

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) BG

(11) 106535 A
7(51) C 07 D 239/94



ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 106535 A

(22) Заявено на 0.03.2002

(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 9922173 (32) 21.09.99 (33) GB

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 12 на 29.12.2002

(45) Отпечатано на

(46) Публикувано в бюлетин №
на

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):

ASTRAZENECA AB

SOEDERTAELJE (SE)

(72) Изобретател(и):

Andrew Austen Mortlock

Nicholas John Keen

Cheshire (GB)

(74) Представител по индустриална
собственост:

Румяна Стефанова Слабова, 1124 София,
ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на PCT заявка:

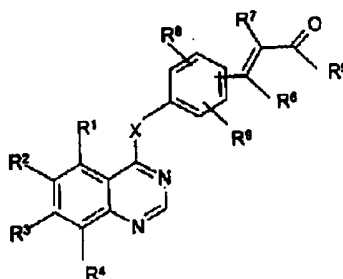
PCT/GB00/03562, 18.09.2000

(87) № и дата на PCT публикация:

WO01/21595, 29.03.2001

(54) ХИНАЗОЛИНОВИ ПРОИЗВОДНИ

(57) Изобретението се отнася до съединения с формула



до техните соли, естери или амиди. Във формулата X е O или S, S(O) или S(O)₂ или NR¹⁰, като R¹⁰ е водород или C₁₋₆ алкил и R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ и R⁹ са различни органични групи. Съединенията са инхибитори на аутог 2 киназа и са полезни при лечението на ракови заболявания.

15 претенции

BG 106535 A

2112/02-PC

ХИНАЗОЛИНОВИ ПРОИЗВОДНИ

ОБЛАСТ НА ТЕХНИКАТА

Настоящото изобретение се отнася до определени хиназолинови производни за използване при лечението на някои заболявания, по специално на пролиферативно заболяване като рак и до получаването на лекарствени препарати, използвани при лечението на пролиферативно заболяване, до нови хиназолинови съединения и до методи за тяхното получаване, както и до фармацевтични състави, които ги съдържат като активен ингредиент.

ПРЕДШЕСТВАЩО СЪСТОЯНИЕ НА ТЕХНИКАТА

Ракът (и друго пролиферативно заболяване) се характеризира с неконтролирана клетъчна пролиферация. Загубата на нормалното регулиране на клетъчната пролиферация по всяка вероятност настъпва в резултат на генетично увреждане към клетъчните пътища, които контролират развитието през клетъчния цикъл.

При евкариоти клетъчният цикъл напълно се контролира посредством подредена каскада на протеиново фосфорилизиране. Сега са идентифицирани няколко фамилии на протеинови кинази, които играят съществени роли в тази каскада. Активността на много от тези кинази се повишава в човешките тумори, когато се сравняват с нормалната тъкан. Това може да настъпи или чрез повишени нива на експресия на протеина (например, като резултат на генно

усилване), или чрез промени в експресията на ко активатори, или инхибиращи протеини.

Cyclin зависимите кинази (или CDKs) са първите идентифицирани и най-цялостно изследвани от тези регулатори на клетъчния цикъл. Активността на специфични CDKs при специфични времена е съществена за инициация и координиран прогрес през цикъла на клетката. Например, протеинът CDK4 изглежда, че контролира входа вътре в цикъла на клетката (превръщането G0-G1-S) чрез фосфорилизиране на ретинобластомния генен продукт pRb. Това стимулира отделянето на фактора на преписване E2F от pRb, който след това действа да се увеличи преписването на гени, необходими за влизане в S фаза. Каталитичната активност на CDK4 се стимулира чрез свързване към партниращ протеин, Cyclin D. Една от първите демонстрации на директна връзка между рак и цикъла на клетката беше извършена с наблюдаването, че генът Cyclin D1 се усилва и нивата на протеина Cyclin D се увеличават (и от тук активността на CDK4 се увеличава) в много тумори при човека (Reviewed in Sherr, 1996, Science 274: 1672-1677; Pines, 1995, Seminars in Cancer Biology 6: 63-72). Други изследвания (Loda et al., 1997, Nature Medicine 3(2): 231-234; Gemma et al., 1996, International Journal of Cancer 68(5): 605-11; Elledge et al., 1996, Trends in Cell Biology 6: 388-392) са показали, че негативните регулатори на функция на CDK често слабо се регулират или се изтриват в човешките тумори отново довеждащи до неподходящо активиране на тези

кинази.

Неотдавна, протеинови кинази, които са структурно различни от фамилията CDK бяха идентифицирани, които играят критични роли при регулиране цикъла на клетката и които също явяват от особена важност в онкогенезата. Те включват наскоро идентифицираните човешки хомолози на *Drosophila aurora* и *S.cerevisiae Ipl1* протеини. *Drosophila aurora* и *S.cerevisiae Ipl1*, които са висши хомолози в последователността на аминокиселината, кодират серин/треонин протеинови кинази. Двете *aurora* и *S.cerevisiae Ipl1* са известни, че се включват при контролиране на прехода от фазата G2 на цикъла на клетката през митоза, центрозомна функция, образуване на митотичен шпиндел и точно хромозомно разделяне/ликвидиране в дъщерни клетки. Двата човешки хомолози на тези гени, наречени *aurora1* и *aurora2*, кодират регулиран цикъл на клетката на протеиновите кинази. Те показват пик на експресия и активност на киназа при границата G2/M (*aurora2*) в самата митоза (*aurora1*). Няколко наблюдения показват включването на човешки *aurora* протеини и по-специално *aurora2* в тумора. Генът *aurora2* очертава към хромозом 20q13 област, която често се усилва в човешките тумори, включвайки двата тумора на гърдата и дебелото черво. *Aurora2* може да бъде главният прицелен ген на тази област, тъй като ДНК на *aurora2* се усилва, а мРНК на *aurora2* се експресира в по-голяма степен от 50% от първични човешки колоректални тумори. В тези тумори нивата на протеина на *aurora2* изглежда, че се повишават значително сравнено към съседната нормална тъкан. В

допълнение, трансфекция на разяждащи фибробласти с човешка *aurora2* довежда до трансформация, конферирайки способността да нараства в мека хранителна среда и да образува тумори в голи мишки (Bicshoff et al., 1998, The EMBO Journal 17(11):3052-3065). Друга разработка (Zhou et al., 1998, Nature Genetics, 20(2):189-93) разкрива, че принудената свръхекспресия на *aurora2* води до увеличаване в центрозомното число и увеличаване в анеуплойд.

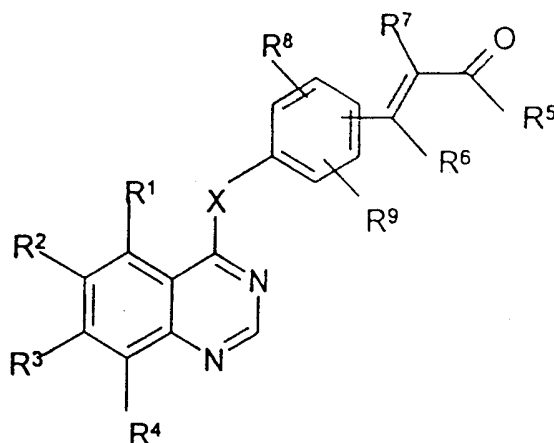
Беше демонстрирано, че анулиране на експресията и функцията на *aurora2* чрез безсмислено олигонуклеотидно обработване на линиите на човешка туморна клетка (WO 97/22702 и WO 99/37788) довежда до задържане цикъла на клетката във фазата G2 на цикъла на клетката и проявява противоположен ефект в тези линии на туморната клетка. Това показва, че инхибиране на функцията на *aurora2* ще има противоположен ефект, което може да бъде полезно при лечението на човешки тумори и други хиперпролиферативни заболявания.

Досега са предложени многобройни хиназолинови производни за използване при инхибирането на разнообразни кинази. Примери на такива предложения са разгледани в US патент № 5646153.

Заявителите са установили серии от съединения, които инхибират ефекта на киназата на *aurora2* и които са полезни при лечението на пролиферативно заболяване на рак, по-специално при такива заболявания като колоректален рак или рак на гърдата, където е известно, че киназата на *aurora2* е активна.

ТЕХНИЧЕСКА СЪЩНОСТ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Настоящото изобретение описва съединение с формула (I)



(I)

или негова сол, естер, амид или пролекарство;

където X е O или S, S(O), или S(O)₂, или NR¹⁰, където R¹⁰ е водород или C₁₋₆алкил;

R⁵ е група OR¹¹, NR¹²R¹³ или SR¹¹, където R¹¹, R¹² и R¹³ са независимо избрани евентуално от заместен хидрокарбил или евентуално заместени хетероциклени групи,

и R¹² и R¹³ могат допълнително да образуват заедно с азотния атом, към който те са прикрепени, евентуално заместен ароматен или неароматен хетероциклен пръстен, който допълнително може да съдържа хетероатоми;

R⁶ и R⁷ са независимо избрани от водород или хидрокарбил, по специално C₁₋₄алкил;

R⁸ и R⁹ са независимо избрани от водород, хало, C₁₋₄алкил, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алкоксиметил, ди(C₁₋₄алкокси)метил, C₁₋₄алканоил, трифлуорометил, циано, amino, C₂₋₅алкенил, C₁₋₄алкинил, фенилова група, бензилова група или 5-6-членна хетероциклена група с 1-3 хетероатома, избрани независимо

от O, S и N, които хетероциклени групи могат да бъдат ароматни или неароматни и могат да бъдат наситени (свързани посредством въглероден или азотен атом на пръстена) или ненаситени (свързани посредством въглероден атом на пръстена) и които фенилова, бензилова или хетероциклена групи могат да носят върху един или повече въглеродни атома на пръстена до 5 заместителя, избрани от хидроксид, халогено, C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алканоилокси;

трифлуорометил, циано, amino, нитро, C_{2-4} алканоил, C_{1-4} алканоиламино, C_{1-4} алкоксикарбонил, C_{1-4} алкилсулфанил, C_{1-4} алкилсулфинил, C_{1-4} алкилсулхонил, карбамоил, $N-C_{1-4}$ алкилкарбамоил, NN -ди(C_{1-4} алкил)карбамоил, аминосулфонил, $N-C_{1-4}$ алкиламиносулфонил, NN -ди(C_{1-4} алкил)аминосулфонил, C_{1-4} алкилсулфониламино и наситена хетероциклена група, избрана от морфолино, тиоморфолино, пиролидинил, пиперазинил, пиперидинил, имидазолинил и пирозолидинил, която наситена хетероциклена група може да носи 1 или 2 заместители, избрани от оксо, хидроксид, халогено, C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алканоилокси, трифлуорометил, циано, amino, нитро и C_{1-4} алкоксикарбонил, и R^1, R^2, R^3, R^4 са независимо избрани от халогено, циано, нитро, C_{1-3} алкилсулфанил, $-N(OH)R^{14}$ (където R^{14} е водород, или C_{1-3} алкил, или $R^{16}X^1$ (където X^1 означава насочена връзка, $-O-$, $-CH_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^{17}-C(O)-$, $-C(O)NR^{18}-$, $-SO_2NR^{19}-$, $-NR^{20}SO_2-$, или $NR^{21}-$ (където $R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}$ и R^{21} всеки независимо означава водород, C_{1-3} алкил, или C_{1-3} алкокси C_{2-3} алкил) и R^{16} е водород

евентуално заместен хидрокарбил, евентуално заместен хетероциклил, или евентуално заместен алкокси.

Тези съединения имат активност като инхибитори на киназата на aurora2.

В описанието терминът "алкил", когато се използва като наставка, включва правоверижни, разклонени структури. Освен ако не е указано друго, тези групи могат да съдържат до 10, за предпочитане до 6 и най-добре до 4 въглеродни атома. Подобно термините "алкенил" и "алкинил" се отнасят до ненаситени структури с права или разклонена верига, съдържащи например от 2 до 10, за предпочитане от 2 до 6 въглеродни атома. Цикличните части като циклоалкил, циклоалкенил са сходни по природа, но имат най-малко 3 въглеродни атома. Термини като "алкокси" включват алкилни групи както се разбира в науката.

Терминът "хало" включва флуор, бром или йод. Арилни групи включват ароматни карбоциклени групи като фенил и нафтил. Терминът "хетероциклил" включва ароматни или не ароматни пръстенни системи, например, съдържащи от 4 до 20, подходящо от 5 до 8 атома в пръстена, най-малко един, от които е хетероатом, като кислород, сяра или азот. Примери на такива групи включват фурил, тиенил, пиролил, пиролидинил, имидазолил, триазолил, тиазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, пиразолил, пиридил, пиримидил, пиразинил, придазинил, тиазинил, хинолинил, изохинолинил, хиноксалинил, бензотиазолил, бензоксазолил, бензотиенил или бензофурил. Примери на не ароматни хетероциклени групи включват морфолино, пиперидино, азетидин, тетрахидрофурил, тетрахидропиридил. В случая на

бициклени пръстени те могат да включват ароматна и не ароматна част.

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

Други изрази, използвани в описанието включват "хидрокарбил", който се отнася до всяка структура, съдържаща въглеродни и водородни атома. Частта може да бъде наситена или ненаситена. Например, те могат да бъдат алкил, алкенил, алкинил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкенил или циклоалкинил и техни комбинации.

Примери на такива комбинации са алкил, алкенил или алкинил, заместени с арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкенил, или циклоалкинил или арил, хетероциклил, алкокси, аралкил, циклоалкил, циклоалкенил, или циклоалкинил, заместени с алкил, алкенил, алкинил или алкокси, но могат да бъдат предвидени и други.

Специално хидрокарбилните групи включват алкил, алкенил, алкинил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкенил или циклоалкинил.

Терминът "функционална група" се отнася до реактивни заместители, като нитро, циано, хало, оксо, $=CR^{78}R^{79}$, $C(O)_xR^{77}$, OR^{77} , $S(O)_yR^{77}$, $NR^{78}R^{79}$, $C(O)NR^{78}R^{79}$, $OC(O)NR^{78}R^{79}$, NOR^{77} , $-NR^{77}C(O)_xR^{78}$, $-NR^{77}CONR^{78}$, $-N=CR^{78}R^{79}$, $S(O)_yNR^{78}R^{79}$ или $-NR^{77}S(O)_yR^{78}$, където R^{77} , R^{78} , R^{79} са независимо избрани от водород, евентуално заместен хидрокарбил, евентуално заместен хетероциклил или евентуално заместен алкокси или R^{78} и R^{79} заедно образуват евентуално заместен пръстен, който евентуално съдържа допълнително хетероатома, като

кислород, азот, S, S(O) или S(O)₂, където x е цяло число 1 или 2, y е 0 или цяло число 1-3.

Подходящи в даден случай заместители за хидрокарбилни, хетероциклилни или алкокси групи R⁷⁷, R⁷⁸, R⁷⁹, също както и пръстени, образувани от R⁷⁸ и R⁷⁹ включват хало, перхалоалкил като трифлуорометил, меркапто, тиаалкил, хидрокси, карбокси, алкокси, хетероарил, хетероарил-окси, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, алкенилокси, алкинилокси, алкоксиалкокси, арилокси (където арилната група може да бъде заместена с хало, нитро или хидрокси), циано, нитро, amino, моно- или ди-алкил amino, оксимино или S(O)_y R⁹⁰, където y е дефинирано както по-горе и R⁹⁰ е хидрокарбилна група като алкил.

По-специално, евентуални заместители за хидрокарбилни, хетероциклилни или алкокси групи R⁷⁷, R⁷⁸, R⁷⁹ включват хало, перхалоалкил като трифлуорометил, мелкапто, хидрокси, карбокси, хетероарил, хетероарилокси, алкенилокси, алкинилокси, алкоксиалкокси, арилокси (където арилната група може да бъде заместена с хало, нитро или хидрокси) циано, нитро, amino, моно- или ди-алкил amino, оксимино или S(O)_y R⁹⁰, където y е дефинирано както по-горе и R⁹⁰ е хидрокарбилна група като алкил.

Някои съединения с формула (I) могат да включват хирален център и изобретението включва всички техни енантиомерни форми, също както техни смеси, включващи рацемични смеси.

В специфично изпълнение от изобретението, в съединенията с формула (I) най-малко една от R¹, R², R³ и

R^4 е група $R^{16}X^1$ -където X^1 е дефинирана както в претенция 1 и R^{16} е избрана от една от следните двадесет и две групи:

1) водород или C_{1-5} алкил, които могат да бъдат незаместени, или които могат да бъдат заместени с една или повече функционални групи;

2) - $R^aX^2C(O)R^{22}$ (в която X^2 означава -O- или -NR²³- (в която R^{23} означава водород или алкил, в даден случай заместени с функционална група) и R^{22} означава C_{1-3} алкил, -NR²⁴R²⁵ или -OR²⁶ (в която R^{24} , R^{25} и R^{26} , които могат да бъдат еднакви или различни всяка поотделно означава водород или алкил евентуално заместени с функционална група);

3) - $R^bX^3R^{27}$ (в която X^3 означава -O-, -C(O)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -OC(O)-, NR²⁸C(O)-, NR²⁸C(O)O-, -C(O)NR²⁹-, C(O)ONR²⁹-, -SO₂NR³⁰-, -NR³¹SO₂- или -NR³²- (в която R^{28} , R^{29} , R^{30} , R^{31} и R^{32} всяка независимо означава водород или алкил евентуално заместени с функционална група) и R^{27} означава водород, хидрокарбил (както е дефинирано до тук) или заместена хетероциклена група, в която хидрокарбилната или хетероциклената групи могат евентуално да бъдат заместени с една или повече функционални групи и хетероциклените групи могат допълнително да бъдат заместени с хидрокарбилна група;

4) - $R^cX^4R^{c1}X^5R^{35}$ (в която X^4 и X^5 , които могат да бъдат еднакви или различни всяка поотделно означават -O-, -C(O)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -OC(O)-, -NR³⁶C(O)-, -NR³⁶C(O)O-, -C(O)NR³⁷-, -C(O)ONR³⁷-, -SO₂NR³⁸-, -NR³⁹SO₂-, или -NR⁴⁰- (в която R^{36} , R^{37} , R^{38} , R^{39} и R^{40} всяка независимо означава водород или алкил в даден случай заместени с функционална

групи) и R^{35} означава водород или алкил евентуално заместена с функционална група;

5) R^{41} , където R^{41} е C_{1-4} циклоалкил или наситен хетероциклен пръстен (свързан посредством въглерод или азот), чиято циклоалкилова или хетероциклена група може да бъде заместена с една или повече функционални групи или с хидрокарбилна или хетероциклилова група, която хидрокарбилна или хетероциклилна група може да бъде в даден случай заместена с една или повече функционални групи;

6) - $R^d R^{41}$ (където R^{41} е дефинирана както преди това);

7) - $R^c R^{41}$ (където R^{41} е дефинирана както преди това);

8) - $R^f R^{41}$ (където R^{41} е дефинирана както преди това);

9) - R^{42} (където R^{42} означава пиридонова група, арилова група или ароматна хетероциклена група (свързана посредством въглерод или азот) с 1-3 хетероатома, избрани от O, N и S, която пиридонова, арилова или ароматна хетероциклена група може да бъдат заместени с един или повече функционални групи или с хидрокарбилна група евентуално заместена с една или повече функционални групи или с хетероциклилни групи, или с хетероциклилна група евентуално заместена с една или повече функционални групи или хетерокарбилни групи;

10) - $R^g R^{42}$ (в която R^{42} е дефинирана както преди това);

11) - $R^h R^{42}$ (в която R^{42} е дефинирана както преди това);

12) - $R^i R^{42}$ (в която R^{42} е дефинирана както преди това);

13) - $R^j X^6 R^{42}$ (в която X^6 означава $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-OC(O)-$, $-NR^{47}C(O)-$, $-C(O)NR^{48}-$, $-C(O)ONR^{48}-$, $-SO_2NR^{49}-$, $-NR^{50}SO_2-$ или $-NR^{51}-$ (където R^{47} , R^{48} , R^{49} , R^{50} и R^{51} всяка независимо

означава водород или алкил евентуално заместен с функционална група) и R^{42} е дефинирана както преди това);

14) $-R^kX^7R^{42}$ (в която X^7 означава $-O-$, $-C(O)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-OC(O)-$, $-NR^{52}C(O)-$, $-C(O)NR^{53}-$, $-C(O)ONR^{53}-$, $-SO_2NR^{54}-$, $-NR^{55}SO_2-$, или $-NR^{56}-$ (в която R^{52} , R^{53} , R^{54} , R^{55} и R^{56} всяка независимо означава водород или алкил евентуално заместена с функционална група) и R^{42} е дефинирана както преди това);

15) $-R^mX^8R^{42}$ (в която X^8 означава $-O-$, $-C(O)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-OC(O)-$, $NR^{57}C(O)-$, $-C(O)NR^{58}-$, $-C(O)ONR^{58}-$, $-SO_2NR^{59}-$, $-NR^{60}SO_2-$ или $-NR^{61}-$ (в която R^{57} , R^{58} , R^{59} , R^{60} и R^{61} всяка независимо означава водород, водород или алкил в даден случай заместена с функционална група) и R^{42} е дефинирана както преди това);

16) $-R^nX^9R^{n'}R^{42}$ (в която X^9 означава $-O-$, $-C(O)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-OC(O)-$, $NR^{62}C(O)-$, $-C(O)NR^{63}-$, $-C(O)ONR^{63}-$, $-SO_2NR^{64}-$, $-NR^{65}SO_2-$ или $-NR^{66}-$ (в която R^{62} , R^{63} , R^{64} , R^{65} и R^{66} всяка независимо означава водород, водород или алкил в даден случай заместена с функционална група) и R^{42} е дефинирана както преди това);

17) $-R^pX^9R^{p'}R^{41}$ (в която X^9 и R^{41} са дефинирани както преди това);

18) C_{2-5} алкенил, която може да бъде незаместена или която може да бъде заместена с една или повече функционални групи;

19) C_{2-5} алкинил, която може да бъде незаместена или която може да бъде заместена с една или повече функционални групи;

20) $-R^t X^9 R^{t'} R^{41}$ (в която X^9 и R^{41} са дефинирани както преди това);

21) $-R^u X^9 R^{u'} R^{41}$ (в която X^9 и R^{41} са дефинирани както преди това); и

22) $-R^v R^{67} (R^{v'})_q (X^9)_r R^{68}$ (в която X^9 и R^{41} са дефинирани както преди това, q е 0 или 1, r е 0 или 1) и ; R^{67} е C_{1-3} алкиленова група или циклична група, избрана от двувалентен циклоалкил или хетероциклена група, която C_{1-3} алкиленова група може да бъде заместена с една или повече функционални групи и която циклична група може да бъде заместена с една или повече функционални групи или с хидрокарбилна група евентуално заместена с една или повече функционални групи или хетероциклилни групи, или с хетероциклилна група в даден случай заместена с една или повече функционални групи или хидрокарбилни групи; и R^{68} е водород, C_{1-3} алкил, или циклична група, избрана от циклоалкил или хетероциклена група, която C_{1-3} алкиленова група може да бъде заместена с една или повече функционални групи и която циклична група може да бъде заместена с една или повече функционални групи, или с хидрокарбилна група евентуално заместена с една или повече функционални групи или хетероциклилни групи или с хетероциклилна група, заместена с една или повече функционални групи, или хидрокарбилни групи;

и в която $R^a, R^b, R^c, R^{c'}, R^d, R^g, R^j, R^n, R^{n'}, R^p, R^{p'}, R^{t'}, R^{u'}, R^v, R^{v'}$ са независимо избрани от C_{1-8} алкиленови групи евентуално заместени с една или повече функционални групи,

R^c , R^h , R^k и R^t са независимо избрани от C_{2-8} алкениленови групи евентуално заместени с една или повече функционални групи, и

R^f , R^i , R^m и R^k са независимо избрани от C_{2-8} алкиниленови групи евентуално заместени с една или повече функционални групи.

Например, R^{16} е избрана от една от следните двадесет и две групи:

1) водород или C_{1-5} алкил, която може да бъде незаместена или може да бъде заместена с една или повече групи, избрани от хидрокси, оксиранил, флуоро, хлоро, бромо и amino (включително C_{1-3} алкил и трифлуорометил);

2) $-R^aX^2C(O)R^{22}$ (в която X^2 означава $-O-$ или $-NR^{23}$ (в която R^{23} означава водород, C_{1-3} алкил или C_{1-3} алкокси C_{2-3} алкил) и R^{22} означава C_{1-3} алкил, $-NR^{24}R^{25}$ или $-OR^{26}$ (в която R^{24} , R^{25} и R^{26} могат да бъдат еднакви или различни всяка означава водород, C_{1-5} алкил или хидрокси C_{1-5} алсил, или C_{1-3} алкокси C_{2-3} алкил));

3) $-R^bX^3C(O)R^{27}$ (в която X^3 означава $-O-$, $C(O)$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-OC(O)-$, $-NR^{28}C(O)-$, $NR^{28}C(O)O-$, $-C(O)NR^{29}-$, $C(O)ONR^{29}-$, $-SO_2NR^{30}-$, $-NR^{31}SO_2-$ или $-NR^{32}-$ (в която R^{28} , R^{29} , R^{30} , R^{31} и R^{32} всяка независимо означава водород C_{1-3} алкил, хидрокси C_{1-4} алкил или C_{1-3} алкокси C_{2-3} алкил) и R^{27} означава водород, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклохексил, фенил или 5-6 членна заместена наситена хетероциклена група с 1-2 хетероатома, избрани независимо от O, S и N, която C_{1-6} алкилна група може да носи 1, 2 или 3 заместители, избрани от оксо, хидрокси, халогено, циклопропил, amino, C_{1-4} алкиламино, C_{1-4} алканоилди- C_{1-}

алкиламино, C_{1-4} алкилтио, C_{1-4} алкокси и която циклична група може да носи 1 или 2 заместители, избрани от оксо, хидрокси, халогено, циано, C_{1-4} цианоалкил, C_{1-4} алкил, C_{1-4} хидроксиалкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкокси C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкилсулфонил C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкоксикарбонил, C_{1-4} аминоалкил, C_{1-4} алкиламино, ди(C_{1-4} алкил)амино, C_{1-4} алкиламино C_{1-4} алкил, ди(C_{1-4} алкил)амино C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкиламино C_{1-4} алкокси, ди(C_{1-4} алкил)амино C_{1-4} алкокси и група $-(O)_f(R^{b'})_gD$ (в която f е 0 или 1, g е 0 или 1 и D е циклична група с 1-2 хетероатома, избрани независимо от O, S и N, която циклична група може да носи един или повече заместители, избрани от хало или C_{1-4} алкил;

4) $-R^cX^4R^cX^5R^{35}$ (в която X^4 и X^5 които могат да бъдат еднакви или различни са поотделно $-O-$, $C(O)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^{36}C(O)-$, $NR^{36}C(O)O-$, $-C(O)NR^{37}-$, $C(O)ONR^{37}-$, $-SO_2NR^{38}-$, $-NR^{39}SO_2-$ или $-NR^{40}-$ (в която R^{36} , R^{37} , R^{38} , R^{39} и R^{40} всяка независимо означава водород C_{1-3} алкил или C_{1-3} алкокси C_{2-3} алкил) и R^{35} означава водород, C_{1-6} алкил, хидрокси C_{1-3} алкил или C_{1-3} алкокси C_{2-3} алкил);

5) R^{41} (в която R^{41} е 4-6 членен циклоалкил или наситен хетероциклен пръстен (свързана посредством въглерод или азот) с 1-2 хетероатома, независимо избрани от O, S и N, която циклоалкилна или хетероциклена група може да носи 1 или 2 заместители, избрани от оксо, хидрокси, халогено, циано, C_{1-4} алкил, хидрокси C_{1-4} алкил, циано C_{1-4} алкил, циклопропил, C_{1-4} алкилсулфонил C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкоксикарбонил, карбоамидо,

C_{1-4} аминоалкил, C_{1-4} алкиламино, ди (C_{1-4} алкил) амино,
 C_{1-4} алкиламино C_{1-4} алкил, C_{1-4} алканоил,
 ди (C_{1-4} алкил) амино C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкиламино C_{1-4} алкокси,
 ди (C_{1-4} алкил) амино C_{1-4} алкокси, нитро, амино, C_{1-4} алкокси,
 C_{1-4} хидроалкокси, карбокси, трифлуорометил,
 $-C(O)NR^{43}R^{44}$, $NR^{45}C(O)R^{46}$ (в която R^{43} , R^{44} , R^{45} и R^{46} , които
 могат да бъдат еднакви или различни, всяка означава
 водород, C_{1-4} алкил, хидрокси C_{1-4} алкил или
 C_{1-3} алкокси C_{2-3} алкил) и група $-(-O)_f(C_{1-4}алкил)_g$ пръстен D (в
 която f е 0 или 1, g е 0 или 1 и D е циклична група,
 избрана от C_{3-6} циклоалкил, арил или 5-6-членна
 наситена или ненаситена хетероциклена група с 1-2
 хетероатома, независимо избрани от O, S и N, която
 циклична група може да носи един или повече заместители,
 избрани от хало и C_{1-4} алкил);
 6) $-R^dR^{41}$ (където R^{41} е дефинирана както по-горе);
 7) $-R^cR^{41}$ (където R^{41} е дефинирана както по-горе);
 8) $-R^fR^{41}$ (където R^{41} е дефинирана както по-горе);
 9) R^{42} (където R^{42} означава пиридонова група, фенилова
 група или 5-6 членна ароматна хетероциклена група
 (свързана посредством въглерод или азот) с 1-3
 хетероатома, избрани от O, N и S, която пиридонова,
 фенилова или ароматна хетероциклена група може да носи до
 5 заместители, избрани от хидрокси, нитро, халогено,
 амино, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} хидроксиалкил,
 C_{1-4} аминоалкил, C_{1-4} алкиламино,
 C_{1-4} хидроксиалкокси, оксо, циано C_{1-4} алкил, циклопропил,
 C_{1-4} алкилсулфонил C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкоксикарбонил,
 ди (C_{1-4} алкил) амино, C_{1-4} алкиламино C_{1-4} алкил,

C_{1-4} алканоил, ди(C_{1-4} алкил) аминок C_{1-4} алкил,
 C_{1-4} алкиламино C_{1-4} алкокси,
 ди(C_{1-4} алкил) аминок C_{1-4} алкокси, карбокси, карбоксамидо,
 трифлуорометил, циано, $-C(O)NR^{69}R^{70}$, $-NR^{71}C(O)R^{72}$ (в която
 R^{69} , R^{70} , R^{71} и R^{72} , които могат да бъдат еднакви или
 различни, всяка означава водород, C_{1-4} алкил,
 хидроксик C_{1-4} алкил или C_{1-3} алкоксик C_{2-3} алкил
 и група $-(-O-)_f(C_{1-4}алкил)_g$ пръстен D (в която f е 0 или 1, g
 е 0 или 1 и пръстен D е циклична група, избрана от
 C_{3-6} циклоалкил, арил или 5-6-членна наситена или ненаситена
 хетероциклена група с 1-2 хетероатома, независимо избрани
 от O, S и N, която циклична група може да носи еден или
 повече заместители, избрани от хало и C_{1-4} алкил)

- 10) $-R^gR^{42}$ (в която R^{42} е дефинирана както по-горе);
- 11) $-R^hR^{42}$ (в която R^{42} е дефинирана както по-горе);
- 12) $-R^iR^{42}$ (в която R^{42} е дефинирана както по-горе);
- 13) $-R^jX^6R^{42}$ (в която X^6 означава $-O-$, $-C(O)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$,
 $-OC(O)-$, $-NR^{47}C(O)-$, $-C(O)NR^{48}-$, $-C(O)ONR^{48}-$, $-SO_2NR^{49}-$, $-NR^{50}SO_2-$
 или $-NR^{51}-$ (в която R^{47} , R^{48} , R^{49} , R^{50} и R^{51} всяка независимо
 означава водород, C_{1-3} алкил, хидроксик C_{1-3} алкил, или
 C_{1-3} алкоксик C_{1-4} алкил) и R^{42} е дефинирана както по-горе);
- 14) $-R^kX^7R^{42}$ (където X^7 означава $-O-$, $-C(O)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$,
 $-NR^{73}C(O)-$, $-C(O)NR^{74}-$, $-C(O)ONR^{74}-$, $-SO_2NR^{75}-$, $-NR^{76}SO_2-$ или
 $-NR^{77}-$ (в която R^{73} , R^{74} , R^{75} , R^{76} и R^{77} всяко независимо
 означава водород, C_{1-3} алкил, хидроксик C_{1-3} алкил, или C_{1-3}
 алкоксик C_{2-3} алкил) и R^{42} е дефинирана както по-горе);
- 15) $-R^mX^8R^{42}$ (в която X^8 означава $-O-$, $-C(O)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$,
 $-NR^{57}C(O)-$, $-C(O)NR^{58}-$, $-C(O)ONR^{58}-$, $-SO_2NR^{59}-$, $-NR^{60}SO_2-$ или
 $-NR^{67}-$ (в която R^{57} , R^{58} , R^{59} , R^{60} и R^{67} всяка независимо

означава водород, C_{1-3} алкил, хидроксис C_{1-3} алкил, или C_{1-3} алкоксис C_{2-3} алкил) и R^{42} е дефинирана както по-горе);

16) $-R^nX^9R^{42}$ (в която X^9 означава $-O-$, $-C(O)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^{62}C(O)-$, $-C(O)NR^{63}-$, $-C(O)ONR^{63}-$, $-SO_2NR^{64}-$, $-NR^{65}SO_2-$ или $-NR^{66}-$ (в която R^{62} , R^{63} , R^{64} , R^{65} и R^{66} всяка независимо

означава водород, C_{1-3} алкил, хидроксис C_{1-3} алкил, или C_{1-3} алкоксис C_{2-3} алкил) и R^{42} е дефинирана както по-горе);

17) $-R^pX^9-R^{p'}R^{41}$ (в която X^9 и R^{41} са дефинирани както по-

горе);

18) C_{2-5} алкенил, която може да бъде незаместена или може да бъде заместена с една или повече групи, избрани от хидроксис, флуоро, амина, C_{1-4} алкиламино, N, N-ди (C_{1-4} алкил) амина, аминосулфонил,

N- C_{1-4} алкиламиносулфонил и N, N-ди (C_{1-4} алкил) аминосулфонил;

19) C_{2-5} алкинил, която може да бъде незаместена или може да бъде заместена с една или повече групи, избрани от хидроксис, флуоро, амина, C_{1-4} алкиламино, N, N-ди (C_{1-4} алкил) амина, аминосулфонил, N- C_{1-4} алкиламиносулфонил и

N, N-ди (C_{1-4} алкил) аминосулфонил;

20) $-R^tX^9R^{t'}R^{41}$ (в която X^9 и R^{41} са дефинирани както по-горе);

21) $-R^uX^9R^{u'}R^{41}$ (в която X^9 и R^{41} са дефинирани както по-горе);

22) $-R^vR^{67}(R^{v'})_q(X^9)R^{68}$ (в която X^9 е дефинирана както по-горе, q е 0 или 1, r е 0 или 1 и R^{67} е C_{1-3} алкиленова група или циклична група, избрана от циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклохексил или 5-6-членна наситена хетероциклена група с 1-2 хетероатома, независимо избрани от O, S и N, която C_{1-3} алкиленова група може да носи 1 или 2

заместители, избрани от оксо, хидрокси, халогено и C_{1-4} алкокси, а цикличната група може да носи 1 или 2 заместители, избрани от оксо, хидрокси, халогено, циано, C_{1-4} цианоалкил, C_{1-4} алкил, C_{1-4} хидроксиалкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкокси C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкилсулфонил C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкоксикарбонил, C_{1-4} аминоалкил, C_{1-4} алкиламино, ди(C_{1-4} алкил)амино, C_{1-4} алкиламино C_{1-4} алкил, ди(C_{1-4} алкил)амино C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкиламино C_{1-4} алкокси, ди(C_{1-4} алкил)амино C_{1-4} алкокси и група $-(-O-)_f(C_{1-4}алкил)_g$ пръстен D (където f е 0 или 1, g е 0 или 1 и пръстен D е циклична група, избрана от C_{3-6} циклоалкил, арил или 5-6 членна наситена или ненаситена хетероциклена група с 1-2 хетероатома, избрани независимо от O, S и N, която циклична група може да носи един или повече заместители, избрани от хало, и C_{1-4} алкил) и R^{68} е водород, C_{1-3} алкил или циклична група, избрана от циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклохексил и 5-6 членна хетероциклена група с 1-2 хетероатома, избрани независимо от O, S и N, която C_{1-3} алкилова група може да носи 1 или 2 заместители, избрани от оксо, хидрокси, халогено, циано, C_{1-4} цианоалкил, C_{1-4} алкил, C_{1-4} хидроксиалкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкокси C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкилсулфонил C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкоксикарбонил, C_{1-4} аминоалкил, C_{1-4} алкиламино, ди(C_{1-4} алкил)амино, C_{1-4} алкиламино C_{1-4} алкил, ди(C_{1-4} алкил)амино C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкиламино C_{1-4} алкокси, ди(C_{1-4} алкил)амино C_{1-4} алкокси и група $-(-O-)_f(C_{1-4}алкил)_g$ пръстен D (където f е 0 или 1, g е 0 или 1 и пръстен D е циклична група, избрана от C_{3-6} циклоалкил, арил или 5-6 членна наситена или ненаситена хетероциклена група с 1-2 хетероатома, избрани независимо от O, S и N, която циклична група може

да носи един или повече заместители, избрани от хало и C_{1-4} алкил);

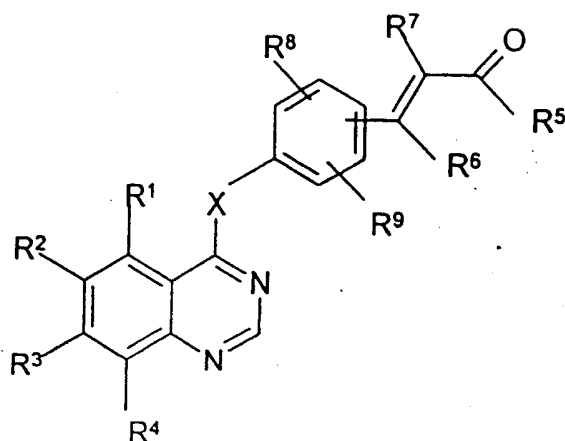
и в която R^a , R^b , $R^{b'}$, R^c , $R^{c'}$, R^d , R^g , R^j , R^n , $R^{n'}$, R^p , $R^{p'}$, R^t , $R^{u'}$. R^v и $R^{v'}$ са независимо избрани от C_{1-8} алкиленови групи евентуално заместени с един или повече заместители, избрани от хидрокси, халогено, amino;

R^c , R^b , R^k и R^t са независимо избрани от C_{2-8} алкиленови групи евентуално заместени с един или повече заместители, избрани от хидрокси, халогено, amino и

R^t може допълнително да бъде връзка; и

R^f , R^j , R^m и R^u са независимо избрани от C_{2-8} алкиленови групи в даден случай заместени с един или повече заместители, избрани от хидрокси, халогено, amino.

Специфични съединения с формула (I) са съединения с формула (1A)



(1A)

или тяхна сол, естер или амид;

където X е O , или S , $S(O)$, или $S(O)_2$, NH , или NR^{10} , където R^{10} е водород или C_{1-6} алкил;

R^5 е група $OR^{11}, NR^{12}R^{13}$ или SR^{11} , където R^{11}, R^{12}, R^{13} са независимо избрани от евентуално заместен хидрокарбил или евентуално заместени хетероциклени групи и R^{12} и R^{13} могат допълнително да образуват заедно с азотния атом, към който те са прикрепени, ароматен или неароматен хетероциклен пръстен, който може да съдържа допълнително хетероатоми,

R^8 и R^9 са избрани независимо от водород, хало, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкоксиметил, ди(C_{1-4} алкокси)метил, C_{1-4} алканоил, трифлуорометил, циано, amino, C_{2-5} алкенил, C_{2-5} алкинил, фенилова група, бензилова група или 5-6 членна хетероциклена група с 1-3 хетероатома, избрани независимо от O, S и N, която хетероциклена група може да бъде ароматна или неароматна и може да бъде наситена (свързана посредством въглерод или азотен атом на пръстена) или ненаситена (свързана чрез въглероден атом на пръстена) и която фенилова, бензилова или хетероциклена група може да носи един или повече въглеродни атома на пръстена до 5 заместители, избрани от хидрокси, халогено, C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алканоилокси, трифлуорометил, циано, amino, нитро, C_{2-4} алканоил, C_{1-4} алканоиламино, C_{1-4} алкоксикарбонил, C_{1-4} алкилсулфанил, C_{1-4} алкилсулфинил, C_{1-4} алкилсулфонил, карбамоил, $\underline{N}$ - C_{1-4} алкилкарбамоил, $\underline{N}, \underline{N}$ -ди(C_{1-4} алкил)карбамоил, аминосулфонил, $\underline{N}$ - C_{1-4} алкиламиносулфонил, $\underline{N}, \underline{N}$ -ди(C_{1-4} алкил)аминосулфонил, C_{1-4} алкилсулфониламино и наситена хетероциклена група, избрана от морфолино, тиоморфолино, пиролидинил, пиперазинил, пиперидинил имидазолинил и пиразолидинил, която наситена хетероциклена група може да носи 1 или 2 заместители, избрани от оксо, хидрокси,

халогено, C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алканоилокси, трифлуорометил, циано, amino, нитро и C_{1-4} алкоксикарбонил, и

R^1, R^2, R^3, R^4 са независимо избрани от хало, циано, нитро, трифлуорометил, C_{1-3} алкил, $-NR^{14}R^{15}$ (в която R^{14} и R^{15} , които могат да бъдат еднакви или различни, всяка означава водород или C_{1-3} алкил), или $-X^1R^{16}$ (в която X^1 означава насочена връзка, $-O-$, $-CH_2-$, $-OCO-$, карбонил, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2$, $-NR^{17}CO-$, $-CONR^{18}-$, $-SO_2NR^{19}-$, $-NR^{20}SO_2-$ или $-NR^{21}-$ (в която R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} и R^{21} всяка независимо означава водород, C_{1-3} алкил или C_{1-3} алкокси C_{2-3} алкил) и R^{16} е избрана от една от следните осемнадесет групи:

1`) водород или C_{1-5} алкил, които могат да бъдат заместени или могат да бъдат незаместени с една или повече групи, избрани от хидрокси, флуоро или amino,

2`) C_{1-5} алкил X^2COR^{22} (в която X^2 означава $-O-$ или $-NR^{23}-$ (в които R^{23} означава водород, C_{1-3} алкил или C_{1-3} алкокси C_{2-3} алкил) и R^{22} означава C_{1-5} алкил, $-NR^{24}R^{25}$ или OR^{26} (в които R^{24} , R^{25} и R^{26} , които могат да бъдат еднакви или различни всяка поотделно означава водород, C_{1-3} алкил или C_{1-3} алкокси C_{2-3} алкил)) ;

3`) C_{1-5} алкил X^3R^{27} (в която X^3 означава $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-OCO-$, $-NR^{28}CO-$, $-CONR^{29}-$, $-SO_2NR^{30}-$, $-NR^{31}SO_2-$, или $-NR^{32}-$ (в които R^{28} , R^{29} , R^{30} , R^{31} и R^{32} всяко независимо означава водород, C_{1-3} алкил или C_{1-3} алкокси C_{2-3} алкил) и R^{27} означава водород C_{1-5} алкил, циклопентил, циклохексил или 5-6-членна наситена хетероциклена група с 1-2 хетероатома, избрани независимо от O, S и N, която C_{1-3} алкилна група може да носи 1 или 2 заместители, избрани от оксо, хидрокси, халогено

и C_{1-4} алкокси, а цикличната група може да носи 1 или 2 заместители, избрани от оксо, хидрокси, халогено, C_{1-4} алкил, C_{1-4} хидроксиалкил, и C_{1-4} алкокси) ;

4') C_{1-5} алкил X^4 C_{1-5} алкил X^5R^{35} (в която X^4 и X^5 , които могат да бъдат еднакви или различни поотделно са $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^{36}CO-$, $-CONR^{37}-$, $-SO_2NR^{38}-$, $-NR^{39}SO_2-$, или $-NR^{40}-$ (в които R^{36} , R^{37} , R^{38} , R^{39} и R^{40} всяка независимо означава водород, C_{1-3} алкил или C_{1-3} алкокси C_{2-3} алкил) и R^{35} означава водород или C_{1-3} алкил) ;

5') R^{41} (в която R^{41} е 5-6-членна наситена хетероциклена група (свързана посредством въглерод или азот) с 1-2 хетероатома, независимо избрани от O, S и N, която хетероциклична група може да носи 1 или 2 заместители, избрани от оксо, хидрокси, халогено, C_{1-4} алкил, C_{1-4} хидроксиалкил, C_{1-4} алкокси C_{1-4} алкил и C_{1-4} алкилсулфонил C_{1-4} алкил) ;

6') C_{1-5} алкил R^{41} (в която R^{41} е дефинирана по-горе) ;

7') C_{2-5} алкенил R^{41} (в която R^{41} е дефинирана по-горе) ;

8') C_{2-5} алкинил R^{41} (в която R^{41} е дефинирана по-горе) ;

9') R^{42} (в която R^{42} означава пиридонова група, фенилова група или 5-6-членна ароматна хетероциклена група (свързана посредством въглерод или азот) с 1-3 хетероатома, избрани от O, N и S, която пиридонова, фенилова или ароматна хетероциклена група може да носи до 5 заместители върху наличния въглероден атом, избран от хидрокси, халогено, амина, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} хидроксиалкил, C_{1-4} аминоалкил, C_{1-4} алкиламино, C_{1-4} хидроксиалкокси, карбокси, трифлуорометил, циано, $-CONR^{43}R^{44}$ и $-NR^{45}COR^{46}$ (в която R^{43} , R^{44} , R^{45} и R^{46} , които могат

да бъдат еднакви или различни всяка поотделно означава водород, C_{1-4} алкил или C_{1-3} алкокси C_{2-3} алкил));

10`) C_{1-5} алкил R^{42} (в която R^{42} е дефинирана както по-горе);

11`) C_{2-5} алкенил R^{42} (в която R^{42} е дефинирана както по-горе);

12`) C_{2-5} алкинил R^{42} (в която R^{42} е дефинирана както по-горе);

13`) C_{1-5} алкил X^6R^{42} (в която X^6 означава $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^{47}CO-$, $-CONR^{48}-$, $-SO_2NR^{49}-$, $-NR^{50}SO_2-$, или $-NR^{51}-$ (в които R^{47} , R^{48} , R^{49} , R^{50} и R^{51} всяко независимо означава водород, C_{1-3} алкил или C_{1-3} алкокси C_{2-3} алкил) и R^{42} е дефиниран както по-горе);

14`) C_{2-5} алкенил X^7R^{42} (в която X^7 означава $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^{52}CO-$, $-CONR^{53}-$, $-SO_2NR^{54}-$, $-NR^{55}SO_2-$, или $-NR^{56}-$ (в които R^{52} , R^{53} , R^{54} , R^{55} и R^{56} всяка независимо означава водород, C_{1-3} алкил или C_{1-3} алкокси C_{2-3} алкил) и R^{42} е дефинирана както по-горе);

15`) C_{2-5} алкинил X^8R^{42} (в която X^8 означава $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^{57}CO-$, $-CONR^{58}-$, $-SO_2NR^{59}-$, $-NR^{60}SO_2-$, или $-NR^{61}-$ (в които R^{57} , R^{58} , R^{59} , R^{60} и R^{61} всяка независимо означава водород, C_{1-3} алкил или C_{1-3} алкокси C_{2-3} алкил) и R^{42} е дефинирана както по-горе);

16`) C_{1-3} алкил X^9C_{1-3} алкил R^{42} (в която X^9 означава $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^{62}CO-$, $-CONR^{63}-$, $-SO_2NR^{64}-$, $-NR^{65}SO_2-$, или $-NR^{66}-$ (в които R^{62} , R^{63} , R^{64} , R^{65} и R^{66} всяка независимо означава водород, C_{1-3} алкил или C_{1-3} алкокси C_{2-3} алкил) и R^{42} е дефинирана както по-горе); и

17`) C_{1-3} алкил X^9C_{1-3} алкил R^{41} (в която X^9 и R^{41} са дефинирани както по-горе).

По-специално, R^6 и R^7 са водород или C_{1-4} алкил, като метил, за предпочитане и двата са водород.

Подходящи евентуални заместители за хидрокарбилни групи R^{11} , R^{12} , или R^{13} така дефинирани отнесени към формула (I) включват функционални групи и подходящи евентуални заместители за хетероциклени групи R^{11} , R^{12} , и/или R^{13} включват функционални групи и хидрокарбилни групи.

Спрецифични примери на R^5 са групи OR^{11} , където R^{11} е водород или C_{1-4} алкил и по-специално е C_{1-4} алкил.

Допълнителни примери на R^5 са групи с формула $NR^{12}R^{13}$, където един от R^{12} или R^{13} е водород, а другият е евентуално заместен хидрокарбил, по-специално в даден случай заместен C_{1-6} алкил в даден случай заместен арил или евентуално заместен хетероциклил.

Специфични примери на R^5 включват групи с формула $NR^{12}R^{13}$, където специално един от R^{12} или R^{13} е водород, а другият е C_{1-6} алкил в даден случай заместен с една или повече групи, избрани от хидрокси, трифлуорометил, C_{1-3} алкокси, като метокси, циано, amino, моно- или ди- C_{1-4} алкиламино, C_{1-4} алкилтио, като метилтио, C_{3-6} циклоалкил или хетероциклил в даден случай заместен с хидрокарбил, като индан, фуран, тетраhydroфуран, тиофенил, някои от които хетероциклилни групи могат в даден случай да бъдат заместени с C_{1-4} алкил, като метил.

По-специално, един от R^{12} или R^{13} е водород, а другият е C_{1-6} алкил в даден случай заместен с трифлуорометил, C_{1-3} алкокси, като метокси, циано, тио C_{1-4} алкил, като метилтио, или хетероциклил евентуално заместен с хидрокарбил, като

индан, фуран, в даден случай заместен с C_{1-4} алкил, като метил.

В друго примерно изпълнение, един от R^{12} или R^{13} е водород, а другият е хетероциклена група, като пиридин, тетрахидропиридин, индан тиофенил, тетрахидротиофенил, също както и техни диоксиди, C_{3-6} циоклоалкил или фенилова група; една от която може в даден случай да бъде заместена, например с една или повече групи, избрани от хало, нитро, алкил, като метил или алкокси, като метокси.

По-специално, един от R^{12} или R^{13} е водород, а другият е в даден случай заместена хетероциклена група, като пиридин, или фенилова група в даден случай заместена, например с една или повече групи, избрани от хало, нитро, алкил, като метил, или алкокси, като метокси.

В допълнително примерно изпълнение, R^5 е група $NR^{12}R^{13}$, където R^{12} и R^{13} заедно с азотния атом, към който те са прикрепени или в даден случай заместен хетероциклен пръстен и по специално не ароматен пръстен, като морфолин или пиперидин.

За предпочитане R^1 е водород. Подходящо R^4 е водород или слаб заместител като хало, C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкокси, като метокси.

За предпочитане, двата R^1 и R^4 са водород.

За предпочитане R^2 и R^3 независимо са избрани от група $-X^1 R^{16}$, където X^1 е кислород и R^{16} е дефиниран както по-горе. Специално, групи R^{16} са тези в група (1) по-горе, особено алкил, като метил или алкил заместен с халоген.

В предпочитан пример от изобретението, най-малко една група R^2 или R^3 , за предпочитане R^3 , включва верига най-

малко от 3 и за предпочитане поне 4 евентуално заместени въглеродни атома или хетероатома, като кислород, азот или сяра. Най-добре веригата е заместена с полярна група, която взема участие в разтворимостта.

За предпочитане, в този случай X^1 е кислород и R^{16} е метиленова група непосредствено съседна на X^1 . За предпочитане, където алкиленови, алкениленови или алкиниленови групи, осъществяващи мост $R^a, R^b, R^{b'}, R^c, R^{c'}, R^d, R^g, R^j, R^n, R^{n'}, R^p, R^{p'}, R^t, R^u, R^v, R^{v'}, R^c, R^h, R^k, R^t, R^f, R^i, R^m$ и R^u присъстват, като най-малко една такава група включва заместител и особено хидроксид заместител.

Подходящо е R^3 да е група XR^{16} . За предпочитане е в този случай X^1 да е кислород и R^{16} е избрана от група с формула (1), (3), (6) или (10) и за предпочитане избрана от групи (1) или (10) дадени по-горе. Специфични групи R^{16} са тези в група (1) по-горе, специално алкил, като метил или алкил заместен с хало, или тези в група (10) по-горе. В предпочитано изпълнение, най-малко една от R^2 или R^3 е група OC_{1-5} алкил R^{42} и R^{42} е хетероциклен пръстен, като N-свързан морфолинов пръстен, като 3-морфолинопропокси.

Други предпочитани групи за R^3 са групи с формула (3) по-горе, по-специално тези, където X^3 е $-NR^{32}-$.

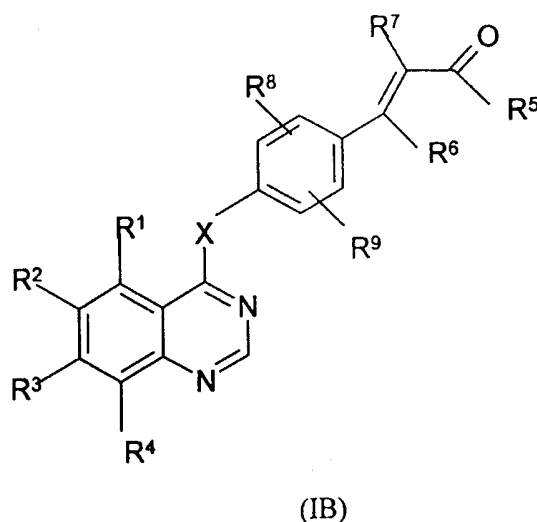
Подходящо R^2 е избрана от хало, циано, нитро, трифлуорометил, C_{1-3} алкил, $-NR^{14}R^{15}$ (в която R^{14} и R^{15} , които могат да бъдат еднакви или различни, всяка означава водород или C_{1-3} алкил) или група $-X^1R^{16}$. Предпочитани примери на $-X^1R^{16}$ за R^{16} включват тези, изброени по-горе, по отношение на R^3 .

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

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

Специфични примери за групи R^8 или R^9 включват водород, хало, C_{1-4} алкокси, като метокси или етокси, циано, трифлуорометил, или фенил. За предпочитане R^8 и R^9 са водород.

Подходящо е най-малко един заместител да е на 4-позиция на фенила. Така в предпочитано изпълнение изобретението осигурява съединения с формула (1B)



където всички променливи групи са дефинирани по отношение на (I) или (IA).

Подходящи пролекарства на съединения с формула (I) са групи, които повишават разтворимостта и включват фосфати и сулфати, по-специално фосфати, също както техни алкилни, арилни или аралкилни производни, като дибензилфосфат. Пролерствената част може да бъде прикрепена към всяка подходяща позиция в молекулата,

например като производно на хидроксигрупа, но особено, може да е благоприятно да присъства при една или повече групи R^1, R^2, R^3 или R^4 и за предпочитане при R^2 или R^3 .

Подходящи фармацевтични приемливи соли на съединения с формула (I) включват присъединителни с киселина соли, като метансулфонат, фумарат, хлороводород, бромоводород, цитрат, малеат и соли, образувани с фосфорна и сярна киселина. Те могат да бъдат повече от един катион или анион, зависейки от броя заредени функции и валентността на катионите или анионите. Където съединенията с формула (I) включват кисела функционалност, солите могат да бъдат основни соли, като соли на алкален метал, например натрий, сол на алкалоземен метал, например калций или магнезий, сол на органичен амин, например триетиламин, морфолин, N-метилпиперидин, N-етилпиперидин, прокаин, дибензиламин, N,N-дибензилетиламин или аминокиселини, например лизин. Предпочитана фармацевтична приемлива сол е натриева сол.

Хидролизуем естер на съединение с формулата (I) *in vivo*, съдържащ карбокси или хидроксигрупа например е фармацевтично приемлив естер, който хидролизира в тялото на човек или животно, за да произведе основната киселина или алкохол.

Подходящи фармацевтични приемливи естери за карбокси включват C_{1-6} алкил естери, като метилови или етилови естери, C_{1-6} алкоксиметил естери, например метоксиметил, C_{1-6} алканоилоксиметил естери, например пивалоилоксиметил, фталидил естери, C_{3-8} циклоалкокси-карбонилокси C_{1-6} алкил естери, например 1-циклохексилкарбонилоксиетил;

1,3-диоксолен-2-онилметил естери, например 5-метил-1,3-диоксолен-2-онилметил; и C_{1-6} алкоксикарбонилоксиетил естери например 1-метоксикарбонилоксиетил и могат да бъдат образувани при която и да е карбокси група в съединенията от това изобретение.

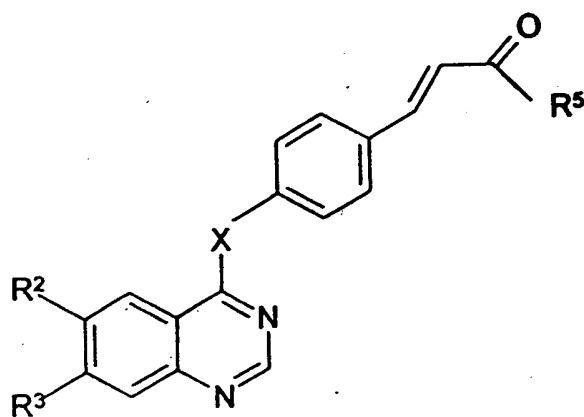
Хидролизуем естер на съединение с формулата (I) *in vivo*, съдържащ хидроксидна група, включва неорганични естери, като фосфатни естери и α -ацилоксиалкил естери и сродни съединения, които в резултат на хидролизата на разрушения естер *in vivo* дават основната хидроксидна група. Примери на α -ацилоксиалкил естери включват ацетоксиметокси и 2,2-диметилпропионилметокси. Избор на групи, образувани хидролизуем естер *in vivo* за хидроксидна група включват алканойл, бензоил, фенилацетил, и заместен бензоил и фенилацетил, алкоксикарбонил (за да се получат алкил карбонатни естери), диалкилкарбамоил и N-(диалкиламиноетил)-N-алкилкарбамоил (за да се получат карбамати), диалкиламиноацетил и карбоксиацетил.

Подходящи амиди се получават от съединения с формула (I), които имат карбокси група, която преминава в амид, като N- C_{1-6} алкил и N,N-ди-(C_{1-6} алкил)амид, като N-метил, N-етил, N-пропил, N,N-диметил, N-етил-N-метил или N,N-диетиламид.

Естери, които не са хидролизуеми *in vivo* могат да бъдат полезни като междинни съединения при получаването на съединенията с формула (I).

Специфични примери на съединения с формула (I) са дадени в Таблица 1:

Таблица 1



No	R ²	R ³	X	R ⁵
1	OCH ₃	OCH ₃	NH	етокси
2	OCH ₃	OCH ₃	O	етокси
3	OCH ₃	OCH ₃	NH	NH-фенил
4	OCH ₃	OCH ₃	NH	NH-этил
5	OCH ₃	OCH ₃	NH	4-морфолино
6	OCH ₃	OCH ₃	NH	NH-(4-метилфенил)
7	OCH ₃	OCH ₃	NH	NH-(4-метил-2-фенил)
8	OCH ₃	OCH ₃	NH	NHCH ₂ -(2-хлорофенил)
9	OCH ₃	OCH ₃	NH	NH-(2,3-дихидрокси-1-пропил)
10	OCH ₃	OCH ₃	NH	NH-(2-метил-1-пропил)
11	OCH ₃	OCH ₃	NH	NH-(2-метил-1-пентил)
12	OCH ₃	OCH ₃	NH	NH-(2-метоксиетил)
13	OCH ₃	OCH ₃	NH	NH-(цианометил)

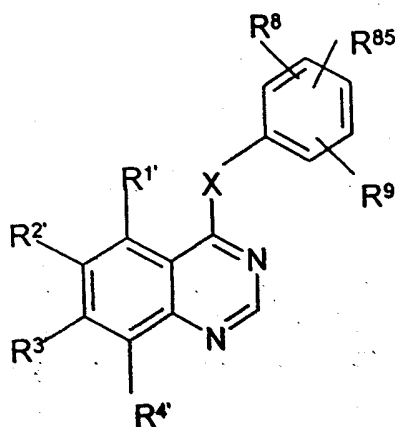
14	OCH ₃	OCH ₃	NH	NH- (3- (диметиламино) -1-пропил))
15	OCH ₃	OCH ₃	NH	NH- (1-п-бутил)
16	OCH ₃	OCH ₃	NH	NH- (3-метокси-2-пропил)
17	OCH ₃	OCH ₃	NH	NH- (3-метилфенил)
18	OCH ₃	OCH ₃	NH	NH- (3-метилциклохексил)
19	OCH ₃	OCH ₃	NH	NH- (2-инданил)
20	OCH ₃	OCH ₃	NH	NH- (3-хлоро-4- (тетрахидро-тиофен-1, 1' -диоксид))
21	OCH ₃	OCH ₃	NH	NHCH ₂ - (5-метил-2-фурил)
22	OCH ₃	OCH ₃	NH	NH-циклопропил
23	OCH ₃	OCH ₃	NH	NH-циклобутил
24	OCH ₃	OCH ₃	NH	NH-циклопентил
25	OCH ₃	OCH ₃	NH	NH-циклохексил
26	OCH ₃	OCH ₃	NH	1-пиперидино
27	OCH ₃	OCH ₃	NH	NH- (3-пиридил)
28	OCH ₃	OCH ₃	NH	NH- (2-метоксифенил)
29	OCH ₃	OCH ₃	NH	NH- (2-метилфенил)
30	OCH ₃	OCH ₃	NH	NH- (3-метоксифенил)
31	OCH ₃	OCH ₃	NH	NH- (4-хлорофенил)
32	OCH ₃	O- (3- (4-морфолино) пропил)	NH	OH
33	OCH ₃	O- (3- (4-морфолино) пропил	NH	NHCH ₂ -циклохексил
34	OCH ₃	O- (3- (4-морфолино) пропил	NH	NH- (6-хлоро-3-пиридил)
35	OCH ₃	O- (3- (4-морфолино) пропил	NH	NHCH ₂ - (2-фурил)
36	OCH ₃	O- (3- (4-морфолино) пропил	NH	NHCH ₂ - (2-тетрахидрофурил)
37	OCH ₃	O- (3- (4-	NH	NH- (2-пиридил)

		морфолино) пропил		
38	OCH ₃	O-(3-(4-морфолино) пропил	NH	NH-(3-пиридил)
39	OCH ₃	O-(3-(4-морфолино) пропил	NH	NH-(2-метилфенил)
40	OCH ₃	O-(3-(4-морфолино) пропил	NH	NH-(4-метил-2-пентил)
41	OCH ₃	O-(3-(4-морфолино) пропил	NH	NHCH ₂ CF ₃
42	OCH ₃	O-(3-(4-морфолино) пропил	NH	NH-(2-метил-1-пропил)
43	OCH ₃	O-(3-(4-морфолино) пропил	NH	NH-(2-метил-1-пентил)
44	OCH ₃	OCH ₂ C ₆ H ₅	NH	етокси
45	OCH ₃	O-(3-(4-морфолино) пропил	NH	NH-(2-инданил)
46	OCH ₃	O-(3-(4-морфолино) пропил	NH	NHCH ₂ CH ₂ -(2-тиофен)
47	OCH ₃	O-(3-(4-морфолино) пропил	NH	NHCH ₂ -(5-метил-2-фурил)
48	OCH ₃	O-(3-(4-морфолино) пропил	NH	NH-(3-(тетрахидротиофен-1,1'-диоксид))
49	OCH ₃	O-(3-(4-морфолино) пропил	NH	NH-(2-тиометил) етил)
50	OCH ₃	O-(3-(4-морфолино) пропил	NH	етокси
51	OCH ₃	OCH ₂ CF ₃	NH	NH-(2-(тиометил) етил)
52	OCH ₃	OCH ₂ CF ₃	NH	NH-циклопентил
53	OCH ₃	OCH ₂ CF ₃	NH	NH-циклогексил
54	OCH ₃	OCH ₂ CF ₃	NH	NHCH ₂ -(циклогексил)
55	OCH ₃	OCH ₂ CF ₃	NH	NH-(6-хлоро-3-пиридил)
56	OCH ₃	OCH ₂ CF ₃	NH	NHCH ₂ -(2-фурил)
57	OCH ₃	OCH ₂ CF ₃	NH	NHCH ₂ -(2-тетрахидрофурил)
58	OCH ₃	OCH ₂ CF ₃	NH	NH-(3-пиридил)

59	OCH ₃	OCH ₂ CF ₃	NH	NH- (2-метилфенил)
60	OCH ₃	OCH ₂ CF ₃	NH	NH-CH ₂ CF ₃
61	OCH ₃	OCH ₂ CF ₃	NH	NH- (2,3-дихидрокси-1-пропил)
62	OCH ₃	OCH ₂ CF ₃	NH	NH- (2-метил-1-пентил)
63	OCH ₃	OCH ₂ CF ₃	NH	NH- (3-метилциклохексил)
64	OCH ₃	OCH ₂ CF ₃	NH	NH- (2-инданил)
65	OCH ₃	OCH ₂ CF ₃	NH	NHCH ₂ CH ₂ - (2-тиофен)
66	OCH ₃	OCH ₂ CF ₃	NH	NH- (3- (тетрахидротиофен-1,1'-диоксид))
67	OCH ₃	OCH ₂ CF ₃	NH	NH-бензил
68	OCH ₃	OCH ₃	NH	етокси
*				

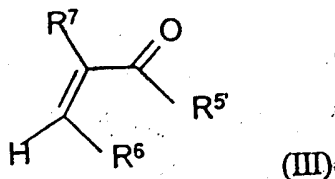
- геометрия на двойна връзка е цис (Z) не е транс (E)

Съединения с формула (I) може да бъде получено чрез различни методи, които са очевидни от литературата. Например, съединения с формула (I) могат да бъдат получени чрез взаимодействие на съединение с формула (II)



(II)

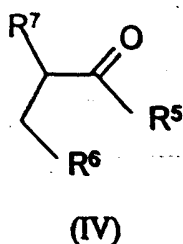
Където X , R^8 и R^9 са така дефинирани във връзка с формула (I), R^1, R^2, R^3, R^4 са групи R^1, R^2, R^3, R^4 са така дефинирани във връзка с формула (I), респективно, или техни прекурсори; и R^{85} е отцепваща се група, със съединение с формула (III)



Където R^6 и R^7 са така дефинирани във връзка с формула (I), $R^{5'}$ е група R^5 дефинирана във връзка с формула (I) или прекурсорна група; и след това ако се желае или е необходимо, превръщане на която и да е прекурсорна група R^1, R^2, R^3, R^4 или $R^{5'}$ към групи R^1, R^2, R^3, R^4 или R^5 до различна такава група.

Подходящи отцепващи групи за R^{85} включват хало, като хлоро или йодо, мезилат и тозилат. Реакцията подходящо се повлиява в присъствието на основа като триетиламин, в органичен разтворител, като ацетонитрил или алкохол, като изопропанол, при повишени температури, обикновено при температурата на флегмата на разтворителя.

Подходящо съединението с формула (III) се получава *in situ*, например чрез редукция на съединение с формула (IV)



където R^5, R^6 и R^7 са дефинирани във връзка с формула (I) с редуциращ агент, като три(о-толил)фосфин в присъствието на катализатор, като паладиев катализатор, например паладиев ацетат.

Съединения с формули (II) и (IV) са или известни, или те могат да бъдат получени от известни съединения чрез конвенционални методи.

Превръщането на една група R^5 към друга такава група може лесно да бъде осъществено, използвайки конвенционални химически методи. Например, съединения с формула (I), където R^5 е хидроксигрупа, може да бъде превърнато до амиди (където R^5 е група $NR^{12}R^{13}$) използвайки познати методи и по-специално чрез взаимодействие на съединението с формула (I), където R^5 е OH с амин от групата $HNR^{12}R^{13}$ в присъствието на основа, като карбодиимид.

Превръщане на прекурсорни групи $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$ или $R^{5'}$ до групи R^1, R^2, R^3, R^4 или R^5 респективно може да се проведе чрез конвенционални химически методи. За предпочитане, $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ и $R^{4'}$ са еквивалентни на групите R^1, R^2, R^3 и R^4 респективно, така че да не се изискват превръщания.

Съединенията с формула (I) са инхибитори на aurora2 киназа. В резултат на това, тези съединения могат да бъдат използвани за лечение на заболяване медирано от тези агенти, по-специално пролиферативно заболяване.

Съгласно друг аспект на изобретението има осигурено съединение с формула (I), както е дефинирано тук, или негова сол, естер, амид или пролекарство и по-специално фармацевтично приемлива сол или негов хидролизуем естер *in vivo*, за използване при метод за лечение на човек или

животно чрез терапия. По-специално, съединенията се използват при методи за лечение на пролиферативно заболяване, като рак и особено тумори като колоректален или на гърдата, където *aurora2* е нерегулирана.

Съгласно друг аспект на изобретението осигурен е метод за инхибиране на *aurora2* киназа в топлокръвно животно, като човек, при необходимост от такова лечение, който се състои в прилагане на човек на ефективно количество от съединение с формула (I), или негова сол, естер, амид или пролекарство и по-специално на фармацевтично приемлива сол, или негов хидролизуем естер *in vivo*.

Изобретението също осигурява фармацевтичен състав, съдържащ съединение с формула (I), както е дефинирано тук, негова сол, естер, амид или пролекарство и по-специално фармацевтично приемлива сол, или негов хидролизуем естер *in vivo*, в комбинация с фармацевтично приемлив носител. Предпочитани съединения с формула (I) за използване в съставите от изобретението са описани по-горе.

Съединенията от изобретението могат да бъдат във форма подходяща за орално прилагане (например, като таблетки, хапчета, твърди и меки капсули, водни или маслени суспензии, емулсии, диспергируеми прахове или гранули, сиропи, или елексири, за локално прилагане (например, кремове, мехлеми, гелове, водни или маслени разтвори, или суспензии), за прилагане чрез инхалиране (например, фино разпределен прах, или течен аерозол), за прилагане чрез инсуфлация (например, като фино разпределен прах) или за парентерално прилагане (например, като стерилен воден или

маслен разтвор за интравенозно, подкожно, мускулно или мускулно дозиране, или като супозитории за ректално дозиране).

Съставите от изобретението могат да бъдат получени посредством конвенционални методи, използвайки конвенционални фармацевтични ексципиенти, добре известни в науката. Съставите, предназначени за орална употреба могат да съдържат, например, едно или повече оцветяващи, подсладящи, ароматизиращи и/или консервиращи вещества.

Подходящи фармацевтично приемливи ексципиенти за таблетни формулировки включват, например инертни разредители, като лактоза, натриев карбонат, калциев фосфат или калциев карбонат, гранулиращи и дезинтегриращи вещества, като царевично нишесте или алгинова киселина, свързващи вещества, като нишесте, омазващи вещества, като магнезиев стеарат, стеаринова киселина или талк; консервиращи вещества, като етил или пропил р-хидроксibenзоат и антиоксиданти, като аскорбинова киселина. Таблетните формулировки могат да бъдат непокрити или покрити, или да се модифицира тяхното дезинтегриране и последващата абсорбция на активния ингредиент в стомашночревния тракт, или да се подобри тяхната стабилност и/или външност, във всеки случай, използвайки обичайни покриващи вещества и методи добре известни в науката.

Състави за орална употреба могат да бъдат във формата на твърди желатинови капсули, в които активният ингредиент се смесва с инертен твърд разредител, например калциев карбонат, калциев фосфат или каолин, или като меки

желатинови капсули, в които активният ингредиент се смесва с вода или масло, като фастъчено масло, течен парафин, или зехтин.

Водните суспензии общо съдържат активния ингредиент във фино разпрасена форма заедно с един или повече суспендиращи вещества, като натриева карбоксиметилцелулоза, метилцелулоза, хидроксипропелметилцелулоза, натриев алгинат, поливинил пиролidon, трагант и акациева смола, диспергиращи или омокрящи вещества, като лецитин или кондензационни продукти на алкиленов оксид с мастни киселини (например полиоксиетиленов стеарат), или кондензационни продукти на етиленов оксид с дълговерижни алифатни алкохоли, например хептадекаетиленоксицетанол, или кондензационни продукти на етиленов оксид с парциални естери, получени от мастни киселини и хекситол, като полиоксиетиленов сорбитол моноолеат, или кондензационни продукти на етиленов оксид с дълговерижни алифатни алкохоли, например като хептадекаетиленоксицетанол, или кондензационни продукти на етиленов оксид с парциални естери, получени от мастни киселини и хекситол, като полиоксиетиленов сорбитол моноолеат, или кондензационни продукти на етиленов оксид с непълни естери, извлечени от мастни киселини и хекситол анхидриди, например полиетиленов сорбитан моноолеат. Водните суспензии могат също да съдържат един или повече консерванти (като етил или пропил р-хидроксибензоат, антиоксиданти (като аскорбинова киселина); оцветяващи вещества, ароматизиращи вещества и/или подсладящи вещества (като сукроза, захарин или аспартам).

Маслени суспензии могат също да бъдат формулирани чрез суспендиране на активния ингредиент в растително масло (като арахиново масло, маслинено масло, сусамово масло или кокосово масло) или в минерално масло (като течен парафин). Маслените суспензии могат също да съдържат стъстяващо вещество като пчелен восък, твърд парафин или церилов алкохол. Подслаждащи вещества, като тези посочени по-горе и ароматизиращи вещества могат да бъдат добавени да се осигури състав за орално прилагане с приятен вкус. Тези състави могат да бъдат консервирани чрез добавянето на антиокислител, като аскорбинова киселина.

Дисперсни прахове и гранули, подходящи за получаването на водна суспензия чрез добавянето на вода общо съдържат активния ингредиент с диспергиращо или омокрящо вещество, суспендиращо вещество и един или повече консерванти. Подходящи диспергиращи и омокрящи вещества и суспендиращи вещества се имат предвид тези, които вече са споменати по-горе. Допълнителни ексципиенти, като подслаждащи, ароматизиращи и оцветяващи вещества, също могат да присъстват.

Фармацевтичните състави от изобретението също могат да бъдат във формата на емулсии масло-във-вода. Маслената фаза може да бъде растително масло, като маслинено масло или арахиново масло, или минерално масло, като например течен парафин или смес от което и да е от тях. Подходящи емулгиращи вещества могат да бъдат, например природни смоли, като акациева смола или трагант, природни фосфиди, като соеви зърна, лецитин, естери или парциални естери, получени от мастни киселини и хекситол авхидриди

(например, сорбитан моноолеат) и кондензационни продукти на споменати парциални естери с етиленов оксид, като полиоксиетилен сорбитан моноолеат. Емулсиите могат също да съдържат подслаждащи, ароматизиращи и консервиращи вещества.

Сиропи и елексири могат да бъдат формулирани с подслаждащи вещества, като глицерол, пропилен гликол, сорбитол, аспартам или сукроза и могат също да съдържат успокояващо, консервиращо и/или оцветяващо вещество.

Фармацевтичните състави могат също да бъдат във формата на стерилна инжектабилна водна или маслена суспензия, която може да бъде формулирана съгласно известни методи, използвайки едно или повече от подходящите диспергиращи или омекрящи вещества и суспендиращи вещества, които са упоменати по-горе. Стерилен инжектабилен състав може да бъде също стерилен инжектабилен разтвор или суспензия в нетоксичен парентерално приемлив разредител или разтворител, например 1,3-бутандиол.

Рецептури за супозитории могат да бъдат получени чрез смесване на активния ингредиент с подходящ недразнещ ексципиент, който при обикновени температури е твърд, но се втечнява при ректални температури и следователно ще се стопи в ректума, за да се отдели лекарството. Подходящи ексципиенти включват, например кокосово масло и полиетилен гликоли.

Рецептури за локално прилагане, като кремове, мазила, гелове и водни или маслени разтвори, или суспензии, могат общо да бъдат получени чрез формулиране на активен

ингредиент с конвенционален, общо приемлив носител или разредител, използвайки обичайна методика, добре известна в науката.

Състави за прилагане чрез вдихване могат да бъдат във формата на финно разпределен прах, съдържащ частици със среден диаметър, например 30 μ или много по-малък, самият прах, съдържащ или само активен ингредиент, или разреден с един или повече физиологични приемливи носители, като лактоза. Прахът, използван за вдихване след това се запазва в капсула, съдържаща например, 1 до 50 mg от активния ингредиент за използване в турбоинхалиращо устройство, така както се използва за вдихване на познатото вещество натриев кромогликат.

Състави за прилагане чрез инхалиране могат да бъдат във формата на обичаен аерозол под налягане, регулиран да диспергира активния ингредиент или като аерозол, съдържащ финно разпределени твърди или течни капки. Конвенционални аерозолни пропеленти, като летливи флуоринирани въглеводороди, или въглеводороди могат да бъдат използвани и аерозолно устройство обикновено се регулира да диспергира дозираното количество от активния ингредиент.

За допълнителна информация относно формулирането читателят да се отнесе към Глава 25.2 в Volume 5 Comprehensive Medical Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

Количеството на активен ингредиент, който се комбинира с един или повече ексципиенти, за да се получи единица дозирана форма по необходимост ще се променя, зависейки от лекувания гостоприемник и специфичния начин

на прилагане. Например, формулировка, предназначена за орално прилагане към хора, общо ще съдържа от 0.5 mg до 2 g активно вещество, смесено с подходящи и пригодни количество ексципиенти, които могат да се променят от около 5 до около 98 тегловни процента от общия състав. Дозираните единица форми общо ще съдържат около 1 mg до около 500 mg активен ингредиент. За допълнителна информация за начините на прилагане и режима на дозиране читателят да се отнесе към Глава 25.3 в Volume 5 Comprehensive Medical Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

Размерът на дозата за терапевтични или профилактични цели на съединение с формула (I) естествено ще се променят съобразно естеството и остротата на състоянията, възрастта и пола на животното или пациента и начина на прилагане, съгласно добре известните методи на медицината. Както се споменава по-горе, съединения с формула (I) са полезни при лечението на заболявания или медицински състояния, които се дължат само или от части на въздействията на aurora2 киназа.

При използване на съединение с формула (I) за терапевтични или профилактични цели, то ще се прилага така че дневната приемана доза е в границата, например 0.5 mg до 75 mg на телесно тегло, ако е необходимо се дава на разделени дози. Когато се използва парентерален начин на прилагане ще се използват по-ниски дози. Така например, за интравенозно прилагане ще се използва доза в границата от 0.5 mg до 30 mg на телесно тегло. Подобно, за прилагане чрез инхалиране, ще се използва доза в границата от 0.5 mg

до 25 mg на телесно тегло. Оралното прилагане обаче е за предпочитане.

Друг аспект на изобретението съдържа съединение с формула (I), както е дефинирано по-горе, негова сол, естер, амид или пролекарство и по-специално фармацевтично приемлива сол, негова *in vivo* хидролизуем естер, за употреба при получаването на лекарствен прапарат за лечението на пролиферативно заболяване. Предпочитани съединения с формула (I), които за тази цел са тези описани по-горе.

Изобретението ще бъде илюстрирано в следващите, неограничаващи примери, в които стандартни методики, познати на специалистите в областта на химията и технологиите, подобни на тези, описани в тези Примери, могат да бъдат използвани, където е подходящо и в които, освен ако не е указано друго:

(i) изпаряванията се провеждат чрез ротационно изпаряване *in vacuo* и завършващите операции се провеждат след остраняване на остатъчните твърди продукти, като изсушаващи вещества посредством филтриране;

(ii) операциите се провеждат при околна температура, обикновено в границата 18-25°C и под въздушна атмосфера, освен ако не е указано друго, или освен ако специалистът работи под атмосфера на инертен газ, като аргон;

(iii) колонна хроматография (с помощта на флаш хроматография) и течна хроматография под средно налягане (MPLC) се провежда върху Merck Kieselgel silica (Art. 9385) или върху Merck Lichroprep RP-18 (Art. 9303) реверсивен фазов силициев диоксид, получен от E. Merck,

Darmstadt, Germany; проявителна хроматография се провежда, използвайки Varian Mega Bond Elut cartridges (10 g, order code 1225-6034), получена от Varian Sample Preparation Products, California, USA.

(iv) добивите се дават само за илюстрация и не са непременно максималната постижимост;

(v) структурите на крайните продукти с формула (I) се потвърждават от ядрено (протонен) магнитен резонанс (ЯМР) и мас спекрални методи; стойности на протонно магнитно резонансно химическо изместване се измерват в деутериран DMSO-d₆ (освен ако не е указано друго) на делта скалата (ppm долна област от тетраметилсилан), използвайки Varian Gemini 2000 спектрометър, действащ при мощност на полето 300 MHz или Bruker DPX300 спектрометър, действащ при мощност на полето 300 MHz и пикови мултиплетности са показани както следва: s, синглет; d, дублет; dd, двоен дублет; t, триплет; q, квартет; qu, квинтет; m, мултиплет; bs, синглет на широк спектър; масспектрометрия (MS) се провежда чрез електроразпръскване върху VG платформа;

(vi) роботен синтез се провежда, използвайки Zymate XP робот при добавяния на разтвор чрез Zymate Master Laboratory Station и разбъркване чрез Stem RS50000 Reacto-Station при 25°C;

(vii) пречистване на реакционните смеси от роботната систеа се провежда както следва: изпарявания се провеждат *in vacuo*, използвайки Savant AES 2000; колонна хроматография се провежда, използвайки или Anachem Sympur MPLC, или Jones Flashmaster MPLC системи върху силициев диоксид, използвайки Varian Bond Elut cartridges;

структурите на крайните продукти се потвърждават чрез LCMS на Micromass OpenLynx система, използвайки следната и се позовават като време на задържане (RT) в минути:

Колона: 4.6 mm x 3 cm Highrom RPВ
 Разтворител А: 5% метанол във вода + 0.1 мравчена киселина
 Разтворител В: 5%метанол ацетонитрил + 0.1 % мравчена киселина
 Скорост на потока: 1.4 ml/min
 Време на цикъла: 5 минути с 4.5 минути градиент от 0-100%B

Дължина на вълната: 254 nm, широчина на ивицата 10 nm

Мас детектор: Micromass Platform LC

Инжекционен обем: 0.002 ml

(vii) Аналитичен LCMS за съединения, които не се получават чрез роботен синтез се провежда на Waters Alliance HT система, използвайки следната и се позовава като време на задържане (RT) в минути:

Колона : 2.0 mm x 5 cm Phenomenex Max-RP 80A

Разтворител А: Вода

Разтворител В: Ацетонитрил

Разтворител С: Метанол + 1% мравчена киселина

Скорост на потока: 5 минути с 4.5 минути градиент от 0-95% В +постоянен 5% разтворител С

Дължина на вълната: 254 nm, широчина на ивицата 10 nm

Обем на впръскване: 0.005 ml

Мас детектор: Micromass ZMD

(viii) Препаративна високо качествена течна хроматография (HPLC) се провежда на Gilson апаратура,

използвайки следната и се позовава като време на задържане (RT) в минути:

Колона: 21 mm x 10 cm Hichrom RPB

Разтворител А: Вода + 0.1% трифлуороцетна киселина

Разтворител В: Ацетонитрил + 0.1% трифлуороцетна киселина

Скорост на потока: 18 ml/min

Време на цикъла: 15 минути с 10 минути градиент от 5-100% В

Дължина на вълната: 254 nm, широчина на ивицата 10 nm

Обем на впръскване: 0.2-4.0 ml

(ix) междинните продукти общо взето не са пълно охарактеризирани и чистотата се доказва с помощта на тънкослойна хроматография (TLC), HPLC, инфрачервен (IR), MS или ЯМР анализи;

Следващите примери илюстрират изобретението.

ПРИМЕРИ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Пример 1- Получаване на съединение № 1 от Таблица 1

Паладиев (II) ацетат (303 mg, 1.35 mmol) се добавя към разтвор на 4-(4-йодоанилино)-6,7-диметоксихиназолин (6.00 g, 13.5 mmol), етилов акрилат (1.35 g, 13.5 mmol) и три(о-толил)фосфин (821 mg, 2.70 mmol) в смес на триетиламин (60 ml) и ацетонитрил (200 ml) и реакционната смес се нагрява под обратен хладник в продължение на 20 часа под инертна атмосфера. Реакционната смес се охлажда до околна температура, излива се във вода (600 ml), разрежда се с етилов ацетат

(200 ml) и се филтрира през целит. Органичният слой се отделя, водният слой се екстрахира с етилов ацетат (2 x 200 ml) и събраните органични слоеве се изсушават над магнезиев сулфат преди изпаряване на разтворителя *in vacuo*. Пречиства се чрез флаш хроматография върху силика гел, елуира се с етилов ацетат, като се получава 4-(4-(2-карбоетокси)етенил)анилино)-6,7-диметоксихиназолин (добив 4.36 g, 85%) като жълт твърд продукт.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 9.60 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.65* (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.50 (d, 1H), 4.20 (q, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 1.25 (t, 3H).

MS (-ve ESI): 378 (M-H) $^-$;

MS (+ve ESI): 380 (M+H) $^+$.

4-(4-йодоанилино)-6,7-диметилхиназолин, използван като изходен материал, се получава както следва:

а) Смес на 4,5-диметоксиантранилова киселина (19.7 g, 100 mol) и формаид (10 ml) се нагрява при 190°C в продължение на 5 часа. Сместа се оставя да се охлади приблизително до 80°C и се добавя вода (50 ml). След това сместа се оставя да престои при околна температура в продължение на 3 часа. Събира се твърдото вещество чрез филтриране под вакуум, последвано от промиване с вода (2 x 50 ml) и изсушаване под вакуум, като се получава 6,7-диветокси-3,4-дихидрохиназолин-4-он (3.65 g, 18 % добив) като бяло твърдо вещество.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 12.10 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 3H).

MS (-ve ESI): 205 (M-H) $^-$;

b) Диметилформаид (0.2 ml) се прибавя на капки към разтвор на 6,7-диметокси-3,4-дихидро-хиназолин-4-он (10.0 g, 48.5 mmol) в тионил хлорид (200 ml) и реакционната смес се нагрява под обратен хладник в продължение на 6 часа. Реакционната смес се охлажда, излишният тионил хлорид се отстранява *in vacuo* и остатъкът се азеотропира с толуен (2 x 50 ml), за да се отстрани напълно тионил хлорида. Остатъкът се поема в дихлорометан (550 ml), разтворът се промива с i) наситен воден разтвор на натриев хидроген карбонат (2 x 250 ml) и ii) солна луга и органичната фаза се изсушава над магнезиев сулфат. Разтворителят се изпарява *in vacuo* като се получава 4-хлоро-6,7-диметоксихиназолин (10.7 g, 98% добив) бяло твърдо вещество:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 8.86(s, 1H), 7.42(s, 1H), 7.37(s, 1H), 4.00(s, 3H), 3.98(s, 3H).

MS(+ve ESI): 225 (M-H) $^+$;

c) 4-йодоанилин (4.89 g, 22.3 mmol) и 4-хлоро-6,7-диметоксихиназолин (5.00 g, 22.3 mmol) в изопропанол (200 ml) се нагрява под обратен хладник в продължение на 3 часа преди реакцията да се остави да се охлади до околна температура. Твърдото вещество, което се е утаило, се събира чрез филтриране под вакууми и се промива с диетилов етер (2 x 50 ml). Този материал се изсушава, получавайки се като бяло твърдо вещество 4-(4-йодоанилин)-6,7-диметоксихиназолин (9.38 g, 98% добив).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 11.33(s, 1H), 8.81(s, 1H), 8.30(s, 1H), 7.80(s, 1H), 7.55(d, 2H), 7.30(s, 1H), 4.02(s, 3H), 3.93(s, 3H):

MS (-ve ESI): 406 (M-H)⁻;

MS (+ve ESI): 408 (M+H)⁺;

Пример 2- Получаване на съединение № 2 от Таблица 1

Паладиев (II) ацетат (11 mg, 0.05 mmol) се прибавя към разтвор на 4-(4-йодофенокси)-6,7-диметоксихиназолин (205 mg, 0.50 mmol), етилов акрилат (50 mg, 0.50 mmol) и три(о-толил)фосфин (30 mg, 0.10 mmol) в смес на триетиламин (3 ml) и ацетонитрил (9 ml) и реакционната смес се нагрява под обратен хладник в продължение на 16 часа под инертна атмосфера. Реакционната смес се охлажда до околна температура, излива се във вода (30 ml), разрежда се с етилов ацетат (25 ml) и се филтрира през целит. Органичният слой се отделя, водният се екстрахира с етилов ацетат (2 x 25 ml), а събраните органични слоеве се изсушават над магнезиев сулфат преди изпаряване на разтворителя *in vacuo*. Пречиства се чрез флаш хроматография върху силика гел, елуира се с етилов ацетат/изохексан (1:1) като се получава 4-(4-(2-карбоетокси)етенил)фенокси)-6,7-диметоксихиназолин (130 mg, 68% добив) твърдо вещество с кремав цвят.

¹H-NMR (DMSO d₆): 8.55 (s, 1H), 7.83 (d, 2H, J=8Hz), 7.70 (s, 1H, J=19Hz), 7.55 (s, 1H), 7.35 (d, 3H), 7.30 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.65 (d, 1H, J=19Hz), 4.20 (q, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 1.25 (t, 3H):

MS (+ve ESI): 381 (M+H)⁺;

4-(4-йодофенокси)-6,7-диметоксихиназолин, използван като изходен материал, се получава както следва:

Разтвор на 4-хлоро-6,7-диметоксихиназолин (224 mg, 1.00 mmol), калиев карбонат (152 mg, 1.10 mmol) и 4-йодофенол

(244 mg, 1.10 mmol) в диметилформаид (4 ml) се нагрява при 110°C в продължение на 2 часа преди реакцията да се остави да се охлажда до околна температура. Реакционната смес се излива във вода и твърдото вещество, което се е утаило, се събира чрез филтриране под вакуум и се промива със смес от диетилов етер (10 ml), етилов ацетат (10 ml) и изохексан (10 ml). Изсушаването на този получен материал дава 4-(4-йодофеноксид)-6,7-диметоксихиназолин (340 mg, 83% добив) като бяло твърдо вещество.

¹H-NMR (DMSO d₆): 8.55 (s, 1H), 7.80 (d, 2H, J=8Hz), 7.50 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.15 (d, 2H, J=8Hz), 3.95 (s, 3H), 3.90 (s, 3H):

MS (+ve ESI): 409 (M-H)⁺;

Пример 3-Получаване на съединение № 3 от Таблица 1

Смес на 4-(4-(2-карбокси)етенил)анилино)-6,7-диметоксихиназолин (150 mg, 0.39 mmol), 4-(диметиламино)пиридин (104 mg, 0.43 mmol) и 1-(3-диметиламинорпропил)-3-етилкарбодиимид хидрохлорид (EDCI) (81 mg, 0.42 mmol) в диметилацетамид (3.0 ml) се разбърква при околна температура в продължение на 16 часа и после се нагрява при 100°C в продължение на 4 часа. Реакционната смес се охлажда, подкислява се чрез добавяне на 2.0N солна киселина (7 ml, 14.0 mmol) и утаеното твърдо вещество се събира чрез филтриране под вакуум. Изсушавайки *in vacuo* се получава заглавното съединение (144 mg, 87% добив) като бяло твърдо вещество.

¹H-NMR (DMSO d₆): 11.42 (s, 1H), 11.30 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.70 (dd, 4H), 7.60 (d, 1H), 7.3 (t, 3H), 7.05 (t, 1H), 6.9 (d, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.95 (s, 3H):

MS (-ve ESI): 425 (M-H)⁻;

MS (+ve ESI): 427 (M+H)⁺;

4-(4-(2-карбокси)етенил)анилино)-6,7-диметоксихиназолин, използван като изходен материал, се получава както следва:

а) Паладиев (II) ацетат (303 mg, 1.35 mmol) се добавя към разтвор на 4-(4-йодоанилино)-6,7-диметоксихиназолин (виж пример 1с) (6.00 g, 13.5 mmol), етилов акрилат (1.35 g, 13.5 mmol) и три(о-толил)фосфин (821 mg, 2.70 mmol) в смес на триетиламин (60 ml) и ацетонитрил (200 ml) и реакционната смес се нагрива под обратен хладник в продължение на 20 часа под инертна атмосфера. Реакционната смес се охлажда до околна температура, излива се във вода (600 ml), разрежда се с етилов ацетат (200 ml) и се филтрира през целит. Органичният слой се отделя, водният се екстрахира с етилов ацетат (2 x 200 ml), а събраните органични слоеве се изсушават над магнезиев сулфат преди изпаряване на разтворителя *in vacuo*. Пречиства се чрез флаш хроматография върху силика гел, елуира се с етилов ацетат, като се получава 4-(4-(2-карбоетокси)етенил)анилино)-6,7-диметоксихиназолин (4.36 g, 85% добив) като жълто твърдо вещество:

¹H-NMR (DMSO d₆): 9.6 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.2 (s, 1H), 6.5 (d, 1H), 4.2 (q, 2H), 4.20 (q, 2H), 4.0 (s, 3H), 3.9 ¹H-NMR (DMSO d₆): 8.55 (s, 1H), 7.83 (d, 2H, J=8Hz), 7.70 (s, 1H, J=19Hz), 7.55 (s, 1H), 7.35 (d, 3H), 7.30 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.65 (d, 1H, J=19Hz), 4.20 (q, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 1.25 (t, 3H):

MS (-ve ESI): 378 (M-H)⁻;

MS(+ve ESI): 380 (M+H)⁺;

b) Воден разтвор на натриев хидроксид (3.3N, 20.0 ml, 66.3 mmol) се добавя към разтвор на 4-(4-(2-карбоетокси)етенил)анилино)-6,7-диметоксихиназолин (8.38 g, 22.1 mmol) в етанол (200 ml) и реакционната смес се нагрива под обратен хладник в продължение на 16 часа. Реакционната смес се оставя да се изстуди до околна температура, диетилов етер се добавя (200 ml) и твърдото вещество се събира чрез филтриране под вакуум. Твърдото вещество се поема в етанол (200 ml), подкислява се чрез добавяне на 1.0N солна киселина (100 ml, 100 mmol) и твърдото вещество се събира чрез филтриране под вакуум. Изсушава се *in vacuo* като се получава 4-(4-(2-карбокси)етенил)анилино)-6,7-диметоксихиназолин (8.25 g, 97% добив) като жълто твърдо вещество.

¹H-NMR (DMSO d₆): 10.73(s, 1H), 8.65(s, 1H), 8.25(s, 1H), 7.95(d, 2H), 7.70(d, 2H), 7.55(d, 1H), 7.30(s, 1H), 7.30(s, 1H), 6.45(d, 1H), 4.00(s, 3H), 3.90(s, 3H):

MS(-ve ESI): 350 (M-H)⁻;

MS(+ve ESI): 352 (M+H)⁺;

c) като алтернатива, разтвор на 4-аминоканелената киселина (199 mg, 1.00 mmol) и 4-хлоро-6,7-диметоксихиназолин (224 mg, 1.00 mmol) в изопропанол (200 ml) се нагрива под обратен хладник в продължение на 3 часа преди реакцията да се остави да се охлади до околна температура. Твърдото вещество, което се е утаило, се събира чрез филтриране под вакуум и се промива с диетилов етер (2 x 50 ml). Изсушаването на този материал дава 4-

(4-(2-карбокси)етенил)анилино)-6,7-диметоксихиназолин (350 mg, 96% добив) като жълто твърдо вещество.

Пример 4- Получаване на съединение № 4 от Таблица 1

Аналогична реакция на тази, описана в Пример 3, но изхождайки от етиламин хидрохлорид (35 mg, 0.45 mmol) (вместо анилин) дава заглавното съединение (109 mg, 74% добив) като бледо жълто твърдо вещество:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 9.50 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.91- 8.00 (m, 3H), 7.85 (s, 2H), 7.50-7.60 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.50 (d, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.50-3.80 (m, 8H), 3.30 (m, 2H), 1.05 (m, 3H):

MS (-ve ESI): 377 (M-H) $^-$;

MS (+ve ESI): 379 (M+H) $^+$;

Пример 5- Получаване на съединение № 5 от Таблица 1

Аналогична реакция на тази, описана в Пример 3, но изхождайки от морфолин (37 mg, 0.43 mmol) дава заглавното съединение (125 mg, 77% добив) като бяло твърдо вещество:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 11.17 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.80 (s, 4H), 7.50 (d, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.50-3.80 (m, 8H):

MS (-ve ESI): 419 (M-H) $^-$;

Пример 6- Получаване на съединение № 6 от Таблица 1

Разтвор на 1-(3-диметиламинопропил)-3-етилкарбодиимид хидрохлорид (EDCI) (63mg, 0.33mmol) и 4-(диметиламино)пиридин (73 mg, 0.60 mmol) в диметилацетамид (3.0 ml) се добавя към 4-метиланилин (35 mg, 0.33 mmol) и 4-(4-(2-карбокси)етенил)анилино)-6,7-диметоксихиназолин (116 mg, 0.30 mmol). Реакционната смес се разбърква при околна температура в продължение на 48 часа, след което се

нагрява при 100°C в продължение на 4 часа преди да бъде охладена при околна температура. Добавя се солна луга (10 ml) и реакцията се оставя да престои в продължение на 16 часа преди твърдото вещество да се събере чрез филтриране под вакуум (аналогични реакционни смеси, които несъответстват, за да се получи твърда утайка, се екстрахират с дихлорометан (2 x 5 ml) и дихлорметановият слой се изпарява *in vacuo*, за да се получи заглавното съединение (77.4 mg, 59% добив) като жълто твърдо вещество.

¹H-NMR (DMSO d₆): 10.10 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.00 (d, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.67 (d, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.15 (d, 2H), 6.80 (d, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 2.30 (s, 3H):

MS(+ve ESI): 441 (M+H)⁺;

Пример 7- Получаване на съединение № 7 от Таблица 1

Аналогична реакция на тази, описана в Пример 6, но изхождайки от 1,3-диметилбутиламин (33 mg, 0.33 mmol) дава заглавното съединение (97.2 mg, 75% добив) като бяло твърдо вещество:

¹H-NMR (DMSO d₆): 9.65 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.90- 7.95 (m, 3H), 7.85 (d, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.55 (d, 1H), 4.02 (s, 4H), 3.95 (s, 3H), 1.60-1.70 (m, 1H), 1.40-1.50 (m, 1H), 1.20-1.30 (m, 1H), 1.10 (d, 3H), 0.85-0.90 (m, 6H):

MS(+ve ESI): 435 (M+H)⁺;

Пример 8- Получаване на съединение № 8 от Таблица 1

Аналогична реакция на тази, описана в Пример 6, но изхождайки от 2-хлоробензиламин (47 mg, 0.33 mmol) дава

заглавното съединение (97.1 mg, 68% добив) като бяло твърдо вещество:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 9.70 (s, 1H), 8.60–8.65 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.45–7.50 (m, 2H), 7.30–7.42 (m, 3H), 7.25 (s, 1H), 6.70 (d, 1H), 4.50 (d, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.95 (s, 3H):

MS(+ve ESI): 475 (M+H)⁺;

Пример 9– Получаване на съединение № 9 от Таблица 1

Аналогична реакция на тази, описана в Пример 6, но изхождайки от 3-амино-1,2-пропандиол (30 mg, 0.33 mmol) дава заглавното съединение (72.7 mg, 57% добив) като бяло твърдо вещество:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 9.62 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.10–8.05 (m, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.25 (s, 1H), 6.70 (d, 1H), 4.85 (d, 1H), 4.60 (t, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.40–3.30 (m, 4H):

MS(+ve ESI): 425 (M+H)⁺;

Пример 10– Получаване на съединение № 10 от Таблица 1

Аналогична реакция на тази, описана в Пример 6, но изхождайки от изобутиламин (24 mg, 0.33 mmol) дава заглавното съединение (87.5 mg, 72% добив) като бяло твърдо вещество:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 9.62 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.05–8.10 (m, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.65 (d, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.00–3.10 (m, 2H), 1.70–1.80 (m, 1H), 0.92 (s, 3H), 0.88 (s, 3H):

MS(+ve ESI): 407 (M+H)⁺;

Пример 11- Получаване на съединение No 11 от Таблица 1

Аналогична реакция на тази, описана в Пример 6, но изхождайки от 2-метил-1-амиламин (33 mg, 0.33 mmol) дава заглавното съединение (88.4 mg, 75% добив) като бяло твърдо вещество:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 9.65 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.00-8.05 (m, 1H), 7.97 (d, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.65 (d, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.10-3.20 (m, 1H), 2.95-3.07 (m, 1H), 1.60-1.70 (m, 1H), 1.20-1.40 (m, 3H), 1.05-1.15 (m, 1H), 0.85-0.90 (m, 6H):

MS (+ve ESI): 435 (M+H) $^+$;

Пример 12- Получаване на съединение No 12 от Таблица 1

Аналогична реакция на тази, описана в Пример 6, но изхождайки с 2-метоксиетиламинамин (25 mg, 0.33 mmol) дава заглавното съединение (87 mg, 71% добив) като бяло твърдо вещество:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 9.68 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.10-8.20 (m, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.65 (d, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.35-3.50 (m, 4H), 3.30 (s, 3H):

MS (+ve ESI): 409 (M+H) $^+$;

Пример 13- Получаване на съединение No 13 от Таблица 1

Аналогична реакция на тази, описана в Пример 6, но изхождайки от пропаргиламин (18 mg, 0.33 mmol) дава заглавното съединение (8.4 mg, 7% добив) като бяло твърдо вещество:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 9.60 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.45-8.50 (m, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.25 (s, 1H),

6.70 (d, 1H), 4.00-

4.05 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.15 (s, 1H) :

MS (+ve ESI) : 389 (M+H)⁺;

Пример 14- Получаване на съединение No 14 от Таблица 1

Аналогична реакция на тази, описана в Пример 6, но изхождайки от 3-(диметиламино)-n-пропиламин (34 mg, 0.33 mmol) дава заглавното съединение (58.7 mg, 45% добив) като бяло твърдо вещество:

¹H-NMR (DMSO d₆) : 9.60 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.05 (t, 1H), 7.96 (d, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.70 (d, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.20-3.25 (m, 2H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.15 (s, 6H), 1.55-1.65 (m, 2H) :

MS (+ve ESI) : 436 (M+H)⁺;

Пример 15- Получаване на съединение No 15 от Таблица 1

Аналогична реакция на тази, описана в Пример 6, но изхождайки от n-бутиламин (24 mg, 0.33 mmol) дава заглавното съединение (96.4 mg, 79% добив) като бяло твърдо вещество:

¹H-NMR (DMSO d₆) : 9.65 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.05 (t, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.70 (d, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.15-3.25 (m, 2H), 1.42-1.52 (m, 2H), 1.30-1.38 (m, 2H), 0.90-0.95 (m, 3H) :

MS (+ve ESI) : 407 (M+H)⁺;

Пример 16- Получаване на съединение No 16 от Таблица 1

Аналогична реакция на тази, описана в Пример 6, но изхождайки от 2-амино-1-метоксипропан (29 mg, 0.33 mmol) дава заглавното съединение (52.6 mg, 42% добив) като бяло твърдо вещество:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 9.70 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.00–7.95 (m, 3H), 7.95 (s, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.70 (d, 1H), 4.02–4.12 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.22–3.40 (m, 5H), 1.11 (d, 3H):

MS (+ve ESI): 423 (M+H) $^+$;

Пример 17- Получаване на съединение No 17 от Таблица 1

Аналогична реакция на тази, описана в Пример 6, но изхождайки от 3-метиланилин (35 mg, 0.33 mmol) дава заглавното съединение (88.8 mg, 67% добив) като бяло твърдо вещество:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 10.10 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.00 (d, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.50–7.55 (m, 2H), 7.20–7.30 (m, 2H), 6.90–6.05 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 2.35 (s, 3H):

MS (+ve ESI): 441 (M+H) $^+$;

Пример 18- Получаване на съединение No 18 от Таблица 1

Аналогична реакция на тази, описана в Пример 6, но изхождайки от 3-метилциклохексиламин (37 mg, 0.33 mmol) дава заглавното съединение (111 mg, 83% добив) като бяло твърдо вещество:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 9.60 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.84–7.96 (m, 4H), 7.57 (d, 2H, J=8Hz), 7.40 (d, 1H, J=16Hz), 7.21 (s, 1H), 6.55 (d, 1H, J=16Hz), 4.00 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.65 (m, 1H), 1.40–1.84 (m, 7H), 1.20–1.37 (m, 1H), 1.00–1.15 (m, 1H), 0.93 (s, 3H, J=7Hz), 0.77–0.91 (m, 1H):

MS (+ve ESI): 447 (M+H) $^+$;

Пример 19- Получаване на съединение No 19 от Таблица 1

Аналогична реакция на тази, описана в Пример 6, но изхождайки от 2-аминоиндан хидрохлорид (44 mg, 0.33 mmol) дава заглавното съединение (117.8 mg, 84% добив) като бяло твърдо вещество:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 9.75 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 7.90-8.00 (m, 3H), 7.60 (d, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.10-7.15 (m, 2H), 6.60 (d, 1H), 4.65-4.75 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.20-3.30 (m, 2H), 2.80-2.90 (m, 2H):

MS(+ve ESI): 467 (M+H) $^+$;

Пример 20- Получаване на съединение No 20 от Таблица 1

Аналогична реакция на тази, описана в Пример 6, но изхождайки с 4-хлоротетрахидро-3-тиофенамин-1,1-диоксид хидрохлорид (55 mg, 0.33 mmol) дава заглавното съединение (88.2 mg, 58% добив) като бяло твърдо вещество:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 9.61 (s, 1H), 8.77 (d, 1H, J=6Hz), 8.52 (s, 1H), 7.94 (d, 2H, J=8Hz), 7.87 (s, 1H), 7.62 (d, 2H, J=8Hz), 7.50 (d, 1H, J=16Hz), 7.21-7.28 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 6.91 (m, 1H), 6.57 (d, 1H, J=16Hz), 5.27-5.33 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.78 (dd, 1H, J=5.8Hz), 3.11 (dd, 1H, J=5.8Hz), 0.85-0.90 (m, 6H):

MS(+ve ESI): 504 (M+H) $^+$;

Пример 21- Получаване на съединение No 21 от Таблица 1

Аналогична реакция на тази, описана в Пример 6, но изхождайки от 5-метил-2-(аминометил)фуран (37 mg, 0.33 mmol) дава заглавното съединение (99.2 mg, 74% добив) като бяло твърдо вещество:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 9.60 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.20 (d, 1H), 6.00 (d, 1H), 4.35 (d, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 2.25 (s, 3H):

MS (+ve ESI): 445 (M+H) $^+$;

Пример 22- Получаване на съединение No 22 от Таблица 1

Аналогична реакция на тази, описана в Пример 6, но изхождайки от циклопропиламин (18 mg, 0.33 mmol) дава заглавното съединение (79.4 mg, 68% добив) като бяло твърдо вещество:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 9.60 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.55 (d, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 2.80-2.90 (m, 1H), 0.70-0.75 (m, 2H), 0.50-0.55 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 391 (M+H) $^+$;

Пример 23- Получаване на съединение No 23 от Таблица 1

Аналогична реакция на тази, описана в Пример 6, но изхождайки от циклобутиламин (23 mg, 0.33 mmol) дава заглавното съединение (81.6 mg, 67% добив) като бяло твърдо вещество:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 9.58 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.55 (d, 1H), 4.30-4.40 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 2.20-2.30 (m, 2H), 1.90-2.00 (m, 2H), 1.65-1.75 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 405 (M+H) $^+$;

Пример 24- Получаване на съединение No 24 от Таблица 1

Аналогична реакция на тази, описана в Пример 6, но изхождайки от циклопентиламин (28 mg, 0.33 mmol) дава

заглавното съединение (81.6 mg, 65% добив) като бяло твърдо вещество:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 9.60 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.55 (d, 1H), 4.10–4.20 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 1.85–1.95 (m, 2H), 1.75–1.85 (m, 2H), 1.50–1.60 (m, 2H), 1.40–1.50 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 419 (M+H) $^+$;

Пример 25- Получаване на съединение № 25 от Таблица 1

Аналогична реакция на тази, описана в Пример 6, но изхождайки от циклохексиламин (36 mg, 0.33 mmol) дава заглавното съединение (94.7 mg, 73% добив) като бяло твърдо вещество:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 9.60 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.93 (m, 3H), 7.90 (s, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.60 (d, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.55–3.70 (m, 1H), 0.78–0.85 (m, 2H), 1.65–1.75 (m, 2H), 1.50–1.60 (m, 1H), 1.15–1.40 (m, 5H):

MS (+ve ESI): 433 (M+H) $^+$;

Пример 26- Получаване на съединение No 26 от Таблица 1

Аналогична реакция на тази, описана в Пример 6, но изхождайки от пиперидин (28 mg, 0.33 mmol) дава заглавното съединение (89.9 mg, 72% добив) като бяло твърдо вещество:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 9.55 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.45 (d, 1H, J=16Hz), 7.20 (s, 1H), 7.154 (d, 1H, J=16Hz), 3.98 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.65 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.50 (m, 4H):

MS (+ve ESI): 419 (M+H) $^+$;

Пример 27- Получаване на съединение No 27 от Таблица 1

Аналогична реакция на тази, описана в Пример 6, но изхождайки от 3-аминопиридин (31 mg, 0.33 mmol) дава заглавното съединение (41.5 mg, 32% добив) като бяло твърдо вещество:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 10.39 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.85 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.30 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.7 (d, 2H), 7.65 (d, 1H, $J=16\text{Hz}$), 7.40 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.80 (d, 1H, $J=16\text{Hz}$), 3.99 (s, 3H), 3.95 (s, 3H):

MS (+ve ESI): 428 (M+H) $^+$;

Пример 28- Получаване на съединение No 28 от Таблица 1

Аналогична реакция на тази, описана в Пример 6, но изхождайки от 2-метоксианилин (41 mg, 0.33 mmol) дава заглавното съединение (36.9 mg, 27% добив) като бяло твърдо вещество:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 9.65 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.20 (m, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.654 (d, 2H), 7.55 (d, 1H, $J=16\text{Hz}$), 7.23 (s, 1H), 7.13 (d, 1H, $J=16\text{Hz}$), 7.08 (m, 2H), 6.95 (m, 1H), 4.0 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.9 (s, 3H):

MS (+ve ESI): 457 (M+H) $^+$;

Пример 29- Получаване на съединение No 29 от Таблица 1

Аналогична реакция на тази, описана в Пример 6, но изхождайки от 2-метиланилин (35 mg, 0.33 mmol) дава заглавното съединение (90.2 mg, 68% добив) като бяло твърдо вещество:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 9.65 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.55 (d, 1H, $J=16\text{Hz}$), 7.20 (m, 3H), 7.10 (m, 1H), 6.95 (d, 1H, $J=16\text{Hz}$), 4.00 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 2.30 (s, 3H):

MS (+ve ESI): 441 (M+H)⁺;

Пример 30- Получаване на съединение No 30 от Таблица 1

Аналогична реакция на тази, описана в Пример 6, но изхождайки от 3-метоксианилин (41 mg, 0.33 mmol) дава заглавното съединение (75.1 mg, 55% добив) като бяло твърдо вещество:

¹H-NMR (DMSO d₆): 10.15 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.60 (d, 1H, J=16Hz), 7.43 (s, 1H), 7.20 (m, 3H), 6.78 (d, 1H, J=16Hz), 6.65 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.78 (s, 3H):

MS (+ve ESI): 457 (M+H)⁺;

Пример 31- Получаване на съединение No 31 от Таблица 1

Аналогична реакция на тази, описана в Пример 6, но изхождайки от 4-хлороанилин (41 mg, 0.33 mmol) дава заглавното съединение (76.7 mg, 56% добив) като бяло твърдо вещество:

¹H-NMR (DMSO d₆): 10.35 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.00 (d, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.60 (d, 1H, J=16Hz), 7.40 (d, 2H), 7.25 (s, 1H), 6.80 (d, 1H, J=16Hz), 4.00 (s, 3H), 3.95 (s, 3H):

MS (+ve ESI): 461 (M+H)⁺;

Пример 32- Получаване на съединение No 32 от Таблица 1

Разтвор на 4-хлоро-6-метокси-7-(3-морфолинопропокси)хиназолин (6.90 mg, 20.0 mmol) и хидрохлорид на 4-аминоканелена киселина (4.16 mg, 20.8 mmol) в изопропанол (100 ml) се нагрява под обратен хладник в продължение на 3 часа преди реакционната смес да се остави да се охлади до околна температура. Твърдото вещество, което се е охладило, се събира чрез филтриране

под вакуум и се промива с диетилов етер (2x50 ml). Изсушаването на този материал довежда до получаване на заглавното съединение (7.28 g, 68% добив) като бяло твърдо вещество.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 11.58 (s, 1H), 11.14 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.80 (dd, 4H), 7.60 (d, 1H, $J=16\text{Hz}$), 7.45 (s, 1H), 6.55 (d, 1H, $J=16\text{Hz}$), 4.30 (t, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.95 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.30 (m, 2H):
MS (+ve ESI): 465 (M+H) $^+$;

4-хлоро-6-метокси-7-(3-морфолинопропокси) хиназолин, използван като изходен материал, се получава както следва:

а) Смес на морфолин (261 ml, 3.00 mol) и 1-бromo-3-хлоропропан (148 ml, 1.50 mol) в толуен (900 ml) се разбърква в продължение на 18 часа при околна температура. Добавя се допълнително 1-бromo-3-хлоропропан (25 ml, 0.25 mol), реакционната смес се разбърква в продължение още на 1 час и след това се филтрира, за да се отстрани утаеното твърдо вещество преди концентратът да се утаи *in vacuo*. Дестилация на непречистеното масло дава

N-(3-хлоропропил)-морфолин (119.3 g, 49% добив) като фракцията кипи при 70-80 $^{\circ}\text{C}$ /2.6 mmHg:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 3.65 (t, 2H), 3.55 (m, 4H), 2.40 (t, 2H), 2.39 (m, 4H), 1.85 (m, 2H):
MS (+ve ESI): 164 (M+H) $^+$;

б) N-(3-хлоропропил)-морфолин (90 g, 0.55 mol) се прибавя на капки в продължение на повече от 30 минути, към разтвор на етилов ванилат (98 g, 0.50 mol) и калиев карбонат на прах (104 g, 0.75 mol) в диметилформамид (300

ml) при 80°C. Реакционната смес се нагрява при 80°C в продължение на 90 минути, охлажда се до околна температура, филтрира се и филтратът се концентрира под вакуум. Суровият продукт се поема в диетилов етер (1000 ml), филтрира се и се промива с вода (2 x 200 ml) и луга (200 ml). Разтворителят се изпарява под вакуум и се получава етил 3-метокси-4-(3-морфолинопропокси)бензоат (161.5 g, 100% добив) като бледо жълто масло, което при престояване кристализира до получаване на бледо жълто твърдо вещество:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 7.55 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.30 (q, 2H), 4.05 (t, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.55 (m, 4H), 2.40 (t, 2H), 2.35 (m, 4H), 1.90 (m, 2H), 1.30 (t, 3H), :

MS (+ve ESI): 324 (M+H) $^+$;

с) Концентрирана сярна киселина (110 ml) и концентрирана азотна киселина (19.0 ml, 0.289 mol) внимателно се прибавят за период от 50 минути към двуфазна система, съдържаща разбъркан разтвор на етил 3-метокси-4-(3-морфолинопропокси)бензоат (76.5g, 0.237 mol) в дихлорометан (600 ml), оцетна киселина (300 ml) и вода (70 ml) при 5°C. Реакционната смес се оставя да се затопли до околна температура в продължение над 18 часа, водната фаза се отделя и след това водната фаза се довежда до pH 9 чрез добавяне на 40% воден разтвор на натриев хидроксид (775 ml). Водната фаза се екстрахира с дихлорометан (3 x 600 ml) и след това разтворителят се изпарява под вакуум като се получава 3-метокси-4-(3-морфолинопропокси)-6-нитробензоат (141.3 g, 86% добив) като жълта смола:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.50 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.40 (q, 2H), 4.20 (t, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.70 (m, 4H), 2.50 (t, 2H), 2.45 (m, 4H), 2.05 (m, 2H), 1.40 (t, 3H):

MS (+ve ESI): 369 (M+H)⁺;

d) Суспензия на етил 3-метокси-4-(3-морфолинопропокси)-6-нитробензоат (132.2 g, 359 μmol) и 10% паладий върху въглен (3.0 g) в смес на етанол (200 ml) и етилов ацетат (2000 ml) се разбърква под водородна атмосфера в продължение на 18 часа. Катализаторът се отстранява чрез филтриране, след което разтворителят се изпарява под вакуум като се получава етил 3-метокси-4-(3-морфолинопропокси)-6-аминобензоат (122 g, 100% добив) като кафяво масло:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 7.15 (s, 1H), 6.40 (s, 2H), 6.35 (s, 1H), 4.20 (q, 2H), 3.95 (t, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.55 (m, 4H), 2.40 (t, 2H), 2.35 (m, 4H), 1.85 (m, 2H), 1.25 (t, 3H):

MS (-ve ESI): 337 (M-H)⁻;

MS (+ve ESI): 339 (M+H)⁺;

e) Разтвор на етил 3-метокси-4-(3-морфолинопропокси)-6-аминобензоат (130 g, 384 μmol) във формамид (280 ml) се нагрява при 180°C в продължение на 3 часа, през което време малко количество (25 ml) течност се отдестилира от реакционата смес. Последната се оставя до се охлади до 125°C и излишъкът от формамид се изпарява под вакуум. Твърдият остатък се разпрашава с изопропанол (100 ml), последвано от изсушаване под вакуум, като се получава 6-метокси-7-(3-морфолинопропокси)-3,4-дихидрохиназолин-4-он (83.0 g, 68% добив) слабо кафяво твърдо вещество:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 12.0 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.15 (t, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.60 (m, 4H), 2.45 (t, 2H), 2.35 (m, 4H), 1.90 (m, 2H):

MS (-ve ESI): 318 (M-H)⁻;

MS (+ve ESI): 320 (M+H)⁺;

f) Диметилформаид (2.0 ml) на капки се прибавя към разтвор на 6-метокси-7-(3-морфолинопропокси)-3,4-дихидро-хиназолин-4-он (83.0 g, 261 mmol) в тионил хлорид (700 ml) и реакционната смес се нагрява под обратен хладник в продължение на 3.5 часа. Реакционната смес се охлажда, излишъкът от тионил хлорид се отстранява под вакуум, остатъкът се поема във вода (500 ml) и този воден разтвор се довежда до pH 9 чрез добавяне на наситен воден разтвор на натриев бикарбонат (300 ml). Водната фаза се екстрахира с дихлорометан (2 x 400 ml), органичният разтвор се промива със солна луга (400 ml) и разтворителите се отстраняват под вакуум. Твърдият остатък се разпрашава с етилов ацетат (150 ml), последвано от изсушаване под вакуум, като се получава:

4-хлоро-6-метокси-7-(3-морфолинопропокси) хиназолин (53 g, 60% добив) като бледо кафяво твърдо вещество:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 8.85 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.30 (t, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.70 (m, 4H), 2.60 (t, 2H), 2.50 (m, 4H), 2.50 (m, 2H), 2.10 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 338 (M+H)⁺;

Пример 33- Получаване на съединение No 33 от Таблица 1

O-(7-азабензотиазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурониев хексафлуоро-фосфат (HATU) (191 mg, 0.50 mmol) се добавя към суспензия 4-(4-(2-карбоксиетенил)анилино)-6-метокси-7-(3-морфолинопропокси)хиназолин (232 mg, 0.50 mmol) в диметилформамид (4.5 ml). След 5 минути се добавя циклохексилметиламин (56.9 mg, 0.50 mmol) и реакционната смес се нагрява при 50°C в продължение на 16 часа. Реакционната смес се охлажда, излива се върху вода (10 ml) и се добавя диетилов етер (5 ml). Утаеното твърдо вещество се събира чрез филтриране под вакуум и се промива с вода (10 ml) и диетилов етер (10 ml). Твърдото вещество се изсушава *in vacuo* като се получава заглавното съединение (149.9 mg, 59%) като бяло твърдо вещество.

¹H-NMR (DMSO d₆): 9.55 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.00 (t, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.40 (d, 1H, J=16Hz), 7.20 (s, 1H), 6.60 (d, 1H, J=16Hz), 4.20 (t, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.60 (m, 4H), 3.05 (t, 2H), 2.45 (t, 2H), 2.40 (m, 4H), 1.95 (t, 2H), 1.70 (m, 4H), 1.20 (m, 4H), 0.90 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 560 (M+H)⁺;

Пример 34-Получаване на съединение No 34 от Таблица 1

Аналогична реакция на тази, описана в пример 33, но изхождайки от 5-амино-2-хлоропиридин (54.4 mg, 0.50 mmol) като се получава заглавното съединение (188.2 mg, 72% добив) като бяло твърдо вещество:

¹H-NMR (DMSO d₆): 10.51 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.20 (dd, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.65 (d, 1H, J=16Hz), 7.50 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.75 (d, 1H, J=16Hz)

4.20 (t, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.60 (m, 4H), 2.45 (t, 2H), 2.40 (m, 4H), 1.95 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 575 (M+H)⁺;

Пример 35-Получаване на съединение No 35 от Таблица 1

Аналогична реакция на тази, описана в пример 33, но изхождайки от фурфуриламин (48.8 mg, 0.50 mmol) като се получава заглавното съединение (200 mg, 81% добив) като бяло твърдо вещество:

¹H-NMR (DMSO d₆): 9.55 (s, 1H), 8.45 (m, 2H), 7.9 (d, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.45 (d, 1H, J=16Hz), 7.20 (s, 1H), 6.60 (d, 1H, J=16Hz), 6.40 (m, 1H), 6.25 (m, 1H), 4.40 (d, 2H), 4.20 (t, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.60 (m, 4H), 2.45 (t, 2H), 2.40 (m, 4H), 1.95 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 544 (M+H)⁺;

Пример 36-Получаване на съединение No 36 от Таблица 1

Аналогична реакция на тази, описана в пример 33, но изхождайки от тетраhydroфурфуриламин (50.8 mg, 0.50 mmol) като се получава заглавното съединение (61.6 mg, 25% добив) като бяло твърдо вещество:

¹H-NMR (DMSO d₆): 9.60 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.05 (t, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.85 (s, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.40 (d, 1H, J=16Hz), 7.20 (s, 1H), 6.60 (d, 1H, J=16Hz), 4.20 (t, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.90 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.59 (m, 4H), 3.25 (m, 2H), 2.45 (t, 2H), 2.40 (m, 4H), 1.95 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.60 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 548 (M+H)⁺;

Пример 37-Получаване на съединение No 37 от Таблица 1

Аналогична реакция на тази, описана в пример 33, но изхождайки от 2-аминопиридин (47.3 mg, 0.50 mmol) като се получава заглавното съединение (42.4 mg, 17% добив) като бяло твърдо вещество:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 10.60 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.30 (m, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.80 (m, 2H), 7.60 (m, 3H), 7.20 (s, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.99 (d, 1H, $J=16\text{Hz}$), 4.20 (t, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.60 (m, 4H), 2.45 (t, 2H), 2.40 (m, 4H), 1.99 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 541 (M+H) $^+$;

Пример 38-Получаване на съединение No 38 от Таблица 1

Аналогична реакция на тази, описана в пример 33, но изхождайки от 3-аминопиридин (47.3 mg, 0.50 mmol) като се получава заглавното съединение (138.9 mg, 57% добив) като бяло твърдо вещество:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 10.35 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.15 (dd, 1H), 7.99 (d, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.60 (d, 1H, $J=16\text{Hz}$), 7.40 (m, 1H), 6.80 (d, 1H, $J=16\text{Hz}$), 4.20 (t, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.60 (m, 4H), 2.45 (t, 2H), 2.40 (m, 4H), 1.99 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 541 (M+H) $^+$;

Пример 39-Получаване на съединение No 39 от Таблица 1

Аналогична реакция на тази, описана в пример 33, но изхождайки от 2-аминотолуен (53.9 mg, 0.50 mmol) като се получава заглавното съединение (239 mg, 95% добив) като бяло твърдо вещество:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 9.60 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.95 (d, 2H), 8.85 (s, 1H), 7.60 (m, 4H), 7.20 (m, 3H), 7.05 (m, 1H), 6.90 (d, 1H, $J=16\text{Hz}$), 4.20 (t, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.60 (m, 4H), 2.45 (t, 2H), 2.40 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 1.99 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 554 (M+H) $^+$;

Пример 40-Получаване на съединение No 40 от Таблица 1

Аналогична реакция на тази, описана в пример 33, но изхождайки от 1,3-диметилбутиламин (50.9 mg, 0.50 mmol) като се получава заглавното съединение (61.8 mg, 25% добив) като бяло твърдо вещество:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 9.55 (s, 1H), 8.50 (s, 1H),
7.90 (d, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.40 (d, 1H, $J=1$
6Hz), 7.20 (s, 1H), 6.50 (d, 1H, $J=16\text{Hz}$), 4.20 (t, 2H), 3.99 (s, 3H),
3.60 (m, 4H), 2.45 (t, 2H), 2.40 (m, 4H), 1.95 (m, 2H),
1.60 (m, 1H), 1.40 (m, 1H), 1.20 (m, 1H), 1.05 (d, 3H), 0.85 (d, 6H):
MS (+ve ESI): 548 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

Пример 41-Получаване на съединение No 41 от Таблица 1

Аналогична реакция на тази, описана в пример 33, но изхождайки от 2,2,2-трифлуороетиламин хидрохлорид (67.8 mg, 0.50 mmol) като се получава заглавното съединение (7.8 mg, 3% добив) като бяло твърдо вещество:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 9.59 (s, 1H), 8.65 (t, 1H),
8.50 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.50 (d, 1H, $J=1$
6Hz), 7.20 (s, 1H), 6.60 (d, 1H, $J=16\text{Hz}$), 4.20 (t, 2H), 4.05 (m, 2H),
3.99 (s, 3H), 3.60 (m, 4H), 2.45 (t, 2H), 2.40 (m, 4H), 1.99 (m, 2H):
MS (+ve ESI): 546 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

Пример 42-Получаване на съединение No 42 от Таблица 1

Аналогична реакция на тази, описана в пример 33, но изхождайки от изобутиламин (36.8 mg, 0.50 mmol) като се получава заглавното съединение (39.1 mg, 17% добив) като бяло твърдо вещество:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 9.52 (s, 1H), 8.50 (s, 1H),
7.95 (m, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.38 (d, 1H, $J=1$
6Hz), 7.20 (s, 1H), 6.60 (d, 1H, $J=16\text{Hz}$), 4.18 (t, 2H), 3.97 (s, 3H),

3.58 (m, 4H), 3.00 (t, 2H), 2.48 (t, 2H), 2.35 (m, 4H),
1.95 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 0.89 (d, 6H):

MS (+ve ESI): 520 (M+H)⁺;

Пример 43-Получаване на съединение No 43 от Таблица 1

Аналогична реакция на тази, описана в пример 33, но изхождайки от 2-метилпентиламин (50.9 mg, 0.50 mmol) като се получава заглавното съединение (33.5 mg, 13% добив) като бяло твърдо вещество:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 9.54 (s, 1H), 8.49 (s, 1H),
7.98 (t, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.39 (d, 1H),
7.19 (s, 1H), 6.59 (d, 1H), 4.18 (t, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.53-
3.61 (m, 4H), 2.39-3.16 (m, 2H), 2.45 (t, 2H), 2.32-2.41 (m, 4H),
1.87-2.02 (m, 2H), 0.95-1.68 (m, 5H), 0.85 (t, 3H), 0.84 (d, 3H):
MS (+ve ESI): 548 (M+H)⁺;

Пример 44-Получаване на съединение No 44 от Таблица 1

Аналогична реакция на тази, описана в пример 33, но изхождайки от 4-хлоро-6-метокси-7-бензилоксихиназолин (150 mg, 0.50 mmol) и етил 4-аминоцинамат (96 mg, 0.50 mmol) като се получава заглавното съединение (226 mg, 92% добив) като мръсно бяло твърдо вещество:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 11.25 (s, 1H), 8.83 (s, 1H),
8.28 (s, 1H), 7.81 (m, 4H), 7.66 (d, 1H, J=16Hz), 7.5 (d, 2H), 7.38-
7.45 (m, 4H), 6.63 (d, 1H, J=16Hz), 5.34 (s, 2H), 4.21 (q, 2H), 4.02 (s,
3H), 1.26 (t, 3H):
MS (+ve ESI): 456 (M+H)⁺;

4-хлоро-6-метокси-7-бензилоксихиназолин, използван като изходен материал, се получава както следна:

а) Смес на 2-амино-4-бензилокси-5-метоксибензиламид (10g, 0.04 mol), получен съгласно *J.Med.Chem.*1977,20,146-

149) и реагент на Gold (7.4g, 0.05 mol) в диоксан (100ml) се разбърква и нагрява под обратен хладник в продължение на 24 часа. Натриев ацетат (3.02g, 0.037 mol) и оцетна киселина (1.65ml, 0.029 mol) се добавят към реакционната смес и тя се нагрява допълнително още 3 часа. Летливите продукти се отстраняват чрез изпаряване, към остатъка се добавя вода, твърдият продукт се събира чрез филтриране, промива се с вода и се изсушава. Прекристализира се из оцетна киселина и се получава 7-бензилокси-6-метокси-3,4-дихидрохиназолин-4-он (8.7g, 84% добив) като бяло твърдо вещество.

b) Диметилформамид (0.2 ml) се прибавя на капки към разтвор на 6-метокси-7-бензилокси-3,4-дихидрохиназолин-4-он (5.00g, 17.9mmol) в тионил хлорид (100ml) и реакционната смес се нагрява под обратен хладник в продължение на 1 час. Реакционната смес се охлажда, излишният тионил хлорид се отстранява *in vacuo* и остатъкът се азеотропира с толуен (3 x 50 ml), за да се отстрани и последното количество тионил хлорид. Остатъкът се поема в дихлорометан (550 ml), разтворът се промива с наситен разтвор на вторичен натриев карбонат (100 ml) и вода (100ml) и органичната фаза се изсушава над магнезиев сулфат. Разтворителят се изпарява *in vacuo* като се получава

4-хлоро-6-метокси-7-бензилоксихиназолин (4.80g, 90% добив) като бледо кафяво жълто вещество:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 8.85 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.40 (m, 4H), 5.35 (s, 2H), 4.00 (s, 3H):

MS (+ve ESI): 301 (M+H) $^+$;

Пример 45-Получаване на съединение No 45 от Таблица 1

Аналогична реакция на тази, описана в пример 33, но изхождайки от 2-аминоиндан (66.9 mg, 0.50 mmol) като се получава заглавното съединение (189 mg, 72% добив) като бяло твърдо вещество:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 9.54 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.10-7.27 (m, 5H), 6.55 (d, 1H), 4.51-4.63 (m, 1H), 4.18 (t, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.53-3.60 (m, 4H), 3.15-3.25 (m, 2H), 2.75-2.87 (m, 2H), 2.44 (t, 2H), 2.33-2.40 (m, 4H), 1.87-2.01 (m, 2H);
MS (+ve ESI): 580 (M+H) $^+$;

Пример 46-Получаване на съединение No 46 от Таблица 1

Аналогична реакция на тази, описана в пример 33, но изхождайки от 2-тиофен етиламин (63.9 mg, 0.50 mmol) като се получава заглавното съединение (272 mg, 100% добив) като бяло твърдо вещество:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 9.55 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.18 (t, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.30-7.34 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.87-6.97 (m, 2H), 6.55 (d, 1H), 4.19 (t, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.53-3.62 (m, 4H), 3.38-3.47 (m, 2H), 3.00 (t, 2H), 2.46 (t, 2H), 2.33-2.42 (m, 4H), 1.89-2.01 (m, 2H);
MS (+ve ESI): 574 (M+H) $^+$;

Пример 47-Получаване на съединение No 47 от Таблица 1

Аналогична реакция на тази, описана в пример 33, но изхождайки от 5-метил-2-(аминометил)фуран (55.9 mg, 0.50 mmol) като се получава заглавното съединение (191 mg, 76% добив) като бяло твърдо вещество:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 9.54 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.43 (t, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.59 (d, 1H), 6.13 (d, 1H), 5.98 (d, 1H), 4.33d, 2H), 4.19 (t, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.52-3.61 (m, 4H), 2.45 (t, 2H), 2.31-2.41 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.88-2.02 (m, 2H) :

MS (+ve ESI) : 558 (M+H)⁺;

Пример 48-Получаване на съединение No 48 от Таблица 1

Аналогична реакция на тази, описана в пример 33, но изхождайки от 3-аминотетрахидротиофен-1,1'-диоксид дихидрохлорид (104.5 mg, 0.50 mmol) като се получава заглавното съединение (253 mg, 96% добив) като бяло твърдо вещество:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 9.55 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.52 (d, 1H), 4.50-4.65 (m, 1H), 4.19 (t, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.53-3.61 (m, 4H), 3.40-3.50 (m, 1H), 3.10-3.35 (m, 2H), 2.89-2.98 (m, 1H), 2.32-2.53 (m, 1H), 2.45 (t, 2H), 2.32-2.41 (m, 4H), 2.01-2.18 (m, 1H) 1.88-2.01 (m, 2H) :

MS (+ve ESI) : 582 (M+H)⁺;

Пример 49-Получаване на съединение No 49 от Таблица 1

Аналогична реакция на тази, описана в пример 33, но изхождайки от 2-(метилтио) етиламин (45.8 mg, 0.50 mmol) като се получава заглавното съединение (166.6 mg, 68% добив) като бяло твърдо вещество:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 9.56 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.89 (d, 2H, J=8Hz), 7.85 (s, 1H), 7.59 (d, 2H, J=8Hz), 7.41 (d, 1H, J=

16Hz), 7.19 (s, 1H), 6.56 (d, 1H, J=16Hz), 4.19 (t, 2H, J=7Hz), 2.32-2.41 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 1.88-2.01 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 538 (M+H)⁺;

Пример 50-Получаване на съединение No 50 от Таблица 1

Разтвор на 1.0N солна киселина в етер (0.50ml, 0.50mmol) се добавя към разтвор на 4-аминоцинамат (96mg, 0.50mmol) и 4-хлоро-6-метокси-7-(3-морфолинопропокси)хиназолин (168mg, 0.50mmol) в изопропанол (0.5 ml). Реакционната смес се нагрява при 40°C в продължение на 30 минути и след това при 83°C в продължение на 12 часа. Реакционната смес се оставя да се охлади до околна температура и твърдото вещество, което се е утаило, се събира чрез филтриране под вакуум и се промива с диетилов етер (2 x 10ml). Продуктът се изсушава като се получава заглавното съединение (248mg, 94% добив) като бяло твърдо вещество.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 11.56 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.85 (m, 4H), 7.68 (d, 1H, J=16Hz), 7.45 (s, 1H), 6.63 (d, 1H, J=16Hz), 4.30 (t, 2H), 4.20 (q, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.98 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 1.25 (t, 3H):

MS (+ve ESI): 493 (M+H)⁺;

Пример 51-Получаване на съединение No 53 от Таблица 1

4-(4-(2-карбокси)етенил)анилино-6-метокси-7-(2,2,2-трифлуороетокси)хиназолин хидрохлорид (132mg, 0.40mmol) и 2-(метилтио)етиламин (40mg, 0.44mmol) се добавят към разтвор на 4-(диметиламино)пиридин (98mg, 0.8mmol) и 1-(3-диметиламино-пропил)-3-етилкарбодиимид хидрохлорид (84mg, 0.44mmol) в диметилацетамид (5ml). Реакцията се

разбърква при околна температура в продължение на 24 часа и след това се нагрява при 70°C в продължение на 2 часа. Реакционната смес се охлажда, добавя се вода (10ml) и се оставя да престои едно денонощие. Твърдото вещество, което се е утаило, се събира чрез филтриране под вакуум и се пречиства чрез флаш хроматография върху силика гел, елуира се с 0-10% метанол в дихлорометан. Разтворителят се изпарява *in vacuo* и се получава заглавното съединение (84mg, 43% добив като мръсно бяло твърдо вещество:

HPLC/LCMS (RT): 2.18 min:

MS(+ve ESI): 493(M+H)⁺;

4-(4-(2-карбокси)етенил)анилино-6-метокси-7-(2,2,2-трифлуороетокси)хиназолин хидрохлорид, използван като изходен материал, се получава както следва:

а) Калиев карбонат (62.2g, 450mmol) се добавя към разтвор на етилов ванилат (58.9g, 300mmol) в диметилформамид (400ml) и реакционната смес се нагрява до 120°C. 2,2,2-трифлуороетил метансулфонат (63.4g, 360mmol) се добавя в продължение на повече от 15 минути и реакционната смес се нагрява при 120°C в продължение на 15 часа. Реакцията се охлажда до околна температура, диетилов етер (400ml) се добавя и реакционната смес се филтрира. Филтратът се изпарява *in vacuo* и остатъкът се поема в смес на диетилов етер (375ml) и изохексан (375ml). Органичният слой се концентрира *in vacuo* до общ обем от 250ml и твърдото вещество, което е изкристализирало, се събира чрез филтриране под вакуум. Твърдото вещество се изсушава *in vacuo* и се получава 4-

(2,2,2-трифлуороетокси)-3-метоксибензоат (42g, 52% добив) като бяло кристално твърдо вещество:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 7.57 (dd, 1H, $J=2.8\text{Hz}$), 7.49 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$), 7.18 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 5.81 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$), 5.29 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$), 3.82 (s, 3H), 1.30 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$):

MS (+ve ESI): 279 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

b) Концентрирана солна киселина (64ml) и концентрирана азотна киселина (10.0ml, 0.152mol) непрекъснато се добавят в продължение на повече от 1 час, към двуфазна система, съдържаща разбъркан разтвор на етил 4-(2,2,2-трифлуороетокси)-3-метоксибензоат (35.3g, 0.127mol) в дихлорометан (340ml), оцетна киселина (173ml) и вода (40ml) при 5 $^{\circ}\text{C}$. Реакцията се оставя да се затопли до околна температура в продължение на 60 часа (при енергично механично разбъркване), водната фаза се отделя, а органичната фаза се промива с вода (6 x 250ml). Органичната фаза се концентрира до общ обем ~200ml, добавя се изохексан (150ml) и твърдото вещество, което се е утаило, се събира чрез филтриране под вакуум. Твърдото вещество се изсушава *in vacuo* и се получава етил 3-метокси-4-(2,2,2-трифлуороетокси)-6-нитробензоат (21.7g, 52%) като жълто твърдо вещество. Матерните разтвори съдържат смес на продукта (28%) и изходния материал (72%), който се регенерира в последната реакция:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 7.80 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 4.90 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$), 4.20-4.35 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 1.32 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$):

MS (+ve ESI): 324 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

с) Суспензия на етил 3-метокси-4-(2,2,2-трифлуороетокси)-6-нитробензоат (24.0g, 74.3mmol) и 10% паладий върху въглен (3.0g) в смес на етанол (100ml) и етилов ацетат (750ml) се разбърква под атмосфера от водород в продължение на 18 часа. Катализаторът се отстранява чрез филтриране, последвано от изпаряване на разтворителя *in vacuo*, след което се получава етил 3-метокси-4-(2,2,2-трифлуороетокси)-6-аминобензоат (20.2g, 93% добив) като бледо кафяво твърдо вещество:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6):

7.20 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.40 (s, 2H), 5.70 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$), 4.20 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$), 3.65 (s, 3H), 1.32 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$):

MS (-ve ESI): 292 (M-H) $^-$;

MS (+ve ESI): 294 (M+H) $^+$;

d) Смес на етил 2-амино-4-(2,2,2-трифлуороетокси)-5-метоксибензоат (20.2g, 69.1) и формаид (50ml) се нагрява при 175 $^{\circ}\text{C}$ в продължение на 6 часа. Сместа се оставя да се охлади до стайна температура, етанол (150ml) се добавя и реакцията се оставя да престои в продължение на 18 часа. Твърдото вещество, което се е утаило, се събира, последвано от промиване с етанол (2 x 50ml) и изсушаване *in vacuo* като се получава 6-метокси-7-(2,2,2-трифлуороетокси)-3,4-дихидрохиназолин-4-он (15.8g, 84% добив като бледо кафяво кристално твърдо вещество:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6):

12.10 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.40 (s, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.90 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$), 3.90 (s, 3H):

MS (-ve ESI): 273 (M-H) $^-$;

MS (+ve ESI): 275 (M+H) $^+$;

е) Диметилформаид (0.1ml) се добавя на капки към разтвор на 6-метокси-7-(2,2,2-трифлуороетокси)-3,4-дихидрохиназолин-4-он (15.8g, 57.7mmol) в тионил хлорид (200ml) и реакцията се нагрява под обратен хладник в продължение на 6 часа. Реакционната смес се охлажда, излишният тионил хлорид се отстранява *in vacuo* и остатъкът се азеотропира с толуен (2 x 50ml), за да се отстрани и последното количество тионил хлорид. Остатъкът се поема в дихлорометан (550ml), разтворът се промива с наситен воден разтвор на натриев вторичен карбонат (2 x 250ml) и органичната фаза се изсушава върху магнезиев сулфат. Разтворителят се изпарява *in vacuo* и се получава 4-хлоро-6-метокси-7-(2,2,2-трифлуороетокси)хиназолин (16.3g, 97% добив) като кремаво твърдо вещество:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6):

8.95 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.25 (s, 2H), 5.05 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$), 4.00 (s, 3H):

MS (+ve ESI): 293, 295 ($M+H$) $^+$;

f) Аналогична реакция на тази, описана в пример 3с, но изхождайки от 4-хлоро-6-метокси-7-(2,2,2-трифлуороетокси)хиназолин (4.50g, 15.4mmol) и хидрохлорид на 4-аминоканелена киселина (3.07g, 15.4mmol) като се получава хидрохлорид на 4-(4-(2-карбокси)етенил)анилино-6-метокси-7-(2,2,2-трифлуороетокси)хиназолин (5.17g, 74% добив) като бяло твърдо вещество:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 11.42 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.75-7.85 (m, 4H), 7.60 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.55 (d, 1H), 5.00-5.15 (m, 2H), 4.05 (s, 3H):

MS (+ve ESI): 293, 295 ($M+H$) $^+$;

MS (-ve ESI): 293, 295 (M-H)⁻;

Пример 52-Получаване на съединение No 52 от Таблица 1

Аналогична реакция на тази, описана в пример 51, но изхождайки от циклопентиламини (37mg, 0.44mmol) като се получава заглавното съединение (39mg, 20% добив) като мръсно бяло твърдо вещество:

HPLC/LCMS (RT): 2.32 min:

MS (+ve ESI): 487 (M+H)⁺;

Пример 53-Получаване на съединение No 53 от Таблица 1

Аналогична реакция на тази, описана в пример 51, но изхождайки от циклохексиламин (44mg, 0.44mmol) като се получава заглавното съединение (90mg, 45% добив) като мръсно бяло твърдо вещество:

HPLC/LCMS (RT): 2.45 min:

MS (+ve ESI): 501 (M+H)⁺;

Пример 54-Получаване на съединение No 54 от Таблица 1

Аналогична реакция на тази, описана в пример 51, но изхождайки от аминометилциклохексан (50mg, 0.44mmol) като се получава заглавното съединение (137mg, 67% добив) като мръсно бяло твърдо вещество:

HPLC/LCMS (RT): 2.62 min:

MS (+ve ESI): 515 (M+H)⁺;

Пример 55-Получаване на съединение No 55 от Таблица 1

Аналогична реакция на тази, описана в пример 51, но изхождайки от 5-амино-2-хлоропиридин (56mg, 0.44mmol) като се получава заглавното съединение (40mg, 19% добив) като мръсно бяло твърдо вещество:

HPLC/LCMS (RT): 2.47 min:

MS (+ve ESI): 530 (M+H)⁺;

Пример 56-Получаване на съединение No 56 от Таблица 1

Аналогична реакция на тази, описана в пример 51, но изхождайки от фурфуриламин (43mg, 0.44mmol) като се получава заглавното съединение (43mg, 22% добив) като мръсно бяло твърдо вещество:

HPLC/LCMS (RT): 2.31 min:

MS(+ve ESI): 499(M+H)⁺;

Пример 57-Получаване на съединение No 57 от Таблица 1

Аналогична реакция на тази, описана в пример 51, но изхождайки от тетраhydroфурфуриламин (44mg, 0.44mmol) като се получава заглавното съединение (138mg, 69% добив) като мръсно бяло твърдо вещество:

HPLC/LCMS (RT): 2.11 min:

MS(+ve ESI): 503(M+H)⁺;

Пример 58-Получаване на съединение No 58 от Таблица 1

Аналогична реакция на тази, описана в пример 51, но изхождайки от 3-аминопиридин (41mg, 0.44mmol) като се получава заглавното съединение (172mg, 87% добив) като мръсно бяло твърдо вещество:

HPLC/LCMS (RT): 1.87 min:

MS(+ve ESI): 496(M+H)⁺;

Пример 59-Получаване на съединение No 59 от Таблица 1

Аналогична реакция на тази, описана в пример 51, но изхождайки от орто-толуидин (47mg, 0.44mmol) като се получава заглавното съединение (188mg, 93% добив) като мръсно бяло твърдо вещество:

HPLC/LCMS (RT): 2.61 min:

MS(+ve ESI): 509(M+H)⁺;

Пример 60-Получаване на съединение No 60 от Таблица 1

Аналогична реакция на тази, описана в пример 51, но изхождайки от 2,2,2-трифлуороетиламин (44mg, 0.44mmol) като се получава заглавното съединение (181mg, 91% добив) като мръсно бяло твърдо вещество:

HPLC/LCMS (RT): 2.61 min:

MS(+ve ESI): 501(M+H)⁺;

Пример 61-Получаване на съединение No 61 от Таблица 1

Аналогична реакция на тази, описана в пример 51, но изхождайки от 3-амино-1,2-пропандиол (40mg, 0.44mmol) като се получава заглавното съединение (171mg, 87% добив) като мръсно бяло твърдо вещество:

HPLC/LCMS (RT): 2.61 min:

MS(+ve ESI): 493(M+H)⁺;

Пример 62-Получаване на съединение No 62 от Таблица 1

Аналогична реакция на тази, описана в пример 51, но изхождайки от 2-метил-1-амиламин (44mg, 0.44mmol) като се получава заглавното съединение (83mg, 41% добив) като мръсно бяло твърдо вещество:

HPLC/LCMS (RT): 2.61 min:

MS(+ve ESI): 503(M+H)⁺;

Пример 63-Получаване на съединение No 63 от Таблица 1

Аналогична реакция на тази, описана в пример 51, но изхождайки от 3-метилциклохексиламин (50mg, 0.44mmol) като се получава заглавното съединение (128mg, 62% добив) като мръсно бяло твърдо вещество:

HPLC/LCMS (RT): 2.66 min:

MS(+ve ESI): 515(M+H)⁺;

Пример 64-Получаване на съединение No 64 от Таблица 1

Аналогична реакция на тази, описана в пример 51, но изхождайки от 2-аминоиндан (59mg, 0.44mmol) като се получава заглавното съединение (104mg, 49% добив) като мръсно бяло твърдо вещество:

HPLC/LCMS (RT): 2.56 min:

MS(+ve ESI): 535(M+H)⁺;

Пример 65-Получаване на съединение No 65 от Таблица 1

Аналогична реакция на тази, описана в пример 51, но изхождайки от 2-тиофен етиламин (56mg, 0.44mmol) като се получава заглавното съединение (113mg, 54% добив) като мръсно бяло твърдо вещество:

HPLC/LCMS (RT): 2.44 min:

MS(+ve ESI): 529(M+H)⁺;

Пример 66-Получаване на съединение No 66 от Таблица 1

Аналогична реакция на тази, описана в пример 51, но изхождайки от 3-аминотетрахидротиофен-1,1'-диоксид (59mg, 0.44mmol) като се получава заглавното съединение (162mg, 76% добив) като мръсно бяло твърдо вещество:

HPLC/LCMS (RT): 2.09 min:

MS(+ve ESI): 537(M+H)⁺;

Пример 67-Получаване на съединение No 67 от Таблица 1

Аналогична реакция на тази, описана в пример 51, но изхождайки от бензиламин (47mg, 0.44mmol) като се получава заглавното съединение (137mg, 67% добив) като мръсно бяло твърдо вещество:

¹H-NMR(DMSOd₆): 9.65(s, 1H), 8.55(t, 1H, J=7Hz),

8.50(t, 1H, J=7Hz), 7.95(m, 2H), 7.90(s, 1H), 7.68(d, 1H, J=16Hz),

7.45(s, 1H), 7.40(s, 1H), 7.22-

7.35 (m, 5H), 6.63 (d, 1H, $J=7\text{Hz}$), 4.95 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$), 4.40 (d, 2H, $J=7\text{Hz}$), 3.99 (s, 3H):

MS (+ve ESI): 509 ($M+H$)⁺;

Пример 68-Получаване на съединение No 68 от Таблица 1

Аналогична реакция на тази, описана в пример 3с, но изхождайки от 4-хлоро-6,7-диметоксихиназолин (30mg, 0.13mmol) и *цис*-етил 4-аминоцинамат (50mg, 0.26mmol) и използвайки етанол като разтворител като се получава заглавното съединение (36mg, 65% добив) като жълто твърдо вещество:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 11.35 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.71-7.83 (m, 4H), 7.35 (s, 1H), 7.03 (d, 1H, $J=12.6\text{Hz}$), 6.01 (d, 1H, $J=12.6\text{Hz}$), 4.15 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$), 4.05 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 1.20 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$):

MS (+ve ESI): 380 ($M+H$)⁺;

цис-етил 4-аминоцинамат, използван като изходен материал, се получава както следва:

а) Паладиев (II) бис (трифенилфосфин) дихлорид (140mg, 0.20mmol), меден (I) йодид (76mg, 0.40mmol) и калиев карбонат (2.8g, 20mmol) се добавят към разтвор на 4-йодонитробензен (2.49g, 10.0mmol) и етил пропионат (3.92g, 40mmol) в тетраhydroфуран (30ml) и реакцията се нагрява под обратен хладник в продължение на 16 часа под инертна атмосфера. Реакционната смес се охлажда до околна температура, излива се върху вода (150ml), разрежда се с етилов ацетат (75ml) и се филтрира през целит. Органичният слой се отделя, водният се екстрахира с етилов ацетат (2 x 100ml) и събраните органични слоеве се изсушават върху магнезиев сулфат преди да се изпари

разтворителя *in vacuo*. Пречиства се чрез флаш хроматография върху силика гел, елуира се с 25% етилов ацетат в циклохексан и се получава етил 2-(4-нитрофенил)пропионат (1.55g, 71% добив) като жълто твърдо вещество:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 8.25–8.30 (m, 2H), 7.90–7.95 (m, 2H), 4.25 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$), 1.25 (t, 3H):

MS (+ve ESI): 219 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

b) Желен прах (276mg, 5.0mmol) и амониев хлорид (266mg, 5.0mmol) се добавят към разтвор на етил 2-(4-нитрофенил)пропионат (110mg, 0.50mmol) в смес на вода (5ml) и етанол (5ml) и реакционната смес се нагрява под обратен хладник в продължение на 5 часа под инертна атмосфера. Реакционната смес се филтрира през целит, филтратът се концентрира *in vacuo* и остатъкът се разпределя между вода и етилов ацетат. Органичният слой се отделя и се изсушава над магнезиев сулфат. Пречиства се чрез флаш хроматография върху силика гел, елуира се с 33% етилов ацетат в изохексан като се получава цис етил 4-аминоцинамат (50g, 53% добив) като кафяво масло:

MS (-ve ESI); 190 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$;

MS (+ve ESI); 192 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

Биологични данни

Съединенията от това изобретение инхибират активността на серин/треонин киназа на aurora2 киназа и така инхибират цикъла на клетката и клетъчната пролиферация. Тези свойства могат да бъдат оценени, използвайки една или повече от процедурите, описани по-долу:

(a) Изпитване in vivo инхибиране киназата на aurora2

Този опит определя способността на изпитвано съединение да инхибира активността на серин/треонин киназа. ДНК, кодираща aurora2 може да бъде получена чрез обща генна синтеза или чрез клониране. След това тази ДНК може да бъде експресирана в подходяща експресионна система, за да се получи полипептид с активност на серин/треонин киназа. В случая на aurora2 кодиращата последователност се изолира от cДНК чрез реакция на полипептидната верига и се клонира в BamH1 и Not1 рестрикционните ендонуклеазни сайтове на бакуловирския експресионен вектор pFastBac HTc (GibcoBRL/Life технологии). Праймерът 5'PCR съдържа познавателна последователност за рестрикционната ендонуклеаза BamH1 5' към кодиращата последователност на aurora2. Това дава възможност да се вмъкне генът на aurora2 в рамка с 6 хистидинови остатъци, областта на спейсъра и сайт на rTEV протеазно разкъсване, кодирано чрез вектора pFastBac HTc. Праймерът 3'PCR замества стоп кодона на aurora2 с допълнителна кодираща последователност, последвано от стоп кодон и познавателна последователност за рестрикционната ендонуклеаза Not1. Тази допълнителна кодираща последователност (5'TAC CCA TAC GAT GTT CCA GAT TAC GCT TCT TAA 3') кодира за полипептидната последователност YPYDVDPYAS. Тази последователност, извлечена от грипен хемаглутинов протеин, често се използва като tag епитопна последователност, която може да бъде идентифицирана, използвайки специфични моноклонални антитела. Следователно, рекомбинантният

pFastBac вектор, кориран за N-терминален 6 his маркиран, C терминален грипен хемаглутинов епитопен маркиран aurora2 протеин. Подробности за методите за групата на рекомбинантните ДНК молекули могат да бъдат намерени в стандартни текстове, например Sambrook et al. 1989, Molecular Cloning- A laboratory Manual, 2nd Edition, Cold Harbor Laboratory press and Ausubel et al. 1999, Current Protocol in Molecular Biology, John Wiley and Sons Inc.

Получаването на рекомбинантен вирус може да се осъществи, изпълнявайки следния протокол на производителя от GibcoBRL. Накратко, векторът pFastBac-1, носещ генът на aurora2 се трансформира в E.coli DH10Bac клетки, съдържащи генома бакуловирус (bacmid DNA) и през транспозиция в клетките, област на pFastBac вектора, съдържащ устойчив на гентамицин ген и гена на aurora2, включващ промотора на бакуловирус полихедрин директно се транспортира в bacmid ДНК. Чрез избиране от гентамицин, канамицин, тетрациклин и X-гал, получените бели колонии ще съдържат рекомбинантен bacmid DNK, кодиращ aurora2. Bacmid DNK се екстрахира от култура от няколко BH10Bac бели колонии и трансфектирани в Spodoptera frugiperda Sf21 клетки отгледани в TC100 среда (GibcoBRL), съдържаща 100% серум, използвайки реагент CellFECTIN (GibcoBRL), следвайки инструкциите на производителя. Вирусни частици се получават чрез събиране на среда на клетъчна култура 72 часа след трансфекция. 0.5 mls от средата се използват да инфектират 100ml суспензионна култура на Sf21s, съдържаща 1×10^7 клетки/ml. Средата на клетъчната култура се получава 48 часа след заразяване и се определя

вирусния титър, използвайки методика за анализиране на стандартна плака. Вирусни материали се използват да инфектират Sf9 и "High 5" клетки при множествоно инфектиране (MOI) на 3, за да се установи експресия на рекомбинантен *aurora2* протеин.

За голямо мащабна експресия на *aurora2* киназна активност, Sf21 инсектни клетки се отглеждат при 28°C TC100 среда, допълнена с 10% серум от телешки зародиш (Viralex) и 0.2% F68 Pluronic (Sigma) върху ролкова инсталация Wheaton при 3 оборота за минута. Когато клетъчната плътност достигне 1.2×10^6 клетки ml^{-1} , то те се заразяват с плака-чист *aurora2* рекомбинантен вирус при множествоно заразяване на 1 и събрани 48 часа по-късно. Всички последващи етапи на пречистване се провеждат при 4°C. Замразени инсектни клетъчни пелети, съдържащи общо 2.0×10^8 клетки се размразяват и разреждат с лизис буфер (25mM HEPES (N-[-хидроксиетил]пиперазин-N'-[2-етансулфонова киселина]) pH7.4 при 4°C, 100mM KCl, 25mM NaF Na_3VO_4 , 1mM PMSF (фенилметилсулфонил флуорид), 2mM 2-меркаптоетанол, 2mM имидазол, 1µg/ml апротинин, 1µg/ml пепстатин, 1µg/ml левпептин), използвайки 1.0 ml за 3×10^7 клетки. Лизиране се достига, използвайки хомогенизатор, при което лизатът се центруфугира при 41,000g за 35 минути. Аспириран супернатант се изсмуква на хроматографска колона с диаметър 5 mm, съдържаща 500 µl NiNTA (нитро-три-оцетна киселина) агароза (Qiagenq продукт № 30250), който се уравновесява в лизис буфера. Ниво на основна линия на UV абсорбция за елуента се

достига след промиване на колоната с 12 ml лизисен буфер, последвано от 7 ml промивен буфер (25 mM HEPES pH 7.4 при 4°C, 100 mM KCl, 400 ml имидазол, 2 mM 2-меркаптоетанол). Фракцията на елуиране (2.5 ml), съответстваща на пика в UV абсорбция, се събира. Фракцията на елуиране, съдържаща активна aurora2 киназа, се диализира напълно спрямо диализния буфер (25 mM HEPES pH 7.4 при 4°C, 45% глицерол (v/v), 100 mM KCl, 0.25%, Nonidet P40 (v/v), 1 mM дитиотреитол.

Всяка нова порция на aurora2 ензим се титрува в анализа чрез разреждане с ензимен разредител (25 mM Tris-HCl pH 7.5, 12.5 mM KCl, 0.6 mM DTT). За типична порция, основният ензим се разрежда 1 в 666 с ензимен разредител & 20 µl разреден ензим се използва за всяка анализна ямка. Изпитваните съединения (при 10 mM в диметилсулфоксид (DMSO)) се разреждат с вода & 10 µl от разреденото съединение се пренася към ямките в блюдата за провеждане на анализа. "Общи" & "празни" контролни ямки съдържат 2.5% DMSO вместо съединение. Двадесет микролитра прясно разреден ензим се добавя към всички ямки. Двадесет микролитра от реакционната смес 25 mM Tris-HCl, 78.4 mM KCl, 2.5 mM NaF, 0.6 mM дитиотреитол, 6.5 mM MnCl₂, 6.25 mM ATP, 7,5 µM пептиден субстрат [биотин-LRRWSLGLRRWSLGLRRWSLGLRRWSLG]), съдържаща 0.2 µCi [$\gamma^{33}\text{P}$]ATP (Amersham Pharmacia, специфична активност $\geq 2500 \text{ Ci/mmol}$) след това се прибавя към всички изпитвани ямки, за да започне реакцията. Блюдата се инкубират при стайна температура в продължение на 60 минути. Към всички

ямки се прибавя 100µl 20% v/v ортофосфорна киселина, за да спре реакцията. Пептидният субстрат се поглъща върху положително заредена нитроцелулоза P30 филтърмат (Whatman), използвайки 96-ямково блюдо (TomTek) & и след това се анализира за въвеждане на ^{33}P с Beta броячно устройство. "Празни" (без ензим) и "обща" (без съединение) контролни стойности се използват, за да се определи областта на разреждане на изпитваното съединение, което дава 50% инхибиране на ензимната активност.

При това изпитване съединение № 18 дава 50% инхибиране на ензимната активност при концентрация 0.117µM.

(b) Анализиране на клетъчната пролиферация in vitro

Тези и други анализи могат да бъдат използвани за определяне на способността на изпитваното съединение да инхибира нарастването на адхерентни клетъчни линии при млекопитаещи, например линия на тумор при човек MCF7.

Опит 1

MCF-7 (ATCC-HTB-22) или други слепнали клетки обикновено се зараждат при 1×10^3 клетки за ямка (изключвайки периферните ямки) в DMEM (Sigma Aldrich) без фенолово червено, плюс 10% серум на телешки зародиш, 1% L-глутамин и 1% пеницилин/стрептомицин в 96 ямка тъканна култура третирани чисти блюда (Costar). Следващият ден (ден 1) средата се отстранява от необработено контролно блюдо и блюдото се съхранява при -80°C . Останалите блюда се дозират със съединение разрежено от 10mM суровина в

DMSO, използвайки DMEM (без фенолово червено, 10% FCS, 10% L-глутамин, 1% пеницилин/стрептомицин). Не обработените контролни ямки се включват на всяко блюдо. След 3 дена в присъствието/отсъствието на съединение (ден 4) следата се отстранява и блюдата се съхраняват при -80°C . Двадесет и четири часа по-късно блюдата се размръзват при стайна температура и се определя клетъчната плътност, използвайки CyQUANT комплект за анализиране на клетъчната пролиферация (с-7026/с-7027 Molecular Probes Inc.), съгласно упътванията на производителя. Накратко, $200\mu\text{l}$ от клетъчен лизис/багрилна смес ($10\mu\text{l}$ от 20X клетъчен лизисен буфер В, $190\mu\text{l}$ стерилизирана вода, $0.25\mu\text{l}$ CYQUANT GR багрило) се добавя към всяка ямка и блюдата се инкубират при стайна температура в продължение на 5 минути на тъмно. След това се измерва флуоресценцията на ямките, използвайки флуоросцентно микроплоскостно отчитащо устройство (прираст 70, 2 отчитания за ямка, 1 цикъл с възбуждане 485nm и емисия 530nm , използвайки CytoFluor плоскостно отчитащо устройство (PerSeptive Biosystems Inc.)), Стойностите от ден 1 и ден 4 (необработено съединение) заедно със стойностите от необработените клетки се използват да се определи областта на разреждане на изпитваното съединение, което дава 50% инхибиране на пролиферацията. Съединение 18 от Таблица 1 е ефективно при това изпитване при $6.38\mu\text{M}$.

Тези стойности могат също да бъдат използвани за изчисляване на областта на разреждане на изпитваното

съединение, при която клетъчната плътност спада под контролната стойност на ден 1. Това показва цитотоксичността на съединението.

Опит 2

Този опит определя способността на изпитваното съединение да инхибира въвеждането на тимидиновия аналог, 5`-бромо-2`-деокси-уридин (BrdU) в клетъчна ДНК. MCF-7 или други слепнали клетки обикновено се посяват при 0.8×10^4 клетки за ямка в DMEM (Sigma Aldrich) без фенолово червено, плюс 10% серум на телешки зародиш, 1% L-глутамин и 1% пеницилин/стрептомицин (50µl/ямка) в 96 ямка тъканна култура обработена 96 ямка блюда (Costar) и цяла нощ се оставя да се адхерира. През следващия ден клетките се дозират със съединение (разредено от 10mM суровина в DMSO, използвайки DMEM (без фенолово червено, 10% FCS, 1% L-глутамин, 1% пеницилин/стрептомицин). Необработени контролни ямки и ямки, съдържащи съединение, за което е известно, че дава 100% инхибиране на BrdU, се включват на всяко блюдо. След 48 часа в присъствието/отсъствието на изпитваното съединение способността на клетките да въвеждат BrdU над 2 часа маркиран период се определя, използвайки съоръжение Boehringer (Roche) Cell Proliferation BrdU ELISA (cat.No.1 647 229), съгласно указанията на производителя. Накратко, 15µl BrdU белязан реагент (разреден 1:100 в среда-DMEM без фенолово червено, 10%FCS, 1% L-глутамин, 1% пеницилин/стрептомицин) се добавя към всяка ямка и блюдото се връща към увлажнен (+5%CO₂) 37°C инкубатор в продължение на 2 часа. След 2

часа белязаният реагент се отстранява чрез декантиране и почукване на блюдото върху попивателна. FixDenat разтвор (50µl за ямка) се добавя и блюдата се инкубират при стайна температура в продължение на 45 минути като се клатят. FixDenat разтворът се отстранява чрез декантиране и обърнатото блюдо се почуква върху попивателна. След това блюдото се измива веднъж с фосфатна буферирана луга (PBS) и 100µl/ямка от Anti-BrdU-POD разтвор на антитяло (разреден 1:100 в разреден буфер на антитяло) се добавя. След това блюдото се инкубира при стайна температура като се разклаща в продължение на 90 минути. Несвързано Anti-BrdU-POD антитяло се отстранява чрез декантиране и промиване на блюдото 5 пъти с PBS преди изсушаване. Разтвор на ТМВ субстрат се добавя (100µl/ямка) и се инкубира приблизително 10 минути при стайна температура като се разклаща до появяване промяна на цвета. След това се определя оптическата плътност на ямките при 690nm дължина на вълната, използвайки Titertek Multiscan отчитащо устройство. Стойностите от обработено съединение, необработеното и 100% инхибирани контроли се използват, за да се определи областта на разреждане на изпитваното съединение, което дава 50% инхибиране на BrdU въвеждане. Съединение 18 от Таблица 1 е ефективно при това изпитване при 2.47µM.

(с) Анализ на клетка-цикъл in vitro

Този анализ определя способността на изпитваното съединение да спре клетки в специфични фази от цикъла на клетката. В този опит могат да бъдат използвани различни

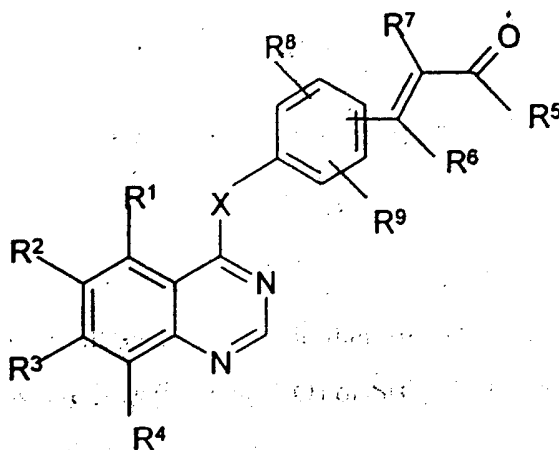
клетъчни линии на млекопитаещи и MCF-7 клетки се включват тук като пример. MCF-7 клетки се отглеждат при 3×10^5 клетки за T25 колба (Costar) в 5 ml DMEM (без фенолово червено 10% FCS, 1% L-глутамин 1% пеницилин/стрептомицин). След това колбите се инкубират през цялата нощ в овлажнен 37°C инкубатор с 5% CO_2 . На следващия ден 1ml от DMEM (без фенолово червено 10% FCS, 1% L-глутамин 1% пеницилин/стрептомицин), носещ подходяща концентрация от изпитваното съединение, разтворено в DMSO, се добавя към колбата. Съединение без контролни обработки също се включва (0.5% DMSO). След това клетките се инкубират за определено време (обикновено 24 часа) със съединение. След този период от време средата се аспирира от клетките и те се измиват с 5ml предварително затоплен (37°C) стерилен PBSA, след това се отстраняват от колбата посредством краткотрайно инкубиране с трипсин и последвано от ресуспендиране в 10ml 1% волски серумен албумин (BSA, Sigma-Aldrich Co) в стерилна PBSA. След това пробите се центрифугират при 2200 rpm в продължение на 10 минути. Супернатантът се аспирира и клетъчната пелета повторно се суспендира в 20 μl 0.1% (w/v) трис натриев цитрат, 0.0564% (w/v) натриев хлорид, 0.03% (v/v) Nonidet NP40, [pH 7.6]. Пропридиев йодид (Sigma Aldrich Co.) се добавя към 40 $\mu\text{g}/\text{ml}$ и RNAase A (Sigma Aldrich Co) към 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$. След това клетките се инкубират при 37°C в продължение на 30 минути. Пробите се центрифугират при 2200 rpm в продължение на 10 минути, супернатантът се отстранява, а оставащата пелета (ядро) повторно се

суспендира в 200 μ l стерилна PBSA. След това всяка проба се инжектира 10 пъти, използвайки игла с размер 21. След това пробите се пренасят към LPS тръби и съдържатието на ДНК за клетка се анализира посредством Fluorescence activated cell sorting (FACS), използвайки FACScan flow citometer (Becton Dickinson). Обикновено 25000 събития се отчитат и записват, използвайки CellQuest v1.1 software (Verity Software). Разпределение на клетъчния цикъл на населението се изчислява използвайки Modfit software (Verity Software) и се изразява като процентно съотношение на клетки в G0/G1, S и G2/M фази на клетъчния цикъл. Обработвайки MCF7 клетки с 12.76 μ M съединение 18 в Таблица 1 в продължение на 24 часа се получават следните изменения в разпределение на цикъла на клетката:

Обработните	% Клетки в G1	% Клетки в S	% Клетки в G2/M
DMSO (контрол)	65.58	22	9.81
12.76 μ M съединение 18	30.96	19.42	49.62

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Съединение с формула (I)



или негова сол, амид или пролекарство,
където X е O или S, S(O) или S(O)₂, или NR¹⁰, където R¹⁰ е водород, или C₁₋₆алкил;
R⁵ е група OR¹¹, NR¹²R¹³, или SR¹¹, където R¹¹, R¹² и R¹³ са независимо избрани от евентуално заместени хидрокарбилни, или евентуално заместена хетероциклени групи, и R¹² и R¹³ могат допълнително да образуват заедно с азотния атом, към който те са прикрепени, евентуално заместен ароматен или неароматен хетероциклен пръстен, който може допълнително да съдържа хетероатоми, R⁶ и R⁷ са независимо избрани от водород или хидрокарбил;
R⁸ и R⁹ са независимо избрани от водород, хало, C₁₋₄алкил, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алкоксиметил, ди(C₁₋₄алкокси)метил, C₁₋₄алканоил, трифлуорометил, циано, amino, C₂₋₅алкенил, C₂₋₅алкинил, фенилова група, бензилова група или 5-6-членна хетероциклена

група с 1-3 хетероатома, избрани независимо от O, S и N, която хетероциклена група може да бъде ароматна или неароматна и може да бъде наситена (свързана чрез въглеродния или азотен атом на пръстена) или ненаситена (свързана посредством въглеродния атом на пръстена) и която фенилова, безилова или хетероциклена група може да носи на един или повече въглеродни атома на пръстена до 5 заместители, избрани от хидрокси, халогено, C₁₋₃алкил, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃алканоилокси, трифлуорометил, циано, amino, нитро, C₂₋₄алканоил, C₁₋₄алканоиламино, C₁₋₄алкоксикарбонил, C₁₋₄алкилсулфанил, C₁₋₄алкилсулфинил, C₁₋₄алкилсулфонил, карбамоил, N-C₁₋₄алкилкарбамоил, N,N-ди (C₁₋₄алкил) карбамоил, аминосулфонил, N-C₁₋₄алкиламиносулфонил, N,N-ди (C₁₋₄алкил) аминосулфонил, C₁₋₄алкилсулфониламино и наситена хетероциклена група избрана от морфолино, тиоморфолино, пиролидинил, пиперазинил, пиперидинил имидазолидинил и пиразолидинил, която наситена хетероциклена група може да носи 1 или 2 заместители, избрани от оксо, хидрокси, C₁₋₃алкил, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃алканоилокси, трифлуорометил, циано, amino, нитро и C₁₋₄алкоксикарбонил,

и

R¹, R², R³, R⁴ са независимо избрани от халогено, циано, нитро, C₁₋₃алкилсулфанил, -N(OH)R¹⁴ (където R¹⁴ е водород или C₁₋₃алкил) или R¹⁶X¹- (където X¹ означава директна връзка, -O-, -CH₂-, -OC(O)-, -C(O)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR¹⁷C(O)-, -C(O)NR¹⁸-,

$-\text{SO}_2\text{NR}^{19}-$, $-\text{NR}^{20}\text{SO}_2-$, или NR^{21} (където R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} и R^{21} поотделно независимо означава водород, C_{1-3} алкил или C_{1-3} алкокси C_{2-5} алкил и R^{16} е водород, евентуално заместен хидрокарбил, евентуално заместен хетероциклил или евентуално заместен алкокси.

2. Съединение, съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че най-малко една група $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4$ е група R^{16}X^1- и R^{16} е водород, евентуално заместена хидрокарбилна група, избрана от алкил, алкенил, алкинил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкенил или циклоалкинил или техни комбинации, или евентуално заместена хетероциклилна група с от 4 до 20 атома на пръстена, най-малко един, от които е хетероатом, като кислород, сяра или азот и където евентуалните заместители съдържат най-малко една функционална група, избрана от нитро, циано хало, оксо, $=\text{CR}^{78}\text{R}^{79}$, $\text{C}(\text{O})_x\text{R}^{77}$, OR^{77} , $\text{S}(\text{O})_y\text{R}^{77}$, $\text{NR}^{78}\text{R}^{79}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{78}\text{R}^{79}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{78}\text{R}^{79}$, $=\text{NOR}^{77}$, $-\text{NR}^{77}\text{C}(\text{O})_x\text{R}^{78}$, $-\text{NR}^{77}\text{CONR}^{78}\text{R}^{79}$, $-\text{N}=\text{CR}^{78}\text{R}^{79}$, $\text{S}(\text{O})_y\text{NR}^{78}\text{R}^{79}$, или $-\text{NR}^{77}\text{S}(\text{O})_y\text{R}^{78}$, където R^{77} , R^{78} и R^{79} са независимо избрани от водород, евентуално заместен хидрокарбил, евентуално заместен хетероциклил, или евентуално заместен алкокси, или R^{78} и R^{79} заедно образуват евентуално заместен пръстен, който евентуално съдържа допълнително хетероатоми, където x е цяло число 1 или 2, y е 0 или цяло число 1-3.
3. Съединение, съгласно претенция 2, характеризиращо се с това, че хидрокарбилна, хетероциклилна или

алкокси групи R^{77} , R^{78} и R^{79} също както пръстени образувани посредством R^{78} и R^{79} са евентуално заместени с хало, перхалоалкил, меркапто, алкилтио,

хидроксиди, карбоксиди, алкоксиди, хетероарил, хетероарилокси, ициклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил,

алкенилокси,

алкинилокси, алкоксиалкокси, арилокси, (където

арилната група може да бъде заместена от хало, нитро или хидроксиди), циано, нитро, amino, моно- или ди-алкил amino, оксимино или $S(O)_y R^{90}$, където y е дефинирана както в претенция 2 и R^{90} е алкил.

4. Съединение, съгласно всяка една от предшестващите претенции, характеризиращо се с това, че най-малко една група R^1 , R^2 , R^3 , R^4 е група $R^{16}X^1-$ и R^{16} е водород или алкилова група, евентуално заместена с една или повече групи избрани от функционални групи дефинирани както в претенция 2 или претенция 3,

или

алкенил, алкинил, арил, хетероциклил, циклоалкил, цикло-алкенил, или циклоалкинил, всяка от която може да бъде заместена с функционална група, дефинирана както в претенция 2 или претенция 3 и където които и да е арилови, хетероциклилни, циклоалкилни, циклоалкенилни, циклоалкинилни групи могат също да бъдат евентуално заместени с хидрокарбил, като алкил, алкенил или алкинил.

5. Съединение, съгласно претенция 1 или претенция 2, характеризиращо се с това, че най-малко една от

R^1 , R^2 , R^3 , и R^4 е група $R^{16}X^1$ -, където X^1 е дефинирана както в претенция 1 и R^{16} е избрана от една от следните двадесет и две групи:

- 1) водород или C_{1-5} алкил, която може да бъде незаместена или която може да бъде заместена с една или повече функционални групи;
- 2) $-R^aX^2C(O)R^{22}$ (в която X^2 означава $-O-$ или $-NR^{23}-$ (в която R^{23} означава водород или алкил евентуално заместен с функционална група) и R^{22} означава C_{1-3} алкил, $-NR^{24}R^{25}$ или $-OR^{26}$ (в които R^{24} , R^{25} и R^{26} , които могат да бъдат еднакви или различни, всяка означава водород, или алкил евентуално заместени с функционална група);
- 3) $-R^bX^3R^{27}$ (в която X^3 означава $-O-$, $-C(O)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-OC(O)-$, $-NR^{28}C(O)-$, $-NR^{28}C(O)O-$, $-C(O)NR^{29}-$, $-C(O)ONR^{29}-$, $-SO_2NR^{30}-$, $-NR^{31}SO_2-$ или $-NR^{32}-$ (в които R^{28} , R^{29} , R^{30} , R^{31} и R^{32} всяка независимо означава водород или алкил евентуално заместени с функционална група) и R^{27} означава водород, хидрокарбил (както са дефинирани тук) или заместена хетероциклена група, в която хидрокарбилните или хетероциклените групи евентуално могат да бъдат заместени с една или повече функционални групи и хетероциклените групи могат допълнително да бъдат заместени с хидрокарбилна група;
- 4) $-R^cX^4R^cX^5R^{35}$ (в която X^4 и X^5 , които могат да бъдат еднакви или различни са поотделно $-O-$, $-C(O)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-OC(O)-$, $-NR^{36}C(O)-$, $-NR^{36}C(O)O-$, $-C(O)NR^{37}-$, $-C(O)ONR^{37}-$, $-SO_2NR^{38}-$, $-NR^{39}SO_2-$ или $-NR^{40}-$

(в които R^{36} , R^{37} , R^{38} , R^{39} , и R^{40} всяка независимо означава водород или алкил евентуално заместени с функционална група) и R^{35} означава водород или алкил евентуално заместени с функционална група;

5) R^{41} , в която R^{41} е C_{3-6} -циклоалкил или наситен хетероциклен пръстен (свързан посредством въглерод или азот), която циклоалкилна или хетероциклена група може да бъде заместена от една или повече функционални групи или от хидрокарбилна или хетероциклилна група, която хидрокарбилна или хетероциклилна група евентуално може да бъде заместена от една или повече функционални групи;

6) $-R^d R^{41}$ (в която R^{41} е дефинирана като преди);

7) $-R^e R^{41}$ (в която R^{41} е дефинирана като преди);

8) $-R^f R^{41}$ (в която R^{41} е дефинирана като преди);

9) R^{42} , в която R^{42} означава пиридонова група, арилова група или ароматна хетероциклена група (свързана посредством въглерод или азот) с 1-3 хетероатома, избрани от O, N и S, която пиридонова, арилова или ароматна хетероциклена група може да бъде заместена с една или повече функционални групи или с хидрокарбилна група евентуално заместена с една или повече функционални групи или хетероциклилни групи или с хетероциклилна група евентуално заместени с една или повече функционални групи или хидрокарбилни групи;

10) $-R^g R^{42}$ (в която R^{42} е дефинирана както преди);

11) $-R^h R^{42}$ (в която R^{42} е дефинирана както преди);

12) $-R^j R^{42}$ (в която R^{42} е дефинирана както преди);

13) $-R^jX^6R^{42}$, в която X^6 означава $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-OC(O)-$, $-NR^{47}C(O)-$, $-C(O)NR^{48}-$, $-C(O)ONR^{48}-$, $-SO_2NR^{49}-$, $-NR^{50}SO_2-$, или $-NR^{51}-$, (в които R^{47} , R^{48} , R^{49} , R^{50} и R^{51} всяка независимо означава водород, или алкил евентуално заместени с функционална група) и R^{42} е дефинирана както преди);

14) $-R^kX^7R^{42}$ (в която X^7 означава $-O-$, $-C(O)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-OC(O)-$, $-NR^{52}C(O)-$, $-C(O)NR^{53}-$, $-C(O)ONR^{53}-$, $-SO_2NR^{54}-$, $-NR^{55}SO_2-$ или $-NR^{56}-$, (в които R^{52} , R^{53} , R^{54} , R^{55} и R^{56} всяка независимо означава водород или алкил евентуално заместени с функционална група) и R^{42} е дефинирана както преди);

15) $-R^mX^8R^{42}$ (в която X^8 означава $-O-$, $-C(O)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-OC(O)-$, $-NR^{57}C(O)-$, $-C(O)NR^{58}-$, $-C(O)ONR^{58}-$, $-SO_2NR^{59}-$, $-NR^{60}SO_2-$ или $-NR^{51}-$, (в които R^{57} , R^{58} , R^{59} , R^{60} и R^{61} всяка независимо означава водород, водород или алкил евентуално заместени с функционална група) и R^{42} е дефинирана както преди);

16) $-R^nX^9R^{42}$ (в която X^9 означава $-O-$, $-C(O)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-OC(O)-$, $-NR^{62}C(O)-$, $-C(O)NR^{63}-$, $-C(O)ONR^{63}-$, $-SO_2NR^{64}-$, $-NR^{65}SO_2-$ или $-NR^{66}-$, (в които R^{62} , R^{63} , R^{64} , R^{65} и R^{66} всяка независимо означава водород, водород или алкил евентуално заместени с функционална група) и R^{42} е дефинирана както преди);

17) $-R^pX^9-R^{p'}R^{41}$ (в която X^9 и R^{41} са дефинирани както преди);

18) C_{2-5} алкенил, която може да бъде незаместена и може да бъде заместена с една или повече функционални групи;

19) C_{2-5} алкинил, която може да бъде незаместена и може да бъде заместена с една или повече функционални групи;

20) $-R^tX^9R^{t'}R^{41}$ (в която X^9 и R^{41} са дефинирани както преди);

21) $-R^uX^9R^{u'}R^{41}$ (в която X^9 и R^{41} са дефинирани както преди);

22) $-R^vR^{69}(R^{v'})_q(X^9)_rR^{68}$ (в която X^9 е дефинирана както преди, q е 0 или 1, r е 0 или 1 и R^{67} е C_{1-3} алкиленова група или циклична група, избрана от двувалентна циклоалкилова или хетероциклена група, която C_{1-3} алкиленова група може да бъде заместена с една или повече функционални групи и която циклична група може да бъде заместена с една или повече функционални групи или с хидрокарбилна група евентуално заместена с една или повече функционални групи или хетероциклилни групи, или с хетероциклилна група евентуално заместени с една или повече функционални групи или хидрокарбилни групи;

и R^{68} е водород, C_{1-3} алкил или циклична група избрана от циклоалкилова или хетероциклена група, която C_{1-3} алкиленова група може да бъде заместена с една или повече функционални групи, и която циклична група може да бъде заместена с една или повече функционални групи или с хидрокарбилна група евентуално заместена с една или повече функционални групи, или хетероциклилни групи, или с хетероциклилна група евентуално заместена с една

или повече функционални групи или хидрокарбилни групи;

и в която $R^a, R^b, R^c, R^{c'}, R^d, R^g, R^j, R^n, R^{n'}, R^p, R^{p'}, R^{t'}, R^u, R^v$ и $R^{v'}$ са независимо избрани от C_{1-8} алкиленови групи евентуално заместени с една или повече функционални групи,

R^e, R^h, R^k и R^t са независимо избрани от C_{2-8} алкениленови групи евентуално заместени с една или повече функционални групи, и

R^f, R^j, R^m и R^u са независимо избрани от C_{2-8} алкиниленови групи евентуално заместени с една или повече функционални групи.

6. Съединение, съгласно претенция 5, характеризиращо се с това, че R^{16} е избрана от една от следните двадесет и две групи:

1) водород или C_{1-5} алкил, която може да бъде незаместена или може да бъде заместена с една или повече групи, избрани от хидрокси, оксиранил, флуоро, хлоро, бром и амино;

2) $-R^aX^2C(O)R^{22}$ (в която X^2 означава $-O-$, или $-NR^{23}-$ (в която R^{23} означава водород, C_{1-3} алкил или C_{1-3} алкокси C_{2-3} алкил) и R^{22} означава C_{1-3} алкил, $NR^{24}R^{25}$ или $-OR^{26}$ (в които R^{24}, R^{25} и R^{26} могат да бъдат еднакви или различни всяка означава водород C_{1-5} алкил, хидрокси C_{1-5} алкил или C_{1-3} алкокси C_{2-3} алкил));

3) $-R^bX^3R^{27}$ (в която X^3 означава $-O-$, $-C(O)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-OC(O)-$, $-NR^{28}C(O)-$, $-NR^{28}C(O)O-$, $-C(O)NR^{29}-$, $-C(O)ONR^{29}-$, $-SO_2NR^{30}-$, $-NR^{31}SO_2-$ или $-NR^{32}-$ (в които $R^{28}, R^{29}, R^{30}, R^{31}$ и R^{32} всяка независимо означава водород,

C_{1-3} алкил, хидроксис C_{1-4} алкил, или C_{1-3} алкоксис C_{2-3} алкил) и R^{27} означава водород, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, , циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклохексил, фенил, или 5-6 членна наситена хетероциклена група с 1-2 хетероатома, избрани независимо от O, S и N, която C_{1-6} алкилова група може да носи 1, 2, или 3 заместители, избрани от оксо, хидроксис, халогено, циклопропил, амина, C_{1-4} алкиламино, C_{1-4} алканоилди- C_{1-4} алкиламино, C_{1-4} алкилтио, C_{1-4} алкокси и която циклична група може да носи 1 или 2 заместители избрани от оксо, хидроксис, халогено, циано, C_{1-4} цианоалкил, C_{1-4} алкил, C_{1-4} хидроксиалкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкоксис C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкилсулфонил C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкоксикарбонил, C_{1-4} аминоалкил, C_{1-4} алкиламино, ди(C_{1-4} алкил) амина, C_{1-4} алкиламино C_{1-4} алкил, ди(C_{1-4} алкил) амина C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкиламино C_{1-4} алкокси, ди(C_{1-4} алкил) амина C_{1-4} алкокси и група- $(-O-)_f(R^{b'})_gD$ (в която f е 0 или 1, g е 0 или 1 и D е циклична група избрана от C_{3-6} циклоалкилова група, арилова група или 5-6 членна наситена или ненаситена група с 1-2 хетероатома, избрани независимо от O, S и N, която циклична група може да носи един или повече заместители, избрани от хало, или C_{1-4} алкил);

4) $-R^cX^4R^{c'}R^{35}$ (в която X^4 и X^5 , които могат да бъдат еднакви или различни поотделно са $-O-$, $C(O)$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^{36}C(O)-$, $-NR^{36}C(O)O-$, $-C(O)NR^{37}-$, $-C(O)ONR^{37}-$, $-SO_2NR^{38}-$, $-NR^{39}SO_2-$, или $-NR^{40}-$ (в които R^{36} , R^{37} , R^{38} , R^{39} , и R^{40} всяка независимо означава водород, C_{1-3} алкил или C_{1-3} алкоксис C_{2-3} алкил) и R^{35}

означава водород, C_{1-3} алкил, хидрокси C_{1-3} алкил или C_{1-3} алкокси C_{2-3} алкил);

- 5) R^{41} (в която R^{41} е 4-6 членен циклоалкил или наситен хетероциклен пръстен (свързан посредством въглерод или азот) с 1-2 хетероатома, независимо избрани от O, S и N, която циклоалкилова или хетероциклена група могат да носят 1 или 2 заместители, избрани от оксо, хидрокси, халогено, циано, C_{1-4} алкил, хидрокси C_{1-4} алкил, циклопропил, C_{1-4} алкилсулфонил C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкоксикарбонил, карбоксамидо, C_{1-4} аминоалкил, C_{1-4} алкиламино, ди(C_{1-4} алкил)амино, C_{1-4} алкиламино C_{1-4} алкил, C_{1-4} алканоил, ди(C_{1-4} алкиламино)амино C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкиламино C_{1-4} алкокси, ди(C_{1-4} алкил)амино C_{1-4} алкалкокси нитро, амино, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} хидроксиалкокси, карбокси, трифлуорометил, $-C(O)NR^{43}R^{44}$, $-NR^{45}C(O)R^{46}$ (където R^{43} , R^{44} , R^{45} и R^{46} , които могат да бъдат еднакви или различни, всяка означава водород, C_{1-4} алкил, хидрокси C_{1-4} алкил или C_{1-3} алкокси C_{2-3} алкил) и група $-(O)_f(C_{1-4}алкил)_g$ пръстен D (където f и 0 или 1 , g е 0 или 1 и D е циклична група, избрана от C_{3-6} циклоалкил, арил или 5-6 членна наситена или ненаситена хетероциклена група с 1-2 хетероатома, независимо избрани от O, S и N, която циклична група може да носи един или повече заместители избрани от хало и C_{1-4} алкил);
- 6) $-R^dR^{41}$ (в която R^{41} е дефинирана както преди);
- 7) $-R^cR^{41}$ (в която R^{41} е дефинирана както преди);
- 8) $-R^fR^{41}$ (в която R^{41} е дефинирана както преди);

9) R^{42} (в която R^{42} означава пиридонова група, фенилова група или 5-6 членна ароматна хетероциклена група (свързана посредством въглерод или азот) с 1-3 хетероатома, избрани от O, N и S, която пиридонова, фенилова или ароматна хетероциклена група може да носи до 5 заместители, избрани от хидрокси, нитро, халогено, амино, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} хидроксиалкил, C_{1-4} аминоалкил, C_{1-4} алкиламино, C_{1-4} хидроксиалкокси, оксо, циано C_{1-4} алкил, циклопропил, C_{1-4} алкилсулфонил C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкоксикарбонил, ди(C_{1-4} алкил) амино, C_{1-4} алкиламино C_{1-4} алкил, C_{1-4} алканоил, ди(C_{1-4} алкил) амино C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкиламино C_{1-4} алкокси, ди(C_{1-4} алкил) амино C_{1-4} алкокси, карбокси, карбоксамидо, трифлуорометил, циано, $-C(O)NR^{60}R^{70}$, $-NR^{71}C(O)R^{72}$ (където R^{60} , R^{70} , R^{71} и R^{72} , които могат да бъдат еднакви или различни, всяка означава водород, C_{1-4} алкил, хидрокси C_{1-4} алкил или C_{1-3} алкокси C_{2-3} алкил) и група $-(O-)_f(C_{1-4}алкил)_g$ пръстен D (в която f е 0 или 1, g е 0 или 1 и пръстен D е циклична група, избрана от C_{3-6} циклоалкил, арил или 5-6 членна наситена или ненаситена хетероциклена група с 1-2 хетероатома, независимо избрани от O, S и N, която циклична група може да носи един или повече заместители, избрани от хало и C_{1-4} алкил);

10) $-R^gR^{42}$ (в която R^{42} е дефинирана както преди);

11) $-R^hR^{42}$ (в която R^{42} е дефинирана както преди);

12) $-R^iR^{42}$ (в която R^{42} е дефинирана както преди);

13) $-R^jX^6R^{42}$ (в която X^6 означава $-O-$, $-C(O)-$, $-S-$, $-SO-$, SO_2- , $-OC(O)-$, $-NR^{47}C(O)-$, $-C(O)NR^{48}-$, $C(O)ONR^{48}-$, $-SO_2NR^{49}-$,

$-\text{NR}^{50}\text{SO}_2-$ или $-\text{NR}^{51}-$ (където R^{47} , R^{48} , R^{49} , R^{50} и R^{51} всяка независимо означава водород, C_{1-3} алкил, хидроксис C_{1-3} алкил, или C_{1-3} алкоксис C_{2-3} алкил) и R^{42} е дефинирана както преди);

14) $-\text{R}^{\text{K}}\text{X}^7\text{R}^{42}$ (в която X^7 означава $-\text{O}-$, $\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $\text{SO}_2-\text{NR}^{73}\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{74}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{ONR}^{74}-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{75}-$, $-\text{NR}^{76}\text{SO}_2-$ или $-\text{NR}^{77}-$ (където R^{73} , R^{74} , R^{75} , R^{76} и R^{77} всяка независимо означава водород, C_{1-3} алкил, хидроксис C_{1-3} алкил или C_{1-3} алкоксис C_{2-3} алкил) и R^{42} е дефинирана както преди);

15) $-\text{R}^{\text{m}}\text{X}^8\text{R}^{42}$ (в която X^8 означава $-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, SO_2- , $-\text{OC}(\text{O})-$, $\text{NR}^{57}\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{58}-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{59}-$, $-\text{NR}^{60}\text{SO}_2-$ или $-\text{NR}^{61}-$ (където R^{57} , R^{58} , R^{59} , R^{60} и R^{61} всяка независимо означава водород, C_{1-3} алкил, хидроксис C_{1-3} алкил, или C_{1-3} алкоксис C_{2-3} алкил) и R^{42} е дефинирана както преди);

16) $-\text{R}^{\text{n}}\text{X}^9\text{R}^{42}$ (в която X^9 означава $-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{NR}^{62}\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{63}-$, $\text{C}(\text{O})\text{ONR}^{63}-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{64}-$, $-\text{NR}^{65}\text{SO}_2-$ или $-\text{NR}^{66}-$ (където R^{62} , R^{63} , R^{64} , R^{65} и R^{66} всяка независимо означава водород, C_{1-3} алкил, хидроксис C_{1-3} алкил, или C_{1-3} алкоксис C_{2-3} алкил) и R^{42} е дефинирана както преди);

17) $-\text{R}^{\text{p}}\text{X}^9-\text{R}^{\text{p}'}\text{R}^{41}$ (в която X^9 и R^{41} са дефинирани както преди);

18) C_{2-5} алкенил, която може да бъде незаместена или който може да бъде заместена с една или повече групи, избрани от хидроксис, флуоро, амино, C_{1-4} алкиламино, N, N-ди(C_{1-4} алкил) амино, аминосулфонил,

N-C₁₋₄алкиламиносулфонил

и

N,N-ди (C₁₋₄алкил) аминосулфонил;

19) C₂₋₅алкинил, която може да бъде незаместена или която може да бъде заместена с една или повече групи, избрани от хидрокси, флуоро, amino, C₁₋₄алкиламино, N,N-ди (C₁₋₄алкил) amino, аминосулфонил,

N-C₁₋₄алкиламиносулфонил

и

N,N-ди (C₁₋₄алкил) аминосулфонил;

20) -R^tX⁹R^{t'}R⁴¹ (в която X⁹ и R⁴¹ са дефинирани както преди);

21) -R^uX⁹R^{u'}R⁴¹ (в която X⁹ и R⁴¹ са дефинирани както преди); и

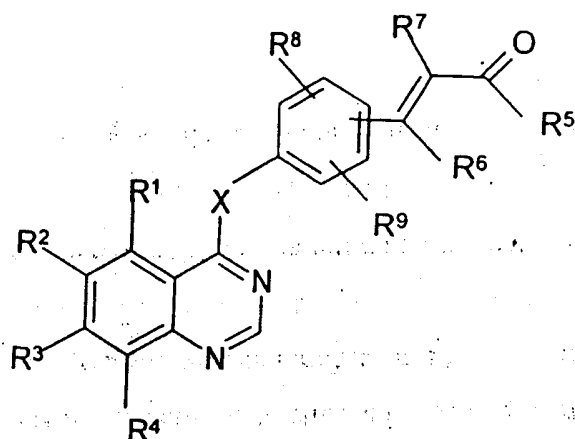
22) -R^vR⁶⁷(R^{v'})_q(X⁹)_rR⁶⁸ (в която X⁹ е дефинирана както преди, q е 0 или 1, r е 0 или 1 и R⁶⁷ е C₁₋₃алкиленова група или циклична група, избрана от циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклохексил или 5-6 членна наситена хетероциклена група с 1-2 хетероатома, избрани независимо от O, S и N, която C₁₋₃алкиленова група може да носи 1 или 2 заместители, избрани от оксо, хидрокси, халогено и C₁₋₄алкокси и която циклична група може да носи 1 или 2 заместители, избрани от оксо, халогено, циано, C₁₋₄цианоалкил, C₁₋₄алкил, C₁₋₄хидроксиалкил, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алкоксиC₁₋₄алкил, C₁₋₄алкилсулфонилC₁₋₄алкил, C₁₋₄алкоксикарбонил, C₁₋₄аминоалкил, C₁₋₄алкиламино, ди (C₁₋₄алкил) amino, C₁₋₄алкиламиноC₁₋₄алкил, ди (C₁₋₄алкил) aminoC₁₋₄алкил, C₁₋₄алкиламиноC₁₋₄алкокси, ди (C₁₋₄алкил) aminoC₁₋₄алкокси и група -(-O-)_f(C₁₋₄алкил)_g пръстенD (в която f е 0 или 1, g е

0 или 1 и пръстен D е циклична група, избрана от C₃₋₆-циклоалкил, арил или 5-6-членна наситена или ненаситена хетероциклена група с 1-2 хетероатома независимо избрани от O, S и N, която циклична група може да носи един или повече заместители, независимо избрани от хало и C₁₋₄алкил); и R⁶⁸ е водород, C₁₋₃алкил, или циклична група, избрана от циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклохексил и 5-6 членна наситена хетероциклена група с 1-2 хетероатома, независимо избрани от O, S и N, която C₁₋₃алкилова група може да носи 1 или 2 заместители, избрани от оксо, хидрокси, халогено, C₁₋₄алкокси и която циклична група може да носи 1 или 2 заместители, избрани от оксо, хидрокси, халогено, циано, C₁₋₄цианоалкил, C₁₋₄алкил, C₁₋₄ хидроксиалкил, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алкоксиC₁₋₄алкил, C₁₋₄алкилсулфонилC₁₋₄алкил, C₁₋₄алкоксикарбонил, C₁₋₄аминоалкил, C₁₋₄алкиламино, ди(C₁₋₄алкил)амино, C₁₋₄алкиламиноC₁₋₄алкил, ди(C₁₋₄алкил)аминоC₁₋₄алкил, C₁₋₄алкиламиноC₁₋₄алкокси, ди(C₁₋₄алкил)аминоC₁₋₄алкокси и група $-(O-)_f(C_{1-4}алкил)_g$ пръстен D (в която f е 0 или 1, g е 0 или 1 и пръстен D е циклична група, избрана от C₃₋₆-циклоалкил, арил или 5-6 членна наситена или ненаситена хетероциклена група с 1-2 хетероатома, избрани независимо от O, S и N, която циклична група може да носи един или повече заместители, избрани от хало и C₁₋₄алкил);

и в която R^a, R^b, R^{b'}, R^c, R^{c'}, R^d, R^g, R^j, Rⁿ, R^{n'}, R^p, R^{p'}, R^{t'}, R^{u'}, R^v и R^{v'} са независимо избрани от C₁₋₈алкиленови групи

евентуално заместени с един или повече заместители, избрани от хидрокси, халогено, amino, R^e, R^h, R^k и R^l са независимо избрани от C_{2-8} алкениленови групи евентуално заместени с един или повече заместители, избрани от хидрокси, халогено, amino и R^i може допълнително да бъде връзка ; и R^f, R^j, R^n и R^u са независимо избрани от C_{2-8} алкиниленови групи евентуално заместени с един или повече заместители, избрани от хидрокси, халогено, amino.

7. Съединение с формула (IA)



(IA)

или негова сол, естер или амид;
където X е O или S , $S(O)$, или $S(O)_2$, NH , или NR^{10} ,
където R^{10} е водород или C_{1-6} алкил;
 R^5 е група OR^{11} , $NR^{12}R^{13}$ или SR^{11} , където R^{11} , R^{12} и R^{13} са независимо избрани от евентуално заместени хидрокарбилни и евентуално заместени хетероциклени групи и R^{12} и R^{13} могат допълнително да образуват заедно с азотния атом, към който те са прикрепени, ароматен или неароматен хетероциклен пръстен, който може да съдържа допълнително хетероатоми,

R^8 и R^9 са независимо избрани от водород, хало, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкоксиметил, ди(C_{1-4} алкокси)метил, C_{1-4} алканоил, трифлуорометил, циано, amino, C_{2-5} алкенил, C_{2-5} алкинил, фенилова група, бензилова група или 5-6-членна хетероциклена група с 1-3 хетероатома, избрани независимо от O, S и N, която хетероциклена група може да бъде ароматна или неароматна и може да бъде наситена (свързана посредством въглероден или азотен атом на пръстена) или ненаситена (свързана посредством въглеродния атом на пръстена) и която фенилова, бензилова или хетероциклена група може да носи на един или повече въглеродни атома на пръстена до 5 заместители, избрани от хидрокси, халогено, C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алканоилокси, трифлуорометил, циано, amino, нитро, C_{2-4} алканоил, C_{1-4} алканоиламино, C_{1-4} алкоксикарбонил, C_{1-4} алкилсулфанил, C_{1-4} алкилсулфинил, C_{1-4} алкилсулфонил, карбамоил, $\underline{N}$ - C_{1-4} алкилкарбамоил, $\underline{N,N}$ -ди(C_{1-4} алкил) карбамоил, аminosулфонил, $\underline{N}$ - C_{1-4} алкиламиносулфонил, $\underline{N,N}$ -ди(C_{1-4} алкил) аminosулфонил, C_{1-4} алкилсулфониламино и наситена хетероциклена група избрана от морфолино, тиоморфолино, пиролидинил, пиперазинил, пиперидинил имидазолидинил и пиразолидинил, която наситена хетероциклена група може да носи 1 или 2 заместители, избрани от оксо, хидрокси, халогено, C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алканоилокси, трифлуорометил, циано, amino, нитро и C_{1-4} алкоксикарбонил, и

R^1, R^2, R^3, R^4 са независимо избрани от хало, циано, нитро, трифлуорометил, C_{1-3} алкил, $-NR^{14}R^{15}$ (където R^{14} и R^{15} , които могат да бъдат еднакви или различни, всяка означава водород или C_{1-3} алкил) или $-X^1R^{16}$ (в която X^1 означава насочена връзка, $-O-$, $-CH_2-$, $-OCO$, карбонил, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^{17}CO-$, $-CONR^{18}-$, $-SO_2NR^{19}-$, $-NR^{20}SO_2-$ или $-NR^{21}-$ (където $R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}$, и R^{21} всяка независимо означава водород, C_{1-3} алкил или C_{1-3} алкокси C_{2-3} алкил) и R^{16} е избрана от една от следните осемнадесет групи:

1') водород или C_{1-5} алкил, които могат да бъдат незаместени или могат да бъдат заместени с една или повече групи, избрани от хидрокси, флуоро или amino,

2') C_{1-5} алкил X^2COR^{22} (където X^2 означава $-O-$ или $-NR^{23}-$ (в която R^{23} означава водород, C_{1-3} алкил или C_{1-3} алкокси C_{2-3} алкил) и R^{22} означава C_{1-3} алкил, $-NR^{24}R^{25}$ или $-OR^{26}$ (в които R^{24}, R^{25} и R^{26} , които могат да бъдат еднакви или различни всяки поотделно означава водород, C_{1-3} алкил или C_{1-3} алкокси C_{2-3} алкил));

3') C_{1-5} алкил X^3R^{27} (където X^3 означава $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-OCO-$, $-NR^{28}CO-$, $-CONR^{29}-$, $-SO_2NR^{30}-$, $-NR^{31}SO_2-$, или $-NR^{32}-$ (в които $R^{28}, R^{29}, R^{30}, R^{31}$ и R^{32} всяка независимо означава водород, C_{1-3} алкил или C_{1-3} алкокси C_{2-3} алкил) и R^{27} означава водород C_{1-3} алкил, циклопентил, циклохексил или 5-6-членна наситена хетероциклена група с 1-2 хетероатома, избрани независимо от O, S и N, която C_{1-3} алкилова група може да носи 1 или 2 заместители, избрани от оксо, хидрокси, халогено и C_{1-4} алкокси, и която циклична група може да носи 1 или 2 заместители, избрани от

оксо, хидрокси, халогено, C_{1-4} алкил, C_{1-4} хидроксиалкил, и C_{1-4} алкокси) ;

4`) C_{1-5} алкил X^4C_{1-5} алкил X^5R^{35} (където X^4 и X^5 , които могат да бъдат еднакви или различни поотделно са $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^{36}CO-$, $-CONR^{37}-$, $-SO_2NR^{38}-$, $-NR^{39}SO_2-$ или $-NR^{40}-$ (в които R^{36} , R^{37} , R^{38} , R^{39} и R^{40} всяка независимо означава водород, C_{1-3} алкил или C_{1-3} алкокси C_{2-3} алкил) и R^{35} означава водород или C_{1-3} алкил) ;

5`) R^{41} (където R^{41} е 5-6-членна наситена хетероциклена група (свързана посредством въглерод или азот) с 1-2 хетероатома, независимо избрани от O, S и N, която хетероциклена група може да носи 1 или 2 заместители, избрани от оксо, хидрокси, халогено, C_{1-4} алкил, C_{1-4} хидроксиалкил, C_{1-4} алкокси C_{1-4} алкил и C_{1-4} алкилсулфонил C_{1-4} алкил) ;

6`) C_{1-5} алкил R^{41} (където R^{41} е дефинирана както преди) ;

7`) C_{2-5} алкенил R^{41} (където R^{41} е дефинирана както преди) ;

8`) C_{2-5} алкинил R^{41} (където R^{41} е дефинирана както преди) ;

9`) R^{42} (където R^{42} означава пиридонова група, фенилова група или 5-6-членна ароматна хетероциклена група (свързана посредством въглерод или азот) с 1-3 хетероатома, избрани от O, N и S, която пиридонова, фенилова или ароматна хетероциклена група може да носи до 5 заместители върху наличния въглероден атом, избран от хидрокси, халогено, amino, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} хидроксиалкил, C_{1-4} аминоалкил, C_{1-4} алкиламино, C_{1-4} хидроксиалкокси, карбокси, трифлуорометил, циано, $-CONR^{43}R^{44}$ и $-NR^{45}COR^{46}$ (където R^{43} , R^{44} , R^{45} и R^{46} , които могат да бъдат еднакви или различни всяка

поотделно означава водород, C_{1-4} алкил или C_{1-3} алкокси C_{2-3} алкил));

10`) C_{1-5} алкил R^{42} (където R^{42} е дефинирана както преди);

11`) C_{2-5} алкенил R^{42} (където R^{42} е дефинирана както преди);

12`) C_{2-5} алкинил R^{42} (където R^{42} е дефинирана както преди);

13`) C_{1-5} алкил X^6R^{42} (където X^6 означава $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^{47}CO-$, $-CONR^{48}-$, $-SO_2NR^{49}-$, $-NR^{50}SO_2-$, или $-NR^{51}-$ (в които R^{47} , R^{48} , R^{49} , R^{50} и R^{51} всяка независимо означава водород, C_{1-3} алкил или C_{1-3} алкокси C_{2-3} алкил) и R^{42} е дефинирана както преди);

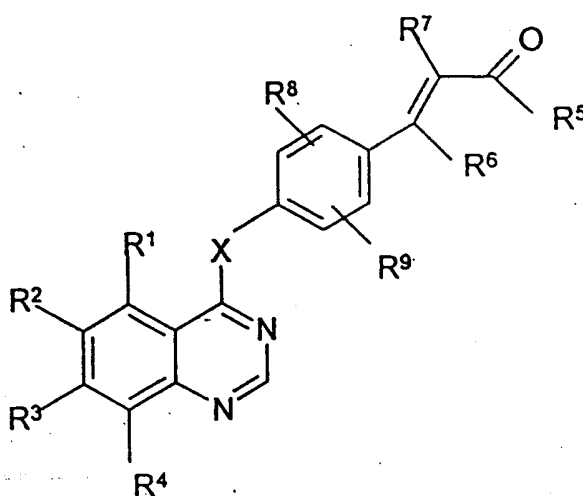
14`) C_{2-5} алкенил X^7R^{42} (където X^7 означава $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^{52}CO-$, $-CONR^{53}-$, $-SO_2NR^{54}-$, $-NR^{55}SO_2-$, или $-NR^{56}-$ (в които R^{52} , R^{53} , R^{54} , R^{55} и R^{56} всяка независимо означава водород, C_{1-3} алкил или C_{1-3} алкокси C_{2-3} алкил) и R^{42} е дефинирана както преди);

15`) C_{2-5} алкинил X^8R^{42} (където X^8 означава $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^{57}CO-$, $-CONR^{58}-$, $-SO_2NR^{59}-$, $-NR^{60}SO_2-$, или $-NR^{61}-$ (в които R^{57} , R^{58} , R^{59} , R^{60} и R^{61} всяка независимо означава водород, C_{1-3} алкил или C_{1-3} алкокси C_{2-3} алкил) и R^{42} е дефинирана както преди);

16`) C_{1-3} алкил X^9C_{1-3} алкил R^{42} (където X^9 означава $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^{62}CO-$, $-CONR^{63}-$, $-SO_2NR^{64}-$, $-NR^{65}SO_2-$, или $-NR^{66}-$ (в които R^{62} , R^{63} , R^{64} , R^{65} и R^{66} всяка независимо означава водород, C_{1-3} алкил или C_{1-3} алкокси C_{2-3} алкил) и R^{42} е дефинирана както преди); и

17`) C_{1-3} алкил X^9C_{1-3} алкил R^{41} (където X^9 и R^{41} са дефинирани както преди).

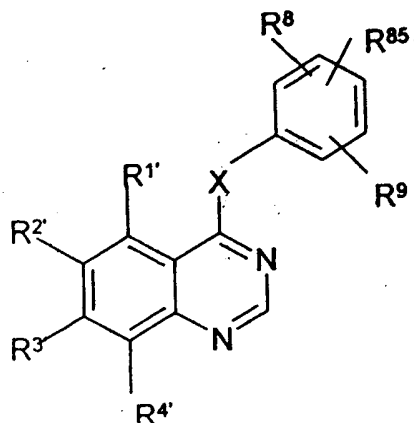
8. Съединение, съгласно всяка една от предишните претенции, характеризиращо се с това, че R^6 и R^7 са водород
9. Съединение, съгласно всяка една от предишните претенции с формула (IB)



(IB)

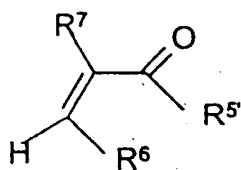
- където $X, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8$ и R^9 са дефинирани както претенция 1 или претенция 7.
10. Съединение, съгласно всяка една от предишните претенции, характеризиращо се с това, че R^5 е избрана от група OR^{11} , където R^{11} е водород или C_{1-4} алкил или група $NR^{12}R^{13}$, където една от R^{12} или R^{13} е водород, а другата евентуално е заместен C_{1-4} алкил, евентуално заместен арил или евентуално заместен хетероциклил или R^{12} и R^{13} заедно с азотния атом, към който те са прикрепени образуват хетероциклен пръстен.
11. Съединение, съгласно всяка една от претенции 1 до 6 или 8 до 10, характеризиращо се с това, че е фосфатно пролекарство на съединение с формула (I).

12. Метод за получаване на съединение с формула (I), както е дефинирано в претенция 1, характеризиращ се с това, че включва взаимодействие на съединение с формула (II)



(II)

където X, R⁸ и R⁹ са дефинирани както в претенция 1, R^{1'}, R^{2'}, R^{3'}, R^{4'} са групи R¹, R², R³, R⁴ както са дефинирани в претенция 1, респективно, или техни прекурсори; и R⁸⁵ е отцепваща се група, със съединение с формула (III)



(III)

където R⁶ са R⁷ са дефинирани както в претенция 1, R⁵ е група R⁵ както е дефинирана в претенция 1 или негова прекурсорна група; и след това ако се желае или ако е необходимо превръщане на които и да е прекурсорни групи R^{1'}, R^{2'}, R^{3'}, R^{4'} или R⁵ до групи R¹, R², R³, R⁴ или

R^5 , респективно, или променяне на група R^5 до различна такава група.

13. Използване на съединение с формула (I), както е дефинирано в претенция 1, негова сол, естер, амид или пролекарство, за получаване на лекарствено средство за инхибирането на auroга2 киназа.
14. Метод за инхибиране на auroга2 киназа при млекопитаещо, като човек, при необходимост от такова лечение, характеризиращ се с това, че се състои в прилагане към млекопитаещото на ефективно количество от съединение с формула (I), или негова сол, естер, амид или пролекарство.
15. Фармацевтичен състав, характеризиращ се с това, че съдържа съединение с формула (I), негова сол, естер, амид или пролекарство, в комбинация с фармацевтично приемлив носител.