидрогеназы.

Исходный буферный раствор для анализа, который приготавливают, содержит все реагенты, перечисленные выше, за исключением ATP и тестируемого соединения, представляющего интерес. Исходный буферный раствор для анализа (60 мкл)
 30 выдерживают в 96-луночном планшете с 2 мкл тестируемого соединения, представляющего интерес, при конечных концентрациях, охватывающих диапазон от 0,002 мкМ до 30 мкМ при 30°C в течение 10 мин. Типично, 12-точечное титрование проводят путем выполнения последовательного разведения (от 1 mM исходных растворов соединения) посредством DMSO тестируемых соединений в дочерних
 35 планшетах. Реакцию инициируют добавлением 5 мкл ATP (конечная концентрация 200 мкМ). Скорости реакции получают при использовании спектрофотометра для прочтения планшетов Molecular Devices Spectramax (Sunnyvale, CA) в течение 10 мин при 30°C. Значения K_i определяют из данных по скорости как функцию концентрации ингибитора, используя компьютеризированную нелинейную регрессию (Prism 3,0,
 40 Graphpad Software, San Diego, CA). Соединения тестируют и обнаруживают, что они ингибируют Аврору-А. Обнаружено, что соединения I-1 и I-28, которые тестируют, ингибируют Аврору-А с K_i менее чем 200 нМ.

Пример 2: Анализ ингибирования Авроры-В (радиометрический)

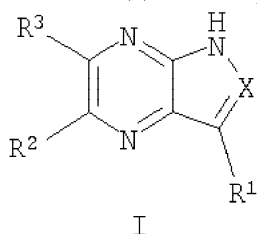
Приготавливают буферный раствор для анализа, который состоит из 25 mM HEPES (pH 7,5), 10 mM $MgCl_2$, 0,1% BSA и 10% глицерина. В буферном растворе для анализа приготавливают 22 нМ раствор Авроры-В, также содержащий 1,7 mM DTT и 1,5 mM Kemptide (LRRASLG). К 22 мкл раствора Авроры-В в 96-луночном планшете
 50 добавляют 2 мкл исходного раствора соединения в DMSO и смеси дают уравновеситься в течение 10 мин при 25°C. Ферментную реакцию инициируют добавлением 16 мкл исходного раствора [$\square$ - ^{33}P]-ATP (~20 нCi/мкл), приготовленного в буферном растворе для анализа, до конечной концентрации в образце для

анализа 800 мкМ. Реакцию останавливают по истечении 3 час путем добавления 16 мкл 500 мМ фосфорной кислоты, и уровни внедрения ^{33}P в пептидный субстрат определяют следующим способом.

Перед добавлением ферментной реакционной смеси (40 мкл) фосфоцеллюлозный 96-луночный планшет (Millipore, Cat no. MAPHNOB50) предварительно обрабатывают посредством 100 мкл 100 мМ фосфорной кислоты. Раствор оставляют впитываться на фосфоцеллюлозной мембране в течение 30 мин и впоследствии планшет промывают четыре раза посредством 200 мкл 100 мМ фосфорной кислоты. Перед сцинтилляционным счетом (жидкостной сцинтилляционный счетчик 1450 Microbeta, Wallac) в каждую лунку сухого планшета добавляют 30 мкл жидкого коктейля для сцинтилляционного счета Optiphasе 'SuperMix' (Perkin Elmer). Перед добавлением раствора [$\square$ - ^{33}P]-АТФ определяют уровни неферментно катализированной фоновой радиоактивности путем добавления 16 мкл 500 мМ фосфорной кислоты (которая действует для денатурирования фермента) в контрольные лунки, содержащие все компоненты образца для анализа. Уровни ферментно катализированного внедрения ^{33}P вычисляют путем вычитания средних показателей фона из показателей, измеренных при каждой концентрации ингибитора. Для определения каждого значения K_i 8 точек обработки данных, типично охватывающих диапазон концентраций соединения 0-10 мкМ, получают в двух экземплярах (исходные растворы в DMSO приготавливают из первичного 10 мМ исходного раствора соединения посредством последующих последовательных разведений 1:2,5). Значения K_i вычисляют из данных исходной скорости посредством нелинейной регрессии, используя комплект программного обеспечения Prism (Prism 3,0, Graphpad Software, San Diego, CA).

Формула изобретения

1. Соединение формулы I:



или его фармацевтически приемлемая соль,

где X представляет собой CH;

R^1 представляет собой фенил или 6-членный гетероарил, включающий 1 или 2 атома азота в качестве гетероатома, независимо и необязательно замещенный вплоть до пяти группами J;

R^2 и R^3 каждый независимо представляет собой водород, галоген, -V-R или -V- R^a ;

R^5 представляет собой R;

R представляет собой H или необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу, где заместители выбирают из -OR⁰, фенила, замещенного R⁰, -N(R⁰)₂; где каждый независимый R⁰ выбирают из водорода, галогена, C_{1-6} алифатической группы;

R^a представляет собой морфолин;

V представляет собой связь или Q;

Q представляет собой -NR⁵-;

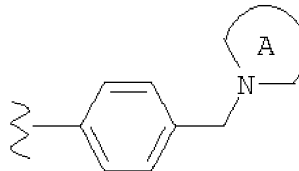
каждая группа J независимо представляет собой галоген, $-N(R^5)_2$;

при условии, что

а) в тех случаях, когда R^1 представляет собой незамещенный фенил, R^2 и R^3 каждый независимо не являются H, CH_3 или незамещенным фенилом;

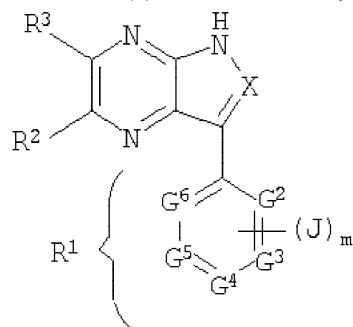
б) в тех случаях, когда R^1 представляет собой незамещенный фенил, R^2 не является CN и R^3 не является NH_2 ;

д) в тех случаях, когда один из R^2 или R^3 является необязательно замещенным фенилом, другой из R^2 или R^3 не является



где кольцо A является необязательно замещенной гетероциклической группой.

2. Соединение по п.1, представленное формулой II:



Формула II

где R^1 представляет собой фенил, пиридин, пиримидин, где каждый G (G^2 , G^3 , G^4 , G^5 и G^6) независимо представляет собой CH или N;

ноль, одна или две G группы представляют собой N;

и m имеет значения 0-5.

3. Соединение по п.2, где одна или две G группы представляют собой N.

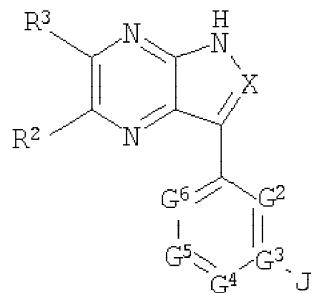
4. Соединение по п.2, где, по меньшей мере, G^2 представляет собой азот.

5. Соединение по п.2, где любые два G, выбранные из G^2 , G^3 , G^4 , G^5 и G^6 , представляют собой N.

6. Соединение по п.5, где только один G представляет собой N.

7. Соединение по п.1, где R^1 представляет собой фенил, необязательно замещенный вплоть до 5 группами J.

8. Соединение по п.2, где G^3 представляет собой углерод, а J является заместителем в положении 3, что показано в формуле III:



Формула III

9. Соединение по п.8, где J представляет собой $-N-(R^5)_2$.

10. Соединение по п.1, где R^2 и R^3 представляют собой каждый независимо V-R.

11. Соединение по п.1, где R^2 и R^3 представляют собой каждый независимо V- R^a .

12. Соединение по п.1, где R^2 и R^3 представляют собой каждый независимо водород, галоген или V-R, где V представляет собой группу $-NH-$, $-N(CH_3)-$, $-N(CH_2CH_3)-$, $-N(CH(CH_3)_2)-$.

13. Соединение по п.1, где R^2 и R^3 представляют собой каждый независимо H, галоген.

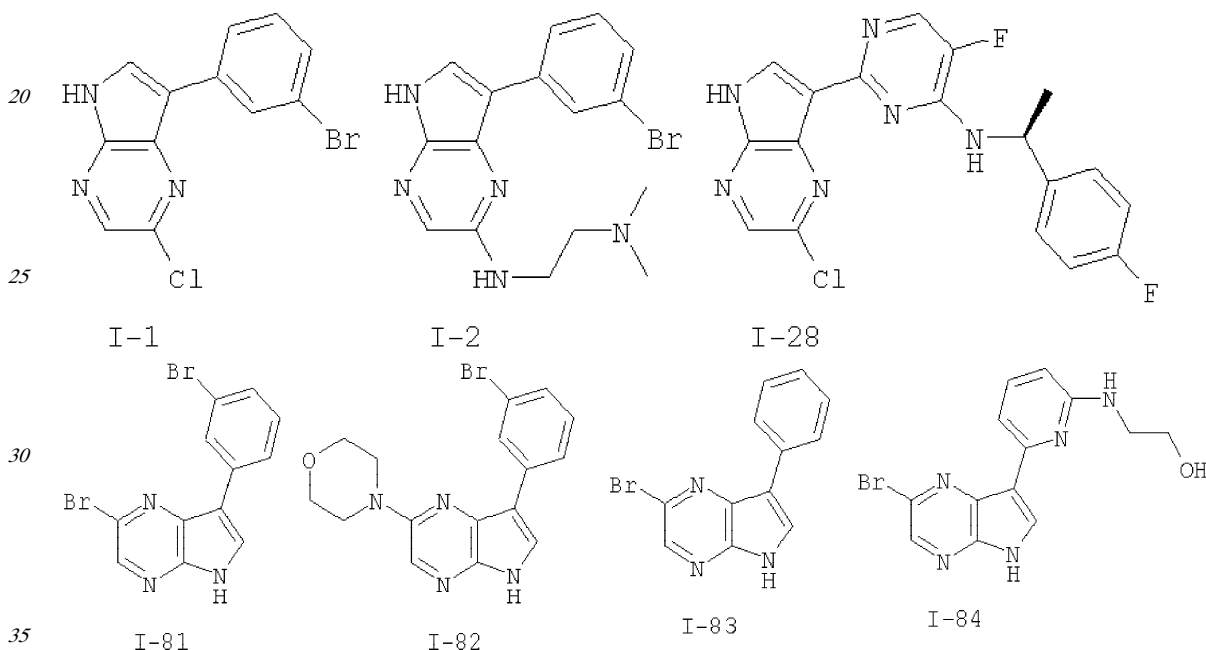
14. Соединение по п.13, где R^2 и R^3 представляют собой каждый независимо галоген.

15. Соединение по п.14, где R^2 и R^3 представляют собой каждый независимо хлор.

16. Соединение по пп.10, 12 и 13, где, по меньшей мере, один из R^2 и R^3 представляет собой H.

17. Соединение по п.16, где R^3 представляет собой H.

18. Соединение, выбранное из следующих соединений:



19. Композиция, обладающая свойством ингибировать протеинкиназу, содержащая соединение по п.1, и фармацевтически приемлемые носитель, адъювант или наполнитель.

20. Способ ингибирования активности протеинкиназы Аврора А у больного, включающий введение упомянутому больному композиции по п.19 или соединения по п.18.

21. Способ ингибирования активности протеинкиназы Аврора А в биологическом образце, включающий контактирование упомянутого биологического образца с композицией по п.19 или с соединением по п.18.

22. Применение соединения по п.18 или композиции по п.19 для лечения или снижения тяжести пролиферативного нарушения у больного.

23. Применение по п.22, где пролиферативное нарушение представляет собой рак.

24. Применение соединения по п.18 или композиции по п.19 для лечения или снижения тяжести, меланомы, миеломы, лейкемии, лимфомы, нейробластомы или рака, выбранного из рака кишечника, рака груди, рака желудка, рака яичников, рака шейки матки, рака легких, рака центральной нервной системы (CNS), почечно-

клеточного рака, рака предстательной железы, рака мочевого пузыря или рака поджелудочной железы.

25. Применение соединения по п.18 или композиции по п.19 для лечения или снижения тяжести рака.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50