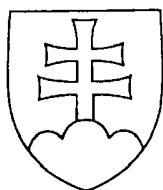


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK


 ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

 ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

(11), (21) Číslo dokumentu:

383-2002

- (22) Dátum podania prihlášky: 18. 9. 2000
 (31) Číslo prioritnej prihlášky: 9922156.6
 9922152.5, 9922159.0
 (32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 21. 9. 1999
 21. 9. 1999, 21. 9. 1999
 (33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: GB, GB, GB
 (40) Dátum zverejnenia prihlášky: 6. 11. 2002
 Vestník ÚPV SR č.: 11/2002
 (62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
 (86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: PCT/GB00/03556
 (87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: WO01/21594

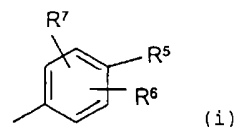
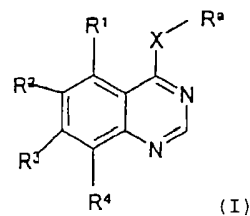
(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁷:
 C07D239/94,
 C07D401/12,
 A61P 35/00,
 A61K 31/517

- (71) Prihlasovateľ: AstraZeneca AB, Södertälje, SE;
 (72) Pôvodca: Mortlock Andrew Austen, Macclesfield, Cheshire, GB;
 Keen Nicholas John, Macclesfield, Cheshire, GB;
 (74) Zástupca: Chmelíková Jana, RNDr., Bratislava, SK;

(54) Názov Deriváty chinazolínu, spôsob ich prípravy a farmaceutické kompozície, ktoré ich obsahujú

- (57) Anotácia:
 Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca (I) alebo jej soli, esteru alebo amidu; kde X je O alebo S, S(O) alebo S(O)₂, NH alebo NR⁸, kde R⁸ je vodík alebo C₁₋₆alkyl; R¹¹ je 3-chinazolinová skupina alebo skupina vzorca (i), kde R⁵, R⁶ a R⁷ sú rôzne organické skupiny, pri príprave liečiva na použitie pri inhibícii kinázy aurora 2; zlúčeniny vzorca (I) a farmaceutické kompozície, ktoré ich obsahujú, vhodné na liečenie rakoviny.



Deriváty chinazolínu, spôsob ich prípravy a farmaceutické kompozície, ktoré ich obsahujú

Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa týka niektorých derivátov chinazolínu na použitie pri liečení niektorých ochorení, hlavne proliferatívnych ochorení, ako je rakovina a na prípravu liečiv na použitie pri liečení proliferatívnych ochorení, ďalej sa vynález týka nových chinazolínových zlúčenín a spôsobov ich prípravy a tiež farmaceutických kompozícií, ktoré ich obsahujú ako aktívnu zložku.

Doterajší stav techniky

Rakovina (a ďalšie hyperproliferatívne ochorenia) sa vyznačuje nekontrolovanou bunkovou proliferáciou. Tento nedostatok normálnej regulácie bunkovej proliferácie sa často vyskytuje ako dôsledok genetického poškodenia bunkových biochemických dráh, ktoré kontrolujú priebeh bunkového cyklu.

U eukaryotov je bunkový cyklus do značnej miery kontrolovaný pomocou postupnej kaskády fosforylácie proteínů. Teraz boli objavené niektoré skupiny proteínových kináz, ktoré majú rozhodujúcu úlohu v tejto kaskáde. Aktivita mnohých týchto kináz je zvýšená u človeka pri nádoroch v porovnaní s normálnym tkanivom. K tomu môže dochádzať buď prostredníctvom zvýšenej hladiny expresie proteínu (ako napríklad v dôsledku amplifikácie génu) alebo pomocou zmien expresie koaktivátorov alebo inhibičných proteínů.

Ako prvé sa z týchto regulátorov bunkového cyklu identifikovali a najpodrobnejšie študovali kinázy závislé na cyklíne (alebo CDK). Aktivita špecifických CDK v špecifickom čase je

nevyhnutná na iniciáciu a koordinovaný priebeh bunkového cyklu, kde sa napríklad ukázalo, že proteín CDK4 kontroluje vstup do bunkového cyklu (G₀-G₁-S prechod) prostredníctvom fosforylácie retinoblastómového génového produktu pRb. Tak je stimulované uvoľnenie transkripčného faktora E2F z pRb, ktorý potom pôsobí pri zvýšení transkripcie génov potrebných na vstup do S fázy. Katalytická aktivita CDK4 je stimulovaná väzbou k partnerskému proteínu, Cyklínu D. K jednej z prvých demonštrácií priamej väzby medzi rakovinou a bunkovým cyklom došlo pri zistení, že sa amplifikuje gén Cyklín D1 a zvyšuje sa hladina proteínu cyklínu D (a zvyšuje sa teda aktivita CDK4) pri mnohých nádoroch u ľudí (zhrnuté v Sherr, 1996, Science 274: 1672-1677; Pines, 1995, Seminars in Cancer Biology 6: 63-72). Ďalšie štúdie (Loda a kol., 1997, Nature Medicine 3(2): 231-234; Gemma a kol., 1996, International Journal of Cancer 68(S): 605-611; Elledge a kol., 1996, Trends in Cell Biology 6: 388-392) ukázali, že negatívne regulátory funkcie CDK sú pri ľudských nádoroch často potláčané alebo vypúšťané, čo znovu vedie k nežiaducej aktivácii týchto kináz.

Nedávno sa identifikovali proteínové kinázy, ktoré sú štruktúrne odlišné od skupiny CDK, ktoré hrajú kľúčovú úlohu pri regulácii bunkového cyklu a ktoré sa často objavujú ako zložky dôležité pri onkogenéze. Zahŕňajú novo identifikované humánne homológy aurora proteínu u *Drosophily* a Ipl1 proteínu u *S. cerevisiae*. Aurora *Drosophily* a Ipl1 *S. cerevisiae*, ktoré sú vysoko homologické na úrovni aminokyselinovej sekvencie, kódujú proteínovú kinázu serín/treonín. Ako o aurora, tak o Ipl 1 je známe, že sú zahrnuté do kontroly prechodu z G₂ fázy bunkového cyklu cez mitózu, centrozómovú funkciu, vznik mitotického vretienka a správnu separáciu/segregáciu chromozómov do dcérskych buniek. Dva humánne homológy týchto génov, nazývané ako aurora1 a aurora2, kódujú proteínové kinázy regulované bunkovým cyklom. Tieto vykazujú maximum expresie a kinázovej aktivity na hranici G₂/M (aurora2) a pri mitóze samotnej (aurora1). Niektoré výskumy

naznačujú účasť humánnych aurora proteínov, a najmä aurora2, pri rakovine. Aurora2 gén je mapovaný na chromozóm 20q13, oblasť, ktorá je často amplifikovaná v ľudských nádoroch, vrátane rakoviny prsníkov a rakoviny hrubého čreva. Aurora2 môže byť hlavným cieľovým génom tohto amplikónu, pretože aurora2 DNA sa amplifikuje a aurora2 mRNA sa nadmerne exprimuje u viac, ako 50% primárnych humánnych kolorektálnych nádorov. Ukázalo sa, že v týchto nádoroch je hladina proteínu aurora2 značne zvýšená v porovnaní s okolitým normálnym tkanivom. Okrem toho, transfekcia fibroblastov hlodavcov humánnym aurora2 vedie k transformácii, ktorá prepožičiava schopnosť rásť na mäkkom agare a tvorí nádory u nahých myší (Bischoff a kol., 1998, The EMBO Journal, 17(11): 3052-3065). Ďalšia práca (Zhou a kol., 1998, Nature Genetics, 20(2): 189-93) ukázala, že umelá nadmerná expresia aurora2 vedie k zvýšeniu počtu centrozómov a zvýšeniu aneuploidie.

Dôležité je, že sa preukázalo, že zrušenie expresie a funkcie aurora2 pomocou antisense oligonukleotidovej liečby humánnych nádorových bunkových línií (WO 97/22702 a WO 99/37788) vedie k zastaveniu bunkového cyklu v G2 fáze bunkového cyklu a má antiproliferatívny účinok na tieto nádorové bunkové línie. To znamená, že inhibícia funkcie aurora2 bude mať antiproliferatívny účinok, ktorý môže byť vhodný na liečenie humánnych nádorov a ďalších hyperproliferatívnych ochorení.

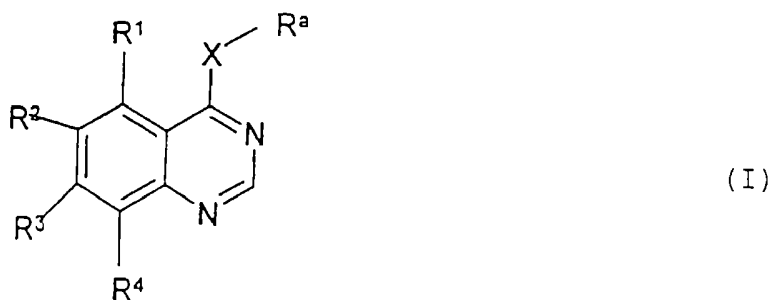
Doposiaľ sa navrhlo mnoho chinazolínových derivátov na použitie pri inhibícii rôznych kináz. Napríklad medzinárodné patentové prihlášky WO 96/09294, WO 96/15118 a WO 99/06378 opisujú použitie určitých chinazolínových zlúčenín ako receptorov inhibitorov tyrozínkinázy, ktoré môžu byť vhodné na liečenie proliferatívnych ochorení.

Teraz sa prekvapivo objavila skupina zlúčenín, ktoré inhibujú účinok kinázy aurora2 a ktoré sú teda vhodné na použitie na

liečenie proliferatívnych ochorení, ako je rakovina, hlavne takých ochorení, ako je rakovina hrubého čreva alebo prsníka, kde je aktívna kináza aurora2.

Podstata vynálezu

Predkladaný vynález sa týka použitia zlúčeniny všeobecného vzorca I



alebo jej soli, esteru, amidu alebo preliečiva;

kde X je atóm kyslíka alebo atóm síry, skupina S(O) alebo skupina S(O)₂, skupina NH alebo skupina NR⁸, kde R⁸ je atóm vodíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka;

R^a je 3-chinolínová skupina alebo skupina vzorca i



kde R⁵ je buď skupina -Z-(CH₂)_n-R⁹; atóm halogénu, skupina vzorca NR¹⁰R^{10'}, prípadne substituovaná uhľovodíková skupina (iná ako etylénová skupina substituovaná karboxylovou skupinou alebo jej amidový alebo sulfónamidový derivát), prípadne substituovaná heterocyklylová skupina alebo prípadne substituovaná alkoxy-

skupina; kde Z je atóm kyslíka alebo atóm síry, n je 0 alebo celé číslo 1 až 6, R^9 je atóm vodíka alebo prípadne substituovaná uhľovodíková skupina alebo prípadne substituovaná heterocyklylová skupina; R^{10} a $R^{10'}$ sú nezávisle jeden od druhého vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, prípadne substituovaná uhľovodíková skupina alebo prípadne substituovaná heterocyklylová skupina, alebo R^{10} a $R^{10'}$ spoločne s atómom dusíka, ku ktorému sú viazané, tvoria prípadne substituovaný heterocyklický kruh, ktorý môže prípadne obsahovať ďalšie heteroatómy, alebo azoskupinu vzorca $-N=N-R^{11}$, kde R^{11} je prípadne substituovaná uhľovodíková skupina alebo prípadne substituovaná heterocyklylová skupina;

R^6 a R^7 sú nezávisle jeden od druhého vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, atóm halogénu, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxyskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxy-metylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, di(alkoxy)metylová skupina obsahujúca v každej alkoxylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, alkanoylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, trifluórmetylová skupina, kyanoskupina, aminoskupina, alkenylová skupina obsahujúca 2 až 5 atómov uhlíka, alkinylová skupina obsahujúca 2 až 5 atómov uhlíka, fenylová skupina, benzylová skupina alebo päťčlenná až šesťčlenná heterocyklická skupina obsahujúca 1 až 3 heteroatómy nezávisle vybrané z atómu kyslíka, atómu síry a atómu dusíka, kde heterocyklická skupina môže byť aromatická alebo nearomatická a môže byť nasýtená (viazaná prostredníctvom kruhového atómu uhlíka alebo atómu dusíka) alebo nenasýtená (viazaná prostredníctvom kruhového atómu uhlíka) a kde fenylová skupina, benzylová skupina alebo heterocyklická skupina môže niest' na jednom alebo viacerých kruhových atómoch uhlíka až 5 substituentov vybraných zo skupiny, ktorú tvorí hydroxylová skupina, atóm halogénu, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, alkoxyskupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, alkanoyloxyskupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, trifluórmetylová

skupina, kyanoskupina, aminoskupina, nitroskupina, alkanoylová skupina obsahujúca 2 až 4 atómy uhlíka, alkanoylaminoskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxykarbonylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, alkylsulfanylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkylsulfonylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, karbamoylová skupina, *N*-alkylkarbamoylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, *N,N*-di(alkyl)karbamoylová skupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, aminosulfonylová skupina, *N*-alkylaminosulfonylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, *N,N*-di(alkyl)aminosulfonylová skupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, alkylsulfonylaminoskupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, a nasýtená heterocyklická skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí morfolinoskupina, tiomorfolinoskupina, pyrrolidinylová skupina, piperazinylová skupina, piperidinylová skupina, imidazolidinylová skupina a pyrazolidinylová skupina, kde nasýtená heterocyklická skupina môže niesť 1 alebo 2 substituenty vybrané zo skupiny, ktorú tvorí oxoskupina, hydroxylová skupina, atóm halogénu, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, alkoxyskupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, alkanoyloxyskupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, trifluórmetylová skupina, kyanoskupina, aminoskupina, nitroskupina a alkoxykarbonylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka a

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 sú nezávisle jeden od druhého vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, kyanoskupina, nitroskupina, alkylsulfanylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, skupina $-N(OH)R^{12}$ (kde R^{12} je atóm vodíka, alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka), alebo skupina $R^{14}X^1-$ (kde X^1- je priama väzba, skupina $-O-$, skupina $-CH_2-$, skupina $-OC(O)-$, skupina $-C(O)-$, skupina $-S-$, skupina $-SO-$, skupina $-SO_2-$, skupina $-NR^{15}C(O)-$, skupina $-C(O)NR^{16}-$, skupina $-SO_2NR^{17}-$, skupina $-NR^{18}SO_2-$

alebo skupina $-NR^{15}-$ (kde R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} a R^{19} sú každá nezávisle jedna od druhej atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka) a R^{14} je atóm vodíka, prípadne substituovaná uhľovodíková skupina, prípadne substituovaná heterocyklylová skupina alebo prípadne substituovaná alkoxy skupina; pri príprave liečiva na použitie pri inhibícii kinázy aurora2.

Liečivá sú vhodné hlavne na liečenie proliferatívnych ochorení ako je rakovina a najmä rakovina, pri ktorej sa vyskytuje zvýšené množstvo aurora2 ako je rakovina hrubého čreva alebo rakovina prsníka.

V tomto opise termín „alkylová skupina“, pokiaľ sa použije samostatne alebo ako prípona, predstavuje štruktúru s priamym alebo rozvetveným reťazcom. Pokiaľ nie je uvedené inak, tieto skupiny obsahujú až 10, výhodne až 6 a ešte výhodnejšie až 4 atómy uhlíka. Podobne termíny „alkenylová skupina“ a „alkinylová skupina“ znamenajú nenasýtené priame alebo rozvetvené štruktúry obsahujúce napríklad 2 až 10, výhodne 2 až 6 atómov uhlíka. Cyklické skupiny, ako je cykloalkylová skupina, cykloalkenylová skupina a cykloalkinylová skupina majú podobnú povahu, ale obsahujú najmenej 3 atómy uhlíka. Termíny ako je „alkoxy skupina“, obsahujú alkylové skupiny, ktoré sú odborníkom v tejto oblasti známe.

Termín „atóm halogénu“ zahŕňa atóm fluóru, chlóru, brómu a jódu.

Odkazy na arylové skupiny sa týkajú aromatických karbocyklických skupín, ako je fenylová skupina a naftylová skupina. Termín „heterocyklylová skupina“ zahŕňa aromatické a nearomatické kruhy, obsahujúce napríklad 4 až 20, výhodne 5 až 8 atómov v kruhu, kde najmenej jeden z nich je heteroatóm ako je atóm

kyslíka, síry alebo dusíka. Medzi príklady takýchto skupín patrí furylová skupina, tienylová skupina, pyrolylová skupina, pyrolidinylová skupina, imidazolylová skupina, triazolylová skupina, tiazolylová skupina, tetrazolylová skupina, oxazolylová skupina, izoxazolylová skupina, pyrazolylová skupina, pyridylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyrazinilová skupina, pyridazinylová skupina, triazinylová skupina, chinolinylová skupina, izochinolinylová skupina, chinoxalinylová skupina, benzotiazolylová skupina, benzoxazolylová skupina, benzotienylová skupina alebo benzofurylová skupina. Medzi príklady nearomatických heterocyklylových skupín patrí morfolinoskupina, piperidinoskupina, azetidínová skupina, tetrahydrofurylová skupina, tetrahydropyridylová skupina. V prípade, že ide o bicyklické kruhy, môžu obsahovať aromatickú a nearomatickú časť.

„Heteroarylová skupina“ zahŕňa skupiny už opísané, ktoré majú aromatický charakter. Termín „arylalkylová skupina“ znamená arylovú skupinu substituovanú alkylovou skupinou ako je benzylová skupina.

Medzi ďalšie výrazy používané v opise patrí „uhľovodíková skupina“, čo je akákoľvek štruktúra obsahujúca atómy uhlíka a vodíka. Skupina môže byť nasýtená alebo nenasýtená. Môže to byť napríklad alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkenylová skupina alebo cykloalkinylová skupina alebo ich kombinácie.

Príklady takýchto kombinácií sú alkylová skupina, alkenylová skupina alebo alkinylová skupina substituovaná arylovou skupinou, arylalkylovou skupinou, cykloalkylovou skupinou, cykloalkenylovou skupinou alebo cykloalkinylovou skupinou, alebo arylová skupina, heterocyklylová skupina, alkoxy skupina, arylalkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkenylová skupina alebo cykloalkinylová skupina substituovaná alkylovou skupinou, alke-

nylovou skupinou, alkinylovou skupinou alebo alkoxy skupinou, môže však tiež ísť o ďalšie skupiny.

Medzi uhľovodíkové skupiny patrí hlavne alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, arylová skupina, aryl-alkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkenylová skupina alebo cykloalkinylová skupina.

Termín „funkčná skupina“ znamená reaktívne substituenty ako je nitroskupina, kyanoskupina, atóm halogénu, oxoskupina, skupina $=CR^{78}R^{79}$, skupina $C(O)_xR^{77}$, skupina OR^{77} , skupina $S(O)_yR^{77}$, skupina $NR^{78}R^{79}$, skupina $C(O)NR^{78}R^{79}$, skupina $OC(O)NR^{78}R^{79}$, skupina $=NOR^{77}$, skupina $-NR^{77}C(O)_xR^{78}$, skupina $-NR^{77}CONR^{78}R^{79}$, skupina $-N=CR^{78}R^{79}$, skupina $S(O)_yNR^{78}R^{79}$ alebo skupina $-NR^{77}S(O)_yNR^{78}$, kde R^{77} , R^{78} a R^{79} sú nezávisle jeden od druhého vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, prípadne substituovaná uhľovodíková skupina, prípadne substituovaná heterocyklylová skupina alebo prípadne substituovaná alkoxy skupina, alebo R^{78} a R^{79} tvoria spoločne prípadne substituovaný kruh, ktorý prípadne obsahuje ďalšie heteroatómy ako je atóm kyslíka, dusíka, síry, skupinu $S(O)$ alebo skupinu $S(O)_2$, kde x je celé číslo 1 alebo 2, y je 0 alebo celé číslo 1 až 3.

Vhodnými prípadnými substituentami uhľovodíkovej skupiny, heterocyklylovej skupiny alebo alkoxy skupiny R^{77} , R^{78} a R^{79} a tiež kruhov tvorených skupinami R^{78} a R^{79} sú atóm halogénu, perhalogénalkylová skupina ako je trifluórmetylová skupina, merkaptoskupina, tioalkylová skupina, hydroxylová skupina, karboxylová skupina, alkoxy skupina, heteroarylová skupina, heteroaryloxy skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkenylová skupina, cykloalkinylová skupina, alkenyloxyskupina, alkinyloxyskupina, alkoxyalkoxy skupina, aryloxyskupina (kde arylová skupina môže byť substituovaná atómom halogénu, nitroskupinou alebo hydroxylovou skupinou), kyanoskupina, nitroskupina, aminoskupina, mono- alebo di-alkylaminoskupina, oximinoskupina alebo skupina $S(O)_yR^{90}$, kde

y je rovnaké ako bolo definované pred týmto a R^{90} je uhľovodíková skupina ako je alkylová skupina.

Niektoré zlúčeniny všeobecného vzorca I môžu obsahovať chirálne centrum a predkladaný vynález zahŕňa použitie všetkých ich enantiomérnych foriem a tiež ich zmesí, vrátane racemických zmesí.

V zvláštnom uskutočnení podľa predkladaného vynálezu je v zlúčeninách vzorca I najmenej jedna zo skupín R^1 , R^2 , R^3 a R^4 skupina $R^{14}X^1-$, kde X^1 je definovaná v súvislosti so vzorcom I a R^{14} je atóm vodíka alebo alkylová skupina, prípadne substituovaná jednou alebo viacerými skupinami vybranými z funkčných skupín už pred týmto definovaných, alebo alkenylová skupina, alkinylová skupina, arylová skupina, heterocyklylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkenylová skupina alebo cykloalkinylová skupina, kde každá z týchto skupín môže byť substituovaná funkčnou skupinou už pred týmto definovanou, a kde akákoľvek arylová skupina, heterocyklylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkenylová skupina, cykloalkinylová skupina môže byť prípadne tiež substituovaná uhľovodíkovou skupinou, ako je alkylová skupina, alkenylová skupina alebo alkinylová skupina.

Napríklad R^{14} je vybraná z jednej z nasledovných dvadsiaticich dvoch skupín:

1) atóm vodíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka, ktorá môže byť nesubstituovaná alebo substituovaná jednou alebo viacerými funkčnými skupinami;

2) skupina $-R^aX^2C(O)R^{20}$ (kde X^2 je skupina $-O-$ alebo skupina $-NR^{21}-$ (kde R^{21} je atóm vodíka, alebo alkylová skupina prípadne substituovaná funkčnou skupinou) a R^{20} je alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, skupina $-NR^{22}R^{23}$ alebo skupina $-OR^{24}$ (kde R^{22} , R^{23} a R^{24} , ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, sú atóm

vodíka alebo alkylová skupina prípadne substituovaná funkčnou skupinou);

3) skupina $-R^bX^3R^{25}$ (kde X^3 je skupina $-O-$, skupina $-C(O)-$, skupina $-S-$, skupina $-SO-$, skupina $-SO_2-$, skupina $-OC(O)-$, skupina $-NR^{26}C(O)-$, skupina $-NR^{26}C(O)O-$, skupina $-C(O)NR^{27}-$, skupina $-C(O)ONR^{27}-$, skupina $-SO_2NR^{28}-$, skupina $-NR^{29}SO_2-$ alebo skupina $-NR^{30}-$ (kde R^{26} , R^{27} , R^{28} , R^{29} a R^{30} sú každá nezávisle jedna od druhej atóm vodíka alebo alkylová skupina prípadne substituovaná funkčnou skupinou) a R^{25} je atóm vodíka, uhľovodíková skupina (ako je definovaná už pred týmto) alebo nasýtená heterocyklická skupina, kde uhľovodíková alebo heterocyklická skupina môžu byť prípadne substituované jednou alebo viacerými funkčnými skupinami a heterocyklické skupiny môžu byť ďalej substituované uhľovodíkovou skupinou;

4) skupina $-R^cX^4R^cX^5R^{31}$ (kde X^4 a X^5 , ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, sú každá skupina $-O-$, $-C(O)-$, skupina $-S-$, skupina $-SO-$, skupina $-SO_2-$, skupina $-OC(O)-$, skupina $-NR^{32}C(O)-$, skupina $-NR^{32}C(O)O-$, skupina $-C(O)NR^{33}-$, skupina $-C(O)ONR^{33}-$, skupina $-SO_2NR^{34}-$, skupina $-NR^{35}SO_2-$ alebo skupina $-NR^{36}-$ (kde R^{32} , R^{33} , R^{34} , R^{35} a R^{36} sú každá nezávisle jedna od druhej atóm vodíka alebo alkylová skupina prípadne substituovaná funkčnou skupinou) a R^{31} je atóm vodíka, alkylová skupina prípadne substituovaná funkčnou skupinou;

5) skupina R^{37} , kde R^{37} je cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlika alebo nasýtená heterocyklická kruhová skupina (viazaná cez atóm uhlika alebo atóm dusíka), kde cykloalkylová skupina alebo heterocyklická skupina môžu byť substituované jednou alebo viacerými funkčnými skupinami alebo uhľovodíkovou skupinou alebo heterocyklylovou skupinou, kde uhľovodíková skupina alebo heterocyklylová skupina môže byť prípadne substituovaná jednou alebo viacerými funkčnými skupinami;

- 6) skupina $-R^dR^{37}$ (kde R^{37} je definovaná už pred týmto);
- 7) skupina $-R^eR^{37}$ (kde R^{37} je definovaná už pred týmto);
- 8) skupina $-R^fR^{37}$ (kde R^{37} je definovaná už pred týmto);
- 9) skupina R^{38} (kde R^{38} je pyridónová skupina, arylová skupina alebo aromatická heterocyklická skupina (viazaná cez atóm uhlíka alebo atóm dusíka) obsahujúca 1 až 3 heteroatómy vybrané z atómu kyslíka, atómu dusíka a atómu síry, kde pyridónová skupina, arylová skupina alebo aromatická heterocyklická skupina môže byť substituovaná jednou alebo viacerými funkčnými skupinami alebo uhľovodíkovými skupinami, ktoré sú prípadne substituované jednou alebo viacerými funkčnými skupinami alebo heterocyklylovými skupinami alebo heterocyklylovou skupinou prípadne substituovanou jednou alebo viacerými funkčnými skupinami alebo uhľovodíkovými skupinami);
- 10) skupina $-R^gR^{38}$ (kde R^{38} je rovnaká, ako už bolo definované pred týmto);
- 11) skupina $-R^hR^{38}$ (kde R^{38} je rovnaká, ako už bolo definované pred týmto);
- 12) skupina $-R^iR^{38}$ (kde R^{38} je rovnaká, ako už bolo definované pred týmto);
- 13) skupina $-R^jX^6R^{38}$ (kde X^6 je skupina $-O-$, skupina $-S-$, skupina $-SO-$, skupina $-SO_2-$, skupina $-OC(O)-$, skupina $-NR^{43}C(O)-$, skupina $-NR^{43}C(O)O-$, skupina $-C(O)NR^{44}-$, skupina $-C(O)ONR^{44}-$, skupina $-SO_2NR^{45}-$, skupina $-NR^{46}SO_2-$ alebo skupina $-NR^{47}-$ (kde R^{43} , R^{44} , R^{45} , R^{46} a R^{47} sú každá nezávisle atóm vodíka alebo alkylová skupina prípadne substituovaná funkčnou skupinou) a R^{38} je rovnaká, ako už bolo definované pred týmto);
- 14) skupina $-R^kX^7R^{38}$ (kde X^7 je skupina $-O-$, skupina $-C(O)-$,

skupina -S-, skupina -SO-, skupina -SO₂-, skupina -OC(O)-, skupina -NR⁴⁸C(O)-, skupina -NR⁴⁸C(O)O-, skupina -C(O)NR⁴⁹-, skupina -C(O)ONR⁴⁹-, skupina -SO₂NR⁵⁰-, skupina -NR⁵¹SO₂- alebo skupina -NR⁵²- (kde R⁴⁸, R⁴⁹, R⁵⁰, R⁵¹ a R⁵² sú každá nezávisle jedna od druhej atóm vodíka alebo alkylová skupina prípadne substituovaná funkčnou skupinou) a R³⁸ je rovnaká, ako už bolo definované pred týmto);

15) skupina -R^mX⁸R³⁸ (kde X⁸ je skupina -O-, skupina -C(O)-, skupina -S-, skupina -SO-, skupina -SO₂-, skupina -OC(O)-, skupina -NR⁵³C(O)-, skupina -NR⁵³C(O)O-, skupina -C(O)NR⁵⁴-, skupina -C(O)ONR⁵⁴-, skupina -SO₂NR⁵⁵-, skupina -NR⁵⁶SO₂- alebo skupina -NR⁵⁷- (kde R⁵³, R⁵⁴, R⁵⁵, R⁵⁶ a R⁵⁷ sú každá nezávisle jedna od druhej atóm vodíka alebo alkylová skupina prípadne substituovaná funkčnou skupinou) a R³⁸ je definovaná pred týmto);

16) skupina -RⁿX⁹RⁿR³⁸ (kde X⁹ je skupina -O-, skupina -C(O)-, skupina -S-, skupina -SO-, skupina -SO₂-, skupina -OC(O)-, skupina -NR⁵⁸C(O)-, skupina -NR⁵⁸C(O)O-, skupina -C(O)NR⁵⁹-, skupina -C(O)ONR⁵⁹-, skupina -SO₂NR⁶⁰-, skupina -NR⁶¹SO₂- alebo skupina -NR⁶²- (kde R⁵⁸, R⁵⁹, R⁶⁰, R⁶¹ a R⁶² sú každá nezávisle jedna od druhej atóm vodíka alebo alkylová skupina prípadne substituovaná funkčnou skupinou) a R³⁸ definovaná pred týmto);

17) skupina -R^pX⁹-R^pR³⁷ (kde X⁹ a R³⁷ sú definované pred týmto);

18) alkenylová skupina obsahujúca 2 až 5 atómov uhlíka, ktorá môže byť nesubstituovaná alebo ktorá môže byť substituovaná jednou alebo viacerými funkčnými skupinami;

19) alkinylová skupina obsahujúca 2 až 5 atómov uhlíka, ktorá môže byť nesubstituovaná alebo ktorá môže byť substituovaná jednou alebo viacerými funkčnými skupinami;

20) skupina $-R^tX^9R^tR^{37}$ (kde X^9 a R^{37} sú definované pred týmto);

21) skupina $-R^uX^9R^uR^{37}$ (kde X^9 a R^{37} sú definované pred týmto); a

22) skupina $-R^vR^{63}(R^{64})_q(X^9)_rR^{64}$ (kde X^9 je definovaná pred týmto, q je 0 alebo 1, r je 0 alebo 1 a R^{63} je alkylénová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo cyklická skupina vybraná z dvojväzbovej cykloalkylovej skupiny alebo heterocyklickej skupiny, kde alkylénová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka môže byť substituovaná jednou alebo viacerými funkčnými skupinami a kde cyklická skupina môže byť substituovaná jednou alebo viacerými funkčnými skupinami alebo uhľovodíkovou skupinou prípadne substituovanou jednou alebo viacerými funkčnými skupinami alebo heterocyklylovými skupinami, alebo heterocyklylovou skupinou prípadne substituovanou jednou alebo viacerými funkčnými skupinami alebo uhľovodíkovými skupinami; a R^{64} je atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo cyklická skupina vybraná z cykloalkylovej skupiny alebo heterocyklickej skupiny, kde alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka môže byť substituovaná jednou alebo viacerými funkčnými skupinami a kde cyklická skupina môže byť substituovaná jednou alebo viacerými funkčnými skupinami alebo uhľovodíkovou skupinou prípadne substituovanou jednou alebo viacerými funkčnými skupinami alebo heterocyklickými skupinami alebo heterocyklylovou skupinou prípadne substituovanou jednou alebo viacerými funkčnými skupinami alebo uhľovodíkovými skupinami;

a kde R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g , R^h , R^i , R^j , R^k , R^l , R^m , R^n , R^o , R^p , R^q , R^r , R^s , R^t , R^u , R^v a R^w sú nezávisle jeden od druhého vybrané zo skupiny, ktorú tvoria alkylénové skupiny obsahujúce 1 až 8 atómov uhlíka prípadne substituované jednou alebo viacerými funkčnými skupinami;

R^e , R^h , R^k a R^t sú nezávisle jeden od druhého vybrané zo skupiny, ktorú tvoria alkenylénové skupiny obsahujúce 2 až 8 atómov uhlíka prípadne substituované jednou alebo viacerými funkčnými skupinami a

R^f , R^i , R^m a R^u sú nezávisle jeden od druhého vybrané zo skupiny, ktorú tvoria alkynylénové skupiny obsahujúce 2 až 8 atómov uhlíka prípadne substituované jednou alebo viacerými funkčnými skupinami.

Zvláštnymi príkladmi dvadsiatich dvoch skupín predstavujúcich R^{14} sú:

1) atóm vodíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka, ktorá môže byť nesubstituovaná alebo môže byť substituovaná jednou alebo viacerými skupinami vybranými zo skupiny, ktorú tvorí hydroxylová skupina, oxiranylová skupina, atóm fluóru, chlóru, brómu a aminoskupina (vrátane alkylovej skupiny obsahujúcej 1 až 3 atómy uhlíka a trifluórmetylové skupiny);

2) skupina $-R^aX^2C(O)R^{20}$ (kde X^2 je skupina $-O-$ alebo skupina $-NR^{21}-$ (kde R^{21} je atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka) a R^{20} je alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, skupina $-NR^{22}R^{23}$ alebo skupina $-OR^{14}$ (kde R^{22} , R^{23} a R^{24} , ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, sú atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka, hydroxyalkylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka);

3) skupina $-R^bX^3R^{25}$ (kde X^3 je skupina $-O-$, $-C(O)-$, skupina $-S-$, skupina $-SO-$, skupina $-SO_2-$, skupina $-OC(O)-$, skupina

$\text{-NR}^{26}\text{C(O)-}$, skupina $\text{-NR}^{26}\text{C(O)O-}$, skupina $\text{-C(O)NR}^{27}\text{-}$, skupina $\text{-C(O)ONR}^{27}\text{-}$, skupina $\text{-SO}_2\text{NR}^{28}\text{-}$, skupina $\text{-NR}^{29}\text{SO}_2\text{-}$ alebo skupina $\text{-NR}^{30}\text{-}$ (kde R^{26} , R^{27} , R^{28} , R^{29} a R^{30} sú každá nezávisle jedna od druhej atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, hydroxyalkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka a s je 1 alebo 2) a R^{25} je atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, alkenylová skupina obsahujúca 2 až 6 atómov uhlíka, alebo cyklické skupiny vybrané zo skupiny, ktorú tvorí cyklopropylová skupina, cyklobutylová skupina, cyklopentylová skupina, cyklohexylová skupina, fenylová skupina alebo päťčlenná až šesťčlenná nasýtená heterocyklická skupina obsahujúca 1 až 2 heteroatómy nezávisle vybrané z atómu kyslíka, síry a dusíka, kde alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka môže niesť 1, 2 alebo 3 substituenty vybrané zo skupiny, ktorú tvorí oxoskupina, hydroxylová skupina, atóm halogénu, cyklopropylová skupina, aminoskupina, alkylaminoskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, di-alkylaminoskupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, alkyltioskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxykupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka a kde cyklická skupina môže niesť 1 alebo 2 substituenty vybrané zo skupiny, ktorú tvorí oxoskupina, hydroxylová skupina, atóm halogénu, kyanoskupina, kyanoalkylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, hydroxyalkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxykupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti aj v alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, alkylsulfonylalkylová skupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxykarbonylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, aminoalkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkylaminoskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, di(alkyl)aminoskupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, alkylaminoalkylová skupina obsahujúca v každej

alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, di(alkyl)aminoalkylová skupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, alkanoylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkylaminoalkoxyskupina obsahujúca v alkylovej aj v alkoxylovej časti vždy 1 až 4 atómy uhlíka, di(alkyl)aminoalkoxyskupina obsahujúca v každej alkylovej aj alkoxylovej časti vždy 1 až 4 atómy uhlíka a skupina $-(\text{-O-})_f(\text{R}^b)_g\text{D}$ (kde f je 0 alebo 1, g je 0 alebo 1 a kruh D je cyklická skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka, arylová skupina alebo päťčlenná až šesťčlenná nasýtená alebo nenasýtená heterocyklická skupina obsahujúca 1 až 2 heteroatómy, vybrané z atómu kyslíka, atómu síry a atómu dusíka, kde cyklická skupina môže niesť jeden alebo viac substituentov vybraných z atómu halogénu a alkylovej skupiny obsahujúcej 1 až 4 atómy uhlíka);

4) skupina $-\text{R}^c\text{X}^4\text{R}^c\text{X}^5\text{R}^{31}$ (kde X^4 a X^5 , ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, sú každá skupina $-\text{O}-$, skupina $-\text{C}(\text{O})-$, skupina $-\text{S}-$, skupina $-\text{SO}-$, skupina $-\text{SO}_2-$, skupina $-\text{NR}^{32}\text{C}(\text{O})-$, skupina $-\text{NR}^{32}\text{C}(\text{O})\text{O}-$, skupina $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{33}-$, skupina $-\text{C}(\text{O})\text{ONR}^{33}-$, skupina $-\text{SO}_2\text{NR}^{34}-$, skupina $-\text{NR}^{35}\text{SO}_2-$ alebo skupina $-\text{NR}^{36}-$ (kde R^{32} , R^{33} , R^{34} , R^{35} a R^{36} sú každá nezávisle jedna od druhej atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, hydroxyalkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka) a R^{31} je atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, hydroxyalkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka);

5) skupina R^{37} (kde R^{37} je štvorčlenná až šesťčlenná cykloalkylová skupina alebo nasýtený heterocyklický kruh (viazaný prostredníctvom atómu uhlíka alebo atómu dusíka) obsahujúci 1 až 2 heteroatómy nezávisle jeden od druhého vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm kyslíka, atóm síry a atóm dusíka,

kde cykloalkylová skupina alebo heterocyklická skupina môže niest' jeden alebo 2 substituenty vybrané zo skupiny, ktorú tvorí oxoskupina, hydroxylová skupina, atóm halogénu, kyanoskupina, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, hydroxyalkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, kyanoalkylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, cyklopropylová skupina, alkylsulfonylalkylová skupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxykarbonylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, karboxamidoskupina, aminoalkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkylaminoskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, di(alkyl)-aminoskupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, alkylaminoalkylová skupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, alkanoylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, di(alkyl)aminoalkylová skupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, alkylaminoalkoxyskupina obsahujúca v alkylovej časti aj v alkoxylovej časti vždy 1 až 4 atómy uhlíka, di(alkyl)aminoalkoxyskupina obsahujúca v každej alkylovej časti aj v alkoxylovej časti vždy 1 až 4 atómy uhlíka, nitroskupina, aminoskupina, alkoxyskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, hydroxyalkoxyskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, karboxylová skupina, trifluórmetylová skupina, skupina $-C(O)NR^{69}R^{70}$, skupina $-NR^{71}C(O)R^{72}$ (kde R^{69} , R^{70} , R^{71} a R^{72} , ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, sú každá atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, hydroxyalkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka) a skupina $-(-O-)_f(alkyl)_gkruhD$ obsahujúca v alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka (kde f je 0 alebo 1, g je 0 alebo 1 a kruh D je cyklická skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka, arylová skupina alebo päťčlenná až šesťčlenná nenasýtená heterocyklická skupina obsahujúca 1 až 2 heteroatómy nezávisle vybrané z atómu kyslíka, atómu síry a atómu dusíka, kde cyklická skupina môže niest' jeden alebo viac substituentov

vybraných z atómu halogénu a alkylovej skupiny obsahujúcej 1 až 4 atómy uhlíka);

6) skupina $-R^dR^{37}$ (kde R^{37} je definovaná pred týmto);

7) skupina $-R^eR^{37}$ (kde R^{37} je definovaná pred týmto);

8) skupina $-R^fR^{37}$ (kde R^{37} je definovaná pred týmto);

9) skupina R^{38} (kde R^{38} je pyridónová skupina, fenylová skupina alebo päťčlenná alebo šesťčlenná aromatická heterocyklická skupina (viazaná cez atóm uhlíka alebo dusíka) obsahujúca 1 až 3 heteroatómy vybrané z atómu kyslíka, atómu dusíka a atómu síry, kde pyridónová skupina, fenylová skupina alebo aromatická heterocyklická skupina môže niesť až 5 substituentov vybraných zo skupiny, ktorú tvorí hydroxylová skupina, nitro skupina, atóm halogénu, aminoskupina, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, hydroxyalkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, aminoalkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkylaminoskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, hydroxyalkoxyskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, oxoskupina, kyanoalkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, cyklopropylová skupina, alkylsulfonylalkylová skupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxykarbonylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, di(alkyl)aminoskupina skupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, alkylaminoalkylová skupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, alkanoylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, di(alkyl)-aminoalkylová skupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, alkylaminoalkoxyskupina obsahujúca v alkylovej časti aj v alkoxylovej časti vždy 1 až 4 atómy uhlíka, di(alkyl)aminoalkoxyskupina obsahujúca v každej alkylovej časti aj v alkoxylovej časti vždy 1 až 4 atómy uhlíka, karboxylová skupina, karboxamidoskupina, trifluórmetylová skupina, kyano-

skupina, skupina $-C(O)NR^{39}R^{40}$, skupina $-NR^{41}C(O)R^{42}$ (kde R^{39} , R^{40} , R^{41} a R^{42} , ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, sú atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, hydroxyalkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka) a skupina $-(O)_f(alkyl)_g$ obsahujúca v alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka (kde f je 0 alebo 1, g je 0 alebo 1 a kruh D je cyklická skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka, arylová skupina alebo päťčlenná až šesťčlenná nasýtená alebo nenasýtená heterocyklická skupina obsahujúca 1 až 2 heteroatómy nezávisle vybrané z atómu kyslíka, atómu síry a atómu dusíka, kde cyklická skupina môže niesť jeden alebo viac substituentov vybraných z atómu halogénu a alkylovej skupiny obsahujúcej 1 až 4 atómy uhlíka);

10) skupina $-R_gR^{38}$ (kde R^{38} je definovaná pred týmto);

11) skupina $-R^hR^{38}$ (kde R^{38} je definovaná pred týmto);

12) skupina $-R^iR^{38}$ (kde R^{38} je definovaná pred týmto);

13) skupina $-R^jX^6R^{38}$ (kde X^6 je skupina $-O-$, skupina $-C(O)-$, skupina $-S-$, skupina $-SO-$, skupina $-SO_2-$, skupina $-OC(O)-$, skupina $-NR^{43}C(O)-$, skupina $-NR^{43}C(O)O-$, skupina $-C(O)NR^{44}-$, skupina $-C(O)ONR^{44}-$, skupina $-SO_2NR^{45}-$, skupina $-NR^{46}SO_2-$ alebo skupina $-NR^{47}-$ (kde R^{43} , R^{44} , R^{45} , R^{46} a R^{47} sú každá nezávisle atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, hydroxyalkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka) a R^{38} je definovaná pred týmto);

14) skupina $-R^kX^7R^{38}$ (kde X^7 je skupina $-O-$, skupina $-C(O)-$, skupina $-S-$, skupina $-SO-$, skupina $-SO_2-$, skupina $-NR^{48}C(O)-$,

skupina $-\text{NR}^{48}\text{C}(\text{O})\text{O}-$, skupina $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{49}-$, skupina $-\text{C}(\text{O})\text{ONR}^{49}-$, skupina $-\text{SO}_2\text{NR}^{50}-$, skupina $-\text{NR}^{51}\text{SO}_2-$ alebo skupina $-\text{NR}^{52}-$ (kde R^{48} , R^{49} , R^{50} , R^{51} a R^{52} sú každá nezávisle jedna od druhej atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, hydroxyalkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka) a R^{38} je definovaná pred týmto);

15) skupina $-\text{R}^m\text{X}^8\text{R}^{38}$ (kde X^8 je skupina $-\text{O}-$, skupina $-\text{C}(\text{O})-$, skupina $-\text{S}-$, skupina $-\text{SO}-$, skupina $-\text{SO}_2-$, skupina $-\text{NR}^{53}\text{C}(\text{O})-$, skupina $-\text{NR}^{53}\text{C}(\text{O})\text{O}-$, skupina $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{54}-$, skupina $-\text{C}(\text{O})\text{ONR}^{54}-$, skupina $-\text{SO}_2\text{NR}^{55}-$, skupina $-\text{NR}^{56}\text{SO}_2-$ alebo $-\text{NR}^{57}-$ (kde R^{53} , R^{54} , R^{55} , R^{56} a R^{57} sú každá nezávisle jedna od druhej atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, hydroxyalkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka) a R^{33} je definovaná pred týmto);

16) skupina $-\text{R}^n\text{X}^9\text{R}^{38}$ (kde X^9 je skupina $-\text{O}-$, skupina $-\text{C}(\text{O})-$, skupina $-\text{S}-$, skupina $-\text{SO}-$, skupina $-\text{SO}_2-$, skupina $-\text{NR}^{58}\text{C}(\text{O})-$, skupina $-\text{NR}^{58}\text{C}(\text{O})\text{O}-$, skupina $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{59}-$, skupina $-\text{C}(\text{O})\text{ONR}^{59}-$, skupina $-\text{SO}_2\text{NR}^{60}-$, skupina $-\text{NR}^{61}\text{SO}_2-$ alebo skupina $-\text{NR}^{62}-$ (kde R^{58} , R^{59} , R^{60} , R^{61} a R^{62} sú každá nezávisle jedna od druhej atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, hydroxyalkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka) a R^{38} je definovaná pred týmto);

17) skupina $-\text{R}^p\text{X}^9-\text{R}^p\text{R}^{37}$ (kde X^9 a R^{37} sú definované pred týmto);

18) alkenylová skupina obsahujúca 2 až 5 atómov uhlíka, ktorá môže byť nesubstituovaná alebo substituovaná jednou alebo

viacerými skupinami vybranými zo skupiny, ktorú tvorí hydroxylová skupina, atóm fluóru, aminoskupina, alkylaminoskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, karboxylová skupina (a hlavne jej alkylestery), *N,N*-di(alkyl)aminoskupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, aminosulfonylová skupina, *N*-alkylaminosulfonylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka a *N,N*-di(alkyl)aminosulfonylová skupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka;

19) alkinylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka, ktorá môže byť nesubstituovaná alebo substituovaná jednou alebo viacerými skupinami vybranými zo skupiny, ktorú tvorí hydroxylová skupina, atóm fluóru, aminoskupina, alkylaminoskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, *N,N*-di(alkyl)aminoskupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, aminosulfonylová skupina, *N*-alkylaminosulfonylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka a *N,N*-di(alkyl)aminosulfonylová skupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka;

20) skupina $-R^x X^9 R^t R^{37}$ (kde X^9 a R^{37} sú definované pred týmto)

21) skupina $-R^u X^9 R^u R^{37}$ (kde X^9 a R^{37} sú definované pred týmto); a

22) skupina $-R^v R^{63} (R^v)_q (X^9)_r R^{64}$ (kde X^9 je definovaná pred týmto, q je 0 alebo 1, r je 0 alebo 1 a R^{63} je alkylénová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo cyklická skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí cyklopropylénová skupina, cyklobutylénová skupina, cyklopentylénová skupina, cyklohexylénová skupina alebo päťčlenná až šesťčlenná nasýtená heterocyklická skupina obsahujúca 1 až 2 heteroatómy vybrané z atómu kyslíka, atómu síry a atómu dusíka, kde alkylénová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka môže niesť 1 alebo 2 substituenty vybrané zo skupiny, ktorú tvorí oxoskupina, hydroxylová skupina, atóm halogénu a alkoxy skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka a kde cyklická

skupina môže niest' 1 alebo 2 substituenty vybrané zo skupiny, ktorú tvorí oxoskupina, hydroxylová skupina, atóm halogénu, kyanoskupina, kyanoalkylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, hydroxyalkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxykupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej aj v alkylovej časti vždy 1 až 4 atómy uhlíka, alkylsulfonylalkylová skupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxykarbonylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, aminoalkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkylaminoskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, di(alkyl)aminoskupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, alkylaminoalkylová skupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, di(alkyl)aminoalkylová skupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, alkylaminoalkoxykupina obsahujúca v alkylovej časti aj v alkoxylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, di(alkyl)aminoalkoxyskupina obsahujúca v každej alkylovej časti aj v alkoxylovej časti vždy 1 až 4 atómy uhlíka a skupina $-(-O-)_f(alkyl)_gkruhD$ obsahujúca v alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka (kde f je 0 alebo 1, g je 0 alebo 1 a kruh D je cyklická skupina vybraná z cykloalkylovej skupiny obsahujúcej 3 až 6 atómov uhlíka, arylovej skupiny alebo päťčlennej alebo šesťčlennej nasýtenej alebo nenasýtenej heterocyklickej skupiny obsahujúcej 1 až 2 heteroatómy vybrané z atómu kyslíka, atómu dusíka a atómu síry, kde cyklická skupina môže niest' jeden alebo viacero substituentov vybraných z atómu halogénu a alkylovej skupiny obsahujúcej 1 až 4 atómy uhlíka); a R^{64} je atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, alebo cyklická skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí cyklopropylová skupina, cyklobutylová skupina, cyklopentylová skupina, cyklohexylová skupina a päťčlenná až šesťčlenná nasýtená alebo nenasýtená heterocyklická skupina obsahujúca 1 až 2 heteroatómy vybrané z atómu kyslíka, atómu dusíka a atómu síry, kde alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka môže niest' 1 alebo 2 substituenty

vybrané zo skupiny, ktorú tvorí oxoskupina, hydroxylová skupina, atóm halogénu, alkokyskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka a kde cyklická skupina môže niesť 1 alebo 2 substituenty vybrané zo skupiny, ktorú tvorí oxoskupina, hydroxylová skupina, atóm halogénu, kyanoskupina, kyanoalkylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, hydroxyalkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkokyskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti aj v alkylovej časti vždy 1 až 4 atómy uhlíka, alkylsulfonylalkylová skupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxykarbonylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, aminoalkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkylaminoskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, di(alkyl)aminoskupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, alkylaminoalkylová skupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, di(alkyl)aminoalkylová skupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, alkylaminoalkoxyskupina obsahujúca v alkylovej aj v alkoxylovej časti vždy 1 až 4 atómy uhlíka, di(alkyl)aminoalkoxyskupina obsahujúca v každej alkylovej aj alkoxylovej časti vždy 1 až 4 atómy uhlíka a skupina $-(-O-)_f(alkyl)_gkruhD$ obsahujúca v alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka (kde f je 0 alebo 1, g je 0 alebo 1 a kruh D je cyklická skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka, arylová skupina alebo päťčlenná alebo šesťčlenná nasýtená alebo nenasýtená heterocyklická skupina obsahujúca 1 až 2 heteroatómy, vybrané z atómu kyslíka, atómu síry a atómu dusíka, kde cyklická skupina môže niesť jeden alebo viac substituentov vybraných z atómu halogénu alebo alkylovej skupiny obsahujúcej 1 až 4 atómy uhlíka);

a kde 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 a $R^{v'}$ sú nezávisle jeden od druhého vybrané zo skupiny, ktorú tvorí alkylénová skupina obsahujúca 1 až 8 atómov uhlíka

prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentami vybranými zo skupiny, ktorú tvorí hydroxylová skupina, atóm halogénu a aminoskupina;

R^e , R^h , R^k a R^i sú nezávisle jeden od druhého vybrané zo skupiny, ktorú tvorí alkenylénová skupina obsahujúca 2 až 8 atómov uhlíka prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentami vybranými z hydroxylovej skupiny, atómu halogénu a aminoskupiny a R^c môže byť ďalej väzba;

R^f , R^i , R^m a R^u sú nezávisle jedna od druhej vybrané zo skupiny, ktorú tvorí alkinylénová skupina obsahujúca 2 až 5 atómov uhlíka prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentami vybranými z hydroxylovej skupiny, atómu halogénu a aminoskupiny.

Výhodne sú R^1 , R^2 , R^3 , R^4 nezávisle jedna od druhej vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, kyanoskupina, nitro-skupina, trifluórmetylová skupina, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, alkoxy skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, alkylsulfanylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, skupina $-NR^{12}R^{13}$ (kde R^{12} a R^{13} , ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, sú atómy vodíka alebo alkylové skupiny obsahujúce 1 až 3 atómy uhlíka a ďalej jedna zo skupín R^{12} alebo R^{13} môže byť hydroxylová skupina), alebo skupina $R^{14}X^1-$ (kde X^1 je jednoduchá väzba, skupina $-O-$, skupina $-CH_2-$, skupina $-OC(O)-$, skupina $-C(O)-$, skupina $-S-$, skupina $-SO-$, skupina $-SO_2-$, skupina $-NR^{15}C(O)-$, skupina $-C(O)NR^{16}-$, skupina $-SO_2NR^{17}-$, skupina $-NR^{18}SO_2-$ alebo skupina $-NR^{19}-$ (kde R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} a R^{19} sú každá nezávisle jedna od druhej atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka) a R^{14} je vybraná z jednej z nasledujúcich skupín:

1') atóm vodíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 5

atómov uhlíka, ktorá môže byť nesubstituovaná alebo substituovaná jednou alebo viacerými skupinami vybranými z hydroxylovej skupiny, atómu fluóru alebo aminoskupiny,

2') skupina $\text{alkylX}^2\text{COR}^{20}$ obsahujúca v alkylovej časti 1 až 5 atómov uhlíka (kde X^2 je skupina $-\text{O}-$ alebo skupina $-\text{NR}^{21}-$ (kde R^{20} je atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka) a R^{21} je alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, skupina $-\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$ alebo skupina $-\text{OR}^{24}$ (kde R^{22} , R^{23} a R^{24} , ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, sú atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka);

3) skupina $\text{alkylX}^3\text{R}^{25}$ obsahujúca v alkylovej časti 1 až 5 atómov uhlíka (kde X^3 je skupina $-\text{O}-$, skupina $-\text{S}-$, skupina $-\text{SO}-$, skupina $-\text{SO}_2-$, skupina $-\text{OCO}-$, skupina $-\text{NR}^{26}\text{CO}-$, skupina $-\text{CONR}^{27}-$, skupina $-\text{SO}_2\text{NR}^{28}-$, skupina $-\text{NR}^{29}\text{SO}_2-$ alebo skupina $-\text{NR}^{30}-$ (kde R^{26} , R^{27} , R^{28} , R^{29} a R^{30} sú každá nezávisle jedna od druhej atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka) a R^{25} je atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, cyklopentylová skupina, cyklohexylová skupina alebo päťčlenná až šesťčlenná nasýtená heterocyklická skupina obsahujúca 1 až 2 heteroatómy nezávisle vybrané z atómu kyslíka, atómu síry a atómu dusíka, kde alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka môže niesť 1 alebo 2 substituenty vybrané z oxoskupiny, hydroxylovej skupiny, atómu halogénu a alkoxyskupiny obsahujúcej 1 až 4 atómy uhlíka a kde cyklická skupina môže niesť 1 alebo 2 substituenty vybrané zo skupiny, ktorú tvorí oxoskupina, hydroxylová skupina, atóm halogénu, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, hydroxyalkylová skupina obsahujúca 1 až 4

atómy uhlíka a alkoxy skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka);

4') skupina $\text{alkylX}^4\text{alkylX}^5\text{R}^{31}$ obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 5 atómov uhlíka (kde X^4 a X^5 , ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, sú skupina $-\text{O}-$, skupina $-\text{S}-$, skupina $-\text{SO}-$, skupina $-\text{SO}_2-$, skupina $-\text{NR}^{32}\text{CO}-$, skupina $-\text{CONR}^{33}-$, skupina $-\text{SO}_2\text{NR}^{34}-$, skupina $-\text{NR}^{35}\text{SO}_2-$ alebo skupina $-\text{NR}^{36}-$ (kde R^{32} , R^{33} , R^{34} , R^{35} a R^{36} sú každá nezávisle jedna od druhej atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka);

5') skupina R^{37} (kde R^{37} je päťčlenná až šesťčlenná nasýtená heterocyklická skupina (viazaná prostredníctvom atómu uhlíka alebo atómu dusíka) obsahujúca 1 až 2 heteroatómy vybrané z atómu kyslíka, atómu síry a atómu dusíka, kde heterocyklická skupina môže niesť 1 alebo 2 substituenty vybrané zo skupiny, ktorú tvorí hydroxylová skupina, atóm halogénu, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, hydroxyalkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxy skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej aj v alkylovej časti vždy 1 až 4 atómy uhlíka a alkylsulfonylalkylová skupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka);

6') skupina alkylR^{37} obsahujúca v alkylovej časti 1 až 5 atómov uhlíka (kde R^{37} je rovnaká, ako bolo definované pred týmto v bode (5'));

7') skupina alkenylR^{37} obsahujúca v alkenylovej časti 2 až 5 atómov uhlíka (kde R^{37} je rovnaká, ako bolo definované pred týmto v bode (5'));

8') skupina alkinylR^{37} obsahujúca v alkinylovej časti 2 až 5 atómov uhlíka (kde R^{37} je rovnaká, ako bolo definované pred týmto

v bode (5'));

9') skupina R^{38} (kde R^{38} je pyridónová skupina, fenylová skupina alebo päťčlenná až šesťčlenná aromatická heterocyklická skupina (viazaná cez atóm uhlíka alebo cez atóm dusíka) obsahujúca 1 až 3 heteroatómy vybrané z atómu kyslíka, atómu dusíka a atómu síry, kde pyridónová skupina, fenylová skupina alebo aromatická heterocyklická skupina môže niesť až 5 substituentov na vhodnom atóme uhlíka vybraných zo skupiny, ktorú tvorí hydroxylová skupina, atóm halogénu, aminoskupina, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxy skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, hydroxyalkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, aminoalkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkylaminoskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, hydroxyalkoxy skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, karboxylová skupina, trifluórmetylová skupina, kyanoskupina, skupina $-\text{CONR}^{39}\text{R}^{40}$ a skupina $-\text{NR}^{41}\text{COR}^{42}$ (kde R^{39} , R^{40} , R^{41} a R^{42} , ktoré sú rovnaké alebo rôzne, sú atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka);

10') skupina alkylR^{38} obsahujúca v alkylovej časti 1 až 5 atómov uhlíka (kde R^{38} je definovaná pred týmto v bode (9'));

11') skupina alkenylR^{38} obsahujúca v alkenylovej časti 2 až 5 atómov uhlíka (kde R^{38} je definovaná pred týmto v bode (9'));

12') skupina alkinylR^{38} obsahujúca v alkinylovej časti 2 až 5 atómov uhlíka (kde R^{38} je definovaná pred týmto v bode (9'));

13') skupina $\text{alkylX}^6\text{R}^{38}$ obsahujúca v alkylovej časti 1 až 5 atómov uhlíka (kde X^6 je skupina $-\text{O}-$, skupina $-\text{S}-$, skupina $-\text{SO}-$, skupina $-\text{SO}_2-$, skupina $-\text{NR}^{43}\text{CO}-$, skupina $-\text{CONR}^{44}-$, skupina $-\text{SO}_2\text{NR}^{45}-$, skupina $-\text{NR}^{46}\text{SO}_2-$ alebo skupina $-\text{NR}^{47}-$ (kde R^{43} , R^{44} , R^{45} ,

R^{46} a R^{47} sú každá nezávisle jedna od druhej atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka) a R^{38} je definovaná pred týmto v bode (9'));

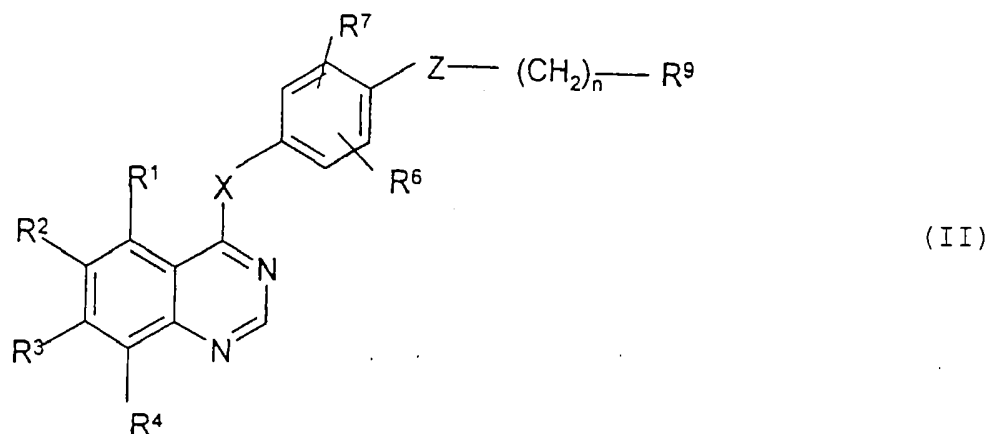
14') skupina alkenyl X^7R^{38} obsahujúca v alkenylovej časti 2 až 5 atómov uhlíka (kde X^7 je skupina -O-, skupina -S-, skupina -SO-, skupina -SO₂-, skupina -NR⁴⁸CO-, skupina -CONR⁴⁹-, skupina -SO₂NR⁵⁰-, skupina -NR⁵¹SO₂- alebo skupina -NR⁵²- (kde R^{48} , R^{49} , R^{50} , R^{51} a R^{52} sú každá nezávisle jedna od druhej atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka) a R^{38} je definovaná pred týmto v bode (9'));

15') skupina alkynyl X^8R^{38} obsahujúca v alkynylovej časti 2 až 5 atómov uhlíka (kde X^8 je skupina -O-, skupina -S-, skupina -SO-, skupina -SO₂-, skupina -NR⁵³CO-, skupina -CONR⁵⁴-, skupina -SO₂NR⁵⁵-, skupina -NR⁵⁶SO₂- alebo skupina -NR⁵⁷- (kde R^{53} , R^{54} , R^{55} , R^{56} a R^{57} sú každá nezávisle jedna od druhej atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka) a R^{38} je definovaná pred týmto v bode (9'));

16') skupina alkyl X^9 alkyl R^{38} obsahujúca v alkylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka (kde X^9 je skupina -O-, skupina -S-, skupina -SO-, skupina -SO₂-, skupina -NR⁵⁸CO-, skupina -CONR⁵⁹-, skupina -SO₂NR⁶⁰-, skupina -NR⁶¹SO₂- alebo skupina -NR⁶²- (kde R^{58} , R^{59} , R^{60} , R^{61} a R^{62} je každá nezávisle atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka) a R^{38} je definovaná pred týmto v bode (9'));

17') skupina $\text{alkylX}^9\text{alkylR}^{37}$ obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka (kde X^9 a R^{37} sú definované v bode (5')).

Zvláštnymi príkladmi zlúčenín vzorca I sú zlúčeniny vzorca II



alebo ich soli, estery, amidy, alebo preliečivá;

kde X, Z, n, R^9 , R^6 , R^7 , R^1 , R^2 , R^3 a R^4 sú rovnaké, ako bolo definované pre zlúčeniny vzorca I.

Zvlášťne uskutočnenie podľa predkladaného vynálezu sa týka použitia zlúčeniny vzorca IIA, ktorá má štruktúru II uvedenú pred týmto alebo jej soli, esteru alebo amidu; a

kde X je atóm kyslíka alebo atóm síry alebo skupina $-\text{S}(\text{O})-$ alebo skupina $-\text{S}(\text{O})_2-$ alebo $-\text{NR}^8-$, kde R^8 je atóm vodíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka;

Z je atóm kyslíka alebo atóm síry;

n je 0, alebo celé číslo 1 až 6;

R^9 je atóm vodíka alebo prípadne substituovaná uhľovodíková skupina alebo prípadne substituovaná heterocyklylová skupina;

a R^6 a R^7 sú nezávisle jedna od druhej vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, halogénalkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxyskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxymetylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, di(alkoxy)metylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, alkanoylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, trifluórmetylová skupina, kyanoskupina, aminoskupina, alkenylová skupina obsahujúca 2 až 5 atómov uhlíka, alkinylová skupina obsahujúca 2 až 5 atómov uhlíka, fenylová skupina, benzylová skupina alebo päťčlenná až šesťčlenná heterocyklická skupina obsahujúca 1 až 3 heteroatómy vybrané z atómu kyslíka, síry a dusíka, kde heterocyklická skupina môže byť aromatická alebo nearomatická a môže byť nasýtená (viazaná cez kruhový atóm uhlíka alebo dusíka) alebo nenasýtená (viazaná cez kruhový atóm uhlíka) a kde fenylová skupina, benzylová skupina alebo heterocyklická skupina môžu niesť na jednom alebo viacerých kruhových atómoch uhlíka až 5 substituentov vybraných zo skupiny, ktorú tvorí hydroxylová skupina, atóm halogénu, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, alkoxyskupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, alkanoyloxyskupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, trifluórmetylová skupina, kyanoskupina, aminoskupina, nitroskupina, alkanoylová skupina obsahujúca 2 až 4 atómy uhlíka, alkanoylaminoskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxykarbonylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, alkylsulfanylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkylsulfinylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkylsulfonylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, karbamoylová skupina, *N*-alkylkarbamoylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, *N,N*-di(alkyl)karbamoylová skupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, aminosulfonylová skupina, *N*-alkylaminosulfonylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, *N,N*-di(alkyl)aminosulfonylová skupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, alkylsulfonylaminoskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka a nasýtená heterocyklická skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí

morfolinoskupina, tiomorfolinoskupina, pyrolidinylová skupina, piperazinylová skupina, piperidinylová skupina, imidazolidinylová skupina a pyrazolidinylová skupina, kde nasýtená heterocyklická skupina môže niesť 1 alebo 2 substituenty vybrané zo skupiny, ktorú tvorí oxoskupina, hydroxylová skupina, atóm halogénu, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, alkoxyskupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, alkanoyloxyskupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, trifluórmetylová skupina, kyanoskupina, aminoskupina, nitroskupina a alkoxykarbonylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka, a

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 sú nezávisle jedna od druhej vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, kyanoskupina, nitroskupina, trifluórmetylová skupina, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, skupina $-NR^9R^{10}-$ (kde R^9 a R^{10} , ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, sú každá atóm vodíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka), alebo skupina $-X^1R^{14}$ (kde X^1 je jednoduchá väzba, skupina $-O-$, skupina $-CH_2-$, skupina $-OCO-$, karbonylová skupina, skupina $-S-$, skupina $-SO-$, skupina $-SO_2-$, skupina $-NR^{12}CO-$, skupina $-CONR^{12}-$, skupina $-SO_2NR^{12}-$, skupina $-NR^{13}SO_2-$ alebo skupina $-NR^{14}-$ (kde R^{12} , R^{13} a R^{14} sú každá nezávisle jedna od druhej atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka) a R^{14} je vybraná z jednej z nasledujúcich skupín:

1') atóm vodíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka, ktorá je nesubstituovaná alebo substituovaná jednou alebo viacerými skupinami vybranými zo skupiny, ktorú tvorí hydroxylová skupina, atóm fluóru alebo aminoskupina,

2') skupina $alkylX^2COR^{20}$ obsahujúca v alkylovej časti 1 až 5 atómov uhlíka (kde X^2 je skupina $-O-$ alebo skupina $-NR^{21}-$ (kde R^{20} je atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka

alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka) a R^{21} je alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, skupina $-NR^{22}R^{23}$ alebo skupina $-OR^{24}$ (kde R^{22} , R^{23} a R^{24} , ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, sú atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka);

3') skupina $alkylX^3R^{25}$ obsahujúca v alkylovej časti 1 až 5 atómov uhlíka (kde X^3 je skupina $-O-$, skupina $-S-$, skupina $-SO-$, skupina $-SO_2-$, skupina $-OCO-$, skupina $-NR^{26}CO-$, skupina $-CONR^{27}-$, skupina $-SO_2NR^{28}-$, skupina $-NR^{29}SO_2-$ alebo skupina $-NR^{30}-$ (kde R^{26} , R^{27} , R^{28} , R^{29} a R^{30} sú každá nezávisle jedna od druhej atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka) a R^{25} je atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, cyklopentylová skupina, cyklohexylová skupina alebo päťčlenná až šesťčlenná heterocyklická skupina obsahujúca 1 až 2 heteroatómy vybrané z atómu kyslíka, atómu síry a atómu dusíka, kde alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka môže niest' 1 alebo 2 substituenty vybrané zo skupiny, ktorú tvorí oxoskupina, hydroxylová skupina, atóm halogénu a alkoxyskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka a kde cyklická skupina môže niest' 1 alebo 2 substituenty vybrané zo skupiny, ktorú tvorí oxoskupina, hydroxylová skupina, atóm halogénu, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, hydroxyalkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka a alkoxyskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka);

4') skupina $alkylX^4alkylX^5R^{31}$ obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 5 atómov uhlíka (kde X^4 a X^5 , ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, sú každá skupina $-O-$, skupina $-S-$, skupina $-SO-$, skupina $-SO_2-$, skupina $-NR^{32}CO-$, skupina $-CONR^{33}-$, skupina $-SO_2NR^{34}-$, skupina $-NR^{35}SO_2-$ alebo skupina $-NR^{36}-$ (kde R^{32} , R^{33} , R^{34} ,

R^{35} a R^{36} sú každá nezávisle jedna od druhej atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka) a R^{31} je atóm vodíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka);

5') skupina R^{37} (kde R^{37} je päťčlenná až šesťčlenná heterocyklická skupina (viazaná cez atóm uhlíka alebo cez atóm dusíka) obsahujúca 1 až 2 heteroatómy nezávisle vybrané z atómu kyslíka, atómu síry a atómu dusíka, kde heterocyklická skupina môže niesť 1 alebo 2 substituenty vybrané zo skupiny, ktorú tvorí oxoskupina, hydroxylová skupina, atóm halogénu, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, hydroxyalkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxyskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej aj v alkylovej časti vždy 1 až 4 atómy uhlíka a alkylsulfonylalkylová skupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka);

6') skupina $\text{alkyl}R^{37}$ obsahujúca v alkylovej časti 1 až 5 atómov uhlíka (kde R^{37} je definovaná pred týmto v bode (5'));

7') skupina $\text{alkenyl}R^{37}$ obsahujúca v alkenylovej časti 2 až 5 atómov uhlíka (kde R^{37} je definovaná pred týmto v bode (5'));

8') skupina $\text{alkinyl}R^{37}$ obsahujúca v alkinylovej časti 2 až 5 atómov uhlíka (kde R^{37} je definovaná už pred týmto v bode (5'));

9') skupina R^{38} (kde R^{38} je pyridónová skupina, fenylová skupina alebo päťčlenná až šesťčlenná aromatická heterocyklická skupina (viazaná cez atóm uhlíka alebo cez atóm dusíka) obsahujúca 1 až 3 heteroatómy vybrané z atómu kyslíka, atómu dusíka a atómu síry, kde pyridónová skupina, fenylová skupina alebo aromatická heterocyklická skupina môže niesť na vhodnom atóme uhlíka až 5 substituentov vybraných zo skupiny, ktorú tvorí

hydroxylová skupina, atóm halogénu, aminoskupina, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxyskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, hydroxyalkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, aminoalkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkylaminoskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, hydroxyalkoxyskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, karboxylová skupina, trifluórmetylová skupina, kyanoskupina, skupina $-\text{CONR}^{39}\text{R}^{10}$ a skupina $-\text{NR}^{41}\text{COR}^{42}$ (kde R^{39} , R^{40} , R^{41} a R^{42} , ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, sú každá atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka);

10') skupina alkylR^{38} obsahujúca v alkylovej časti 1 až 5 atómov uhlíka (kde R^{38} je definovaná pred týmto v bode (9'));

11') skupina alkenylR^{38} obsahujúca v alkenylovej časti 2 až 5 atómov uhlíka (kde R^{38} je definovaná pred týmto v bode (9'));

12') skupina alkinylR^{38} obsahujúca v alkinylovej časti 2 až 5 atómov uhlíka (kde R^{38} je definovaná pred týmto v bode (9'));

13') skupina $\text{alkylX}^6\text{R}^{38}$ obsahujúca v alkylovej časti 1 až 5 atómov uhlíka (kde X^6 je skupina $-\text{O}-$, skupina $-\text{S}-$, skupina $-\text{SO}-$, skupina $-\text{SO}_2-$, skupina $-\text{NR}^{43}\text{CO}-$, skupina $-\text{CONR}^{44}-$, skupina $-\text{SO}_2\text{NR}^{45}-$, skupina $-\text{NR}^{46}\text{SO}_2-$ alebo skupina $-\text{NR}^{47}-$ (kde R^{43} , R^{44} , R^{45} , R^{46} a R^{47} sú každá nezávisle jedna od druhej atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka) a R^{38} je definovaná pred týmto v bode (9'));

14') skupina $\text{alkenylX}^7\text{R}^{38}$ obsahujúca v alkenylovej časti 2 až 5 atómov uhlíka (kde X^7 je skupina $-\text{O}-$, skupina $-\text{S}-$, skupina $-\text{SO}-$, skupina $-\text{SO}_2-$, skupina $-\text{NR}^{48}\text{CO}-$, skupina $-\text{CONR}^{49}-$, skupina

$-\text{SO}_2\text{NR}^{50}-$, skupina $-\text{NR}^{51}\text{SO}_2-$ alebo skupina $-\text{NR}^{52}-$ (kde R^{48} , R^{49} , R^{50} , R^{51} a R^{52} sú každá nezávisle jedna od druhej atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka) a R^{38} je definovaná pred týmto v bode (9'));

15') skupina alkynyl X^8R^{38} obsahujúca v alkynylovej časti 2 až 5 atómov uhlíka (kde X^8 je skupina $-\text{O}-$, skupina $-\text{S}-$, skupina $-\text{SO}-$, skupina $-\text{SO}_2-$, skupina $-\text{NR}^{53}\text{CO}-$, skupina $-\text{CONR}^{54}-$, skupina $-\text{SO}_2\text{NR}^{55}-$, skupina $-\text{NR}^{56}\text{SO}_2-$ alebo skupina $-\text{NR}^{57}-$ (kde R^{53} , R^{54} , R^{55} , R^{56} a R^{57} sú každá nezávisle jedna od druhej atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka) a R^{38} je definovaná pred týmto v bode (9'));

16') skupina alkyl $\text{X}^9\text{alkylR}^{38}$ obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka (kde X^9 je skupina $-\text{O}-$, skupina $-\text{S}-$, skupina $-\text{SO}-$, skupina $-\text{SO}_2-$, skupina $-\text{NR}^{58}\text{CO}-$, skupina $-\text{CONR}^{59}-$, skupina $-\text{SO}_2\text{NR}^{60}-$, skupina $-\text{NR}^{61}\text{SO}_2-$ alebo skupina $-\text{NR}^{62}-$ (kde R^{58} , R^{59} , R^{60} , R^{61} a R^{62} je každá nezávisle jedna od druhej atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka) a R^{38} je definovaná pred týmto v bode (9'));

17') skupina alkyl $\text{X}^9\text{alkylR}^{37}$ obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka (kde X^9 a R^{37} sú rovnaké, ako bolo definované v bode (5')), pri príprave liečiva na použitie pri výrobe liečiva na inhibíciu aurora 2 kinázy.

Výhodne je R^1 atóm vodíka. Výhodne je R^4 atóm vodíka alebo malý substituent obsahujúci reťazec s najmenej 3 a výhodne 4 prípadne substituovanými atómami uhlíka alebo heteroatómami, ako

je atóm kyslíka, atóm dusíka alebo atóm síry. Najvýhodnejšie je reťazec substituovaný polárnou skupinou, ktorá napomáha rozpustnosti.

V tomto prípade je X^1 výhodne atóm kyslíka a R^{14} zahŕňa metylénovú skupinu priamo susediacu s X^1 . Výhodne, pokiaľ je prítomná mostiková alkylénová skupina, alkenylénová skupina, alkinylénová skupina $R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, R^i, R^j, R^k, R^l, R^m, R^n, R^o, R^p, R^q, R^r, R^s, R^t, R^u, R^v, R^w, R^x, R^y, R^z, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29}, R^{30}, R^{31}, R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{35}, R^{36}, R^{37}, R^{38}, R^{39}, R^{40}, R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{45}, R^{46}, R^{47}, R^{48}, R^{49}, R^{50}, R^{51}, R^{52}, R^{53}, R^{54}, R^{55}, R^{56}, R^{57}, R^{58}, R^{59}, R^{60}, R^{61}, R^{62}, R^{63}, R^{64}, R^{65}, R^{66}, R^{67}, R^{68}, R^{69}, R^{70}, R^{71}, R^{72}, R^{73}, R^{74}, R^{75}, R^{76}, R^{77}, R^{78}, R^{79}, R^{80}, R^{81}, R^{82}, R^{83}, R^{84}, R^{85}, R^{86}, R^{87}, R^{88}, R^{89}, R^{90}, R^{91}, R^{92}, R^{93}, R^{94}, R^{95}, R^{96}, R^{97}, R^{98}, R^{99}$, najmenej jedna táto skupina obsahuje substituent a predovšetkým hydroxylový substituent.

R^{14} je výhodne vybraná zo skôr uvedených skupín (1), (3), (6), (10) alebo (22) a výhodne je vybraná zo skupín (1) alebo (10) uvedených pred týmto. R^{14} je predovšetkým skupina vybraná zo skupiny (1) už uvedenej, obzvlášť alkylová skupina ako je metylová skupina alebo atóm halogénu, substituovaná alkylová skupina alebo skupina vybraná zo skupiny (10) už skôr uvedenej. Pri vhodnom uskutočnení je najmenej jedna zo skupín R^2 alebo R^3 skupina O-alkyl R^{37} obsahujúca v alkylovej časti 1 až 5 atómov uhlíka a R^{37} je heterocyklický kruh ako je morfolínový kruh, viazaný cez atóm dusíka ako je 3-morfolinopropoxyskupina.

Ďalšími výhodnými skupinami R^3 sú skupiny vzorca (3) uvedeného pred týmto, predovšetkým tie, kde X^3 je skupina $-NR^{30}-$.

R^2 je výhodne vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, kyanoskupina, nitroskupina, trifluórmetylová skupina, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, skupina $-NR^{12}R^{13}$ (kde R^{12} a R^{13} , ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, sú každá atóm vodíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka), alebo skupina $-X^1R^{14}$. Výhodné príklady skupiny $-X^1R^{14}$ ako R^2 sú uvedené skôr v súvislosti so skupinou R^3 .

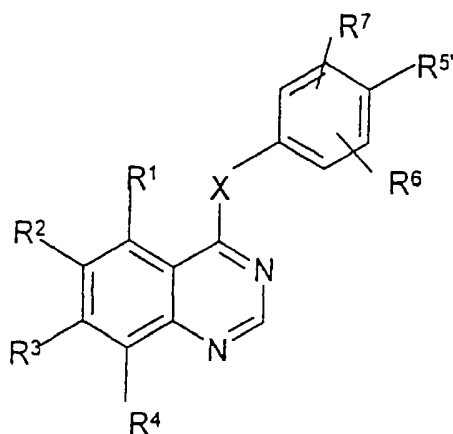
Ďalšími príkladmi R^2 a R^3 sú metoxyskupina alebo 3,3,3-tri-

fluóretoxyskupina. X je výhodne skupina NH alebo atóm kyslíka a najvýhodnejšie skupina NH.

R^9 je výhodne atóm vodíka, prípadne substituovaná alkenylová skupina, prípadne substituovaná arylová skupina alebo prípadne substituovaná heterocyklylová skupina. R^9 je zvlášť atóm vodíka, etenylová skupina, prípadne substituovaná fenylová skupina, prípadne substituovaná pyridylová skupina alebo prípadne substituovaná furanylová skupina a predovšetkým atóm vodíka, etenylová skupina, prípadne substituovaná fenylová skupina alebo prípadne substituovaná pyridylová skupina. Vhodnými prípadnými substituentami pre skupiny R^9 sú alkoxyskupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, ako je metoxyskupina, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka ako je metylová skupina, atóm halogénu, ako je atóm chlóru alebo nitroskupina a predovšetkým alkoxyskupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, ako je metoxyskupina alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, ako je metylová skupina.

Výhodne n je 0 keď R^9 je prípadne substituovaná fenylová skupina alebo naftylová skupina. Keď R^9 je atóm vodíka, n je vhodné iné ako 0 a výhodne 1 až 5, výhodnejšie 3 až 5.

Ďalšími príkladmi zlúčenín všeobecného vzorca I sú zlúčeniny všeobecného vzorca III



(III)

alebo ich soli, estery, amidy alebo preliečivá;

kde X , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 a R^7 sú rovnaké, ako bolo definované pre zlúčeniny vzorca I a R^5 je prípadne substituovaná uhľovodíková skupina, prípadne substituovaná heterocyklylová skupina alebo prípadne substituovaná alkoxy skupina pod podmienkou, že R^5 je iná, ako etenylová skupina substituovaná karboxylovou skupinou alebo jej amidovým alebo sulfónamidovým derivátom.

Medzi zvláštne príklady skupiny R^5 patrí alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, prípadne substituovaná funkčnou skupinou, predovšetkým karboxylovou skupinou alebo jej alkyl-esterom obsahujúcim v alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka, alebo kyanoskupinou alebo arylovou skupinou ako je fenylová skupina, ktorá môže byť sama substituovaná funkčnou skupinou. Obzvlášť výhodným príkladom skupiny R^5 je benzylová skupina a kyanobenzylová skupina.

Ďalším príkladom skupiny R^5 je prípadne substituovaná arylová skupina ako je fenylová skupina, kde prípadnými substituentami sú alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka a tak isto funkčné skupiny, predovšetkým nitroskupina a atóm halogénu ako je atóm brómu.

Medzi ďalšie príklady skupiny R^5 patrí alkinylová skupina obsahujúca 2 až 6 atómov uhlíka, predovšetkým etinylová skupina, ktorá môže byť prípadne substituovaná napríklad trimetylsilylovými skupinami alebo karboxylovou skupinou alebo jej alkyl-esterom obsahujúcim v alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka.

V ďalšom uskutočnení poskytuje predkladaný vynález použitie zlúčeniny vzorca IIIA, ktorá má štruktúru III už skôr uvedenú alebo jej soli, esteru alebo amidu; a

kde X je atóm kyslíka alebo atóm síry, skupina $S(O)$ alebo skupina $S(O)_2$, alebo skupina NR^8 , kde R^8 je atóm vodíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka;

R^5 je atóm vodíka alebo prípadne substituovaná uhľovodíková skupina alebo prípadne substituovaná heterocyklylová skupina;

a R^6 a R^7 sú nezávisle jedna od druhej vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, halogénalkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxy skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxy metylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, di(alkoxy) metylová skupina obsahujúca v každej alkoxylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, alkanoylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, trifluórmetylová skupina, kyanoskupina, aminoskupina, alkenylová skupina obsahujúca 2 až 5 atómov uhlíka, alkinylová skupina obsahujúca 2 až 5 atómov uhlíka, fenylová skupina, benzylová skupina alebo päťčlenná až šesťčlenná heterocyklická skupina obsahujúca 1 až 3 heteroatómy, nezávisle vybrané z atómu kyslíka, atómu síry a atómu dusíka, kde heterocyklická skupina môže byť aromatická alebo nearomatická a môže byť nasýtená (viazaná cez kruhový atóm kyslíka alebo atóm dusíka) alebo nenasýtená (viazaná cez kruhový atóm uhlíka) a kde fenylová skupina, benzylová skupina alebo heterocyklická skupina môže niest' na jednom alebo viacerých kruhových atómoch uhlíka až 5 substituentov vybraných zo skupiny, ktorú tvorí hydroxylová skupina, atóm halogénu, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, alkoxy skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, alkanoyloxyskupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, trifluórmetylová skupina, kyanoskupina, aminoskupina, nitroskupina, alkanoylová skupina obsahujúca 2 až 4 atómy uhlíka, alkanoylaminoskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxykarbonylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, alkylsulfanylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkylsulfinylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkylsulfonylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, karbamoylová skupina, N-alkylkarbamoylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, N,N-di(alkyl)karbamoylová skupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, aminosulfonylová skupina, N-alkylaminosulfonylová skupina

obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, *N,N*-di(alkyl)aminosulfonylová skupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, alkylsulfonylaminoskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka a nasýtená heterocyklická skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí morfolinoskupina, tiomorfolinoskupina, pyrrolidinylová skupina, piperazínylová skupina, piperidinylová skupina, imidazolidinylová skupina a pyrazolidinylová skupina, kde nasýtená heterocyklická skupina môže niesť 1 alebo 2 substituenty vybrané zo skupiny, ktorú tvorí oxoskupina, hydroxylová skupina, atóm halogénu, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, alkoxy skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, alkanoyloxyskupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, trifluórmetylová skupina, kyanoskupina, aminoskupina, nitroskupina a alkoxykarbonylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, a

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 sú nezávisle jedna od druhej vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, kyanoskupina, nitroskupina, trifluórmetylová skupina, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, skupina $-NR^9R^{10}-$ (kde R^9 a R^{10} , ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, sú každá atóm vodíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka) alebo skupina $-X^1R^{14}$ (kde X^1 je jednoduchá väzba, skupina $-O-$, skupina $-CH_2-$, skupina $-OCO-$, karbonylová skupina, skupina $-S-$, skupina $-SO-$, skupina $-SO_2-$, skupina $-NR^{12}CO-$, skupina $-CONR^{12}-$, skupina $-SO_2NR^{12}-$, skupina $-NR^{13}SO_2-$ alebo skupina $-NR^{14}-$ (kde R^{12} , R^{13} a R^{14} sú každá nezávisle jedna od druhej atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka) a R^{14} je vybraná z jednej z nasledujúcich skupín:

1') atóm vodíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka, ktorá je nesubstituovaná alebo substituovaná jednou alebo viacerými skupinami vybranými zo skupiny, ktorú tvorí hydroxylová skupina, atóm fluóru alebo aminoskupina,

2') skupina $\text{alkylX}^2\text{COR}^{20}$ obsahujúca v alkylovej časti 1 až 5 atómov uhlíka (kde X^2 je skupina -O- alebo skupina $-\text{NR}^{21}-$ (kde R^{20} je atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka) a R^{21} je alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, skupina $-\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$ alebo skupina $-\text{OR}^{24}$ (kde R^{22} , R^{23} a R^{24} , ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, sú atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka);

3') skupina $\text{alkylX}^3\text{R}^{25}$ obsahujúca v alkylovej časti 1 až 5 atómov uhlíka (kde X^3 je skupina -O-, skupina -S-, skupina -SO-, skupina -SO₂-, skupina -OCO-, skupina $-\text{NR}^{26}\text{CO}-$, skupina $-\text{CONR}^{27}-$, skupina $-\text{SO}_2\text{NR}^{28}-$, skupina $-\text{NR}^{29}\text{SO}_2-$ alebo skupina $-\text{NR}^{30}-$ (kde R^{26} , R^{27} , R^{28} , R^{29} a R^{30} je každá nezávisle jedna od druhej atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka) a R^{25} je atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, cyklopentylová skupina, cyklohexylová skupina alebo päťčlenná až šesťčlenná nasýtená heterocyklická skupina obsahujúca 1 až 2 heteroatómy vybrané z atómu kyslíka, atómu síry a atómu dusíka, kde alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka môže niesť 1 alebo 2 substituenty vybrané zo skupiny, ktorú tvorí oxoskupina, hydroxylová skupina, atóm halogénu a alkoxyskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka a kde cyklická skupina môže niesť 1 alebo 2 substituenty vybrané zo skupiny, ktorú tvorí oxoskupina, hydroxylová skupina, atóm halogénu, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, hydroxyalkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka a alkoxyskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka);

4') skupina $\text{alkylX}^4\text{alkylX}^5\text{R}^{31}$ (kde X^4 a X^5 , ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, sú každá skupina -O-, skupina -S-, skupina

-SO-, skupina -SO₂-, skupina -NR³²CO-, skupina -CONR³³-, skupina -SO₂NR³⁴-, skupina -NR³⁵SO₂- alebo skupina -NR³⁶- (kde R³², R³³, R³⁴, R³⁵ a R³⁶ je každá nezávisle jedna od druhej atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka) a R³¹ je atóm vodíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka);

5') skupina R³⁷ (kde R³⁷ je päťčlenná až šesťčlenná nasýtená heterocyklická skupina (viazaná cez atóm uhlíka alebo atóm dusíka) obsahujúca 1 až 2 heteroatómy nezávisle vybrané z atómu kyslíka, atómu síry a atómu dusíka, kde heterocyklická skupina môže niesť 1 alebo 2 substituenty vybrané zo skupiny, ktorú tvorí oxoskupina, hydroxylová skupina, atóm halogénu, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, hydroxyalkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxy skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej aj v alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka a alkylsulfonylalkylová skupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka);

6') skupina alkylR³⁷ obsahujúca v alkylovej časti 1 až 5 atómov uhlíka (kde R³⁷ je definovaná v bode (5'));

7') skupina alkenylR³⁷ obsahujúca v alkenylovej časti 2 až 5 atómov uhlíka (kde R³⁷ je definovaná v bode (5'));

8') skupina alkynylR³⁷ obsahujúca v alkinylovej časti 2 až 5 atómov uhlíka (kde R³⁷ je definovaná v bode (5'));

9') skupina R³⁸ (kde R³⁸ je pyridónová skupina, fenylová skupina alebo päťčlenná až šesťčlenná aromatická heterocyklická skupina (viazaná cez atóm uhlíka alebo atóm dusíka) obsahujúca 1 až 3 heteroatómy vybrané z atómu kyslíka, atómu síry a atómu dusíka, kde pyridónová skupina, fenylová skupina alebo aroma-

tická heterocyklická skupina môže niest' na vhodnom atóme uhlíka až 5 substituentov vybraných zo skupiny, ktorú tvorí hydroxylová skupina, atóm halogénu, aminoskupina, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxy skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, hydroxyalkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, aminoalkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkylaminoskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, hydroxyalkoxy skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, karboxylová skupina, trifluórmetylová skupina, kyanoskupina, skupina $-\text{CONR}^{39}\text{R}^{40}$ a skupina $-\text{NR}^{41}\text{COR}^{42}$ (kde R^{39} , R^{40} , R^{41} a R^{42} , ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, sú každá nezávisle jedna od druhej atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka));

10') skupina alkyl R^{38} obsahujúca v alkylovej časti 1 až 5 atómov uhlíka (kde R^{38} je definovaná pred týmto v bode (9'));

11') skupina alkenyl R^{38} obsahujúca v alkenylovej časti 2 až 5 atómov uhlíka (kde R^{38} je definovaná pred týmto v bode (9'));

12') skupina alkynyl R^{38} obsahujúca v alkynylovej časti 2 až 5 atómov uhlíka (kde R^{38} je definovaná pred týmto v bode (9'));

13') skupina alkyl X^6R^{38} obsahujúca v alkylovej časti 1 až 5 atómov uhlíka (kde X^6 je skupina $-\text{O}-$, skupina $-\text{S}-$, skupina $-\text{SO}-$, skupina $-\text{SO}_2-$, skupina $-\text{NR}^{43}\text{CO}-$, skupina $-\text{CONR}^{44}-$, skupina $-\text{SO}_2\text{NR}^{45}-$, skupina $-\text{NR}^{46}\text{SO}_2-$ alebo skupina $-\text{NR}^{47}-$ (kde R^{43} , R^{44} , R^{45} , R^{46} a R^{47} je každá nezávisle jedna od druhej atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka) a R^{38} je definovaná pred týmto v bode (9'));

14') skupina alkenyl X^7R^{38} obsahujúca v alkenylovej časti 2 až

5 atómov uhlíka (kde X^7 je skupina -O-, skupina -S-, skupina -SO-, skupina -SO₂-, skupina -NR⁴⁸CO-, skupina -CONR⁴⁹-, skupina -SO₂NR⁵⁰-, skupina -NR⁵¹SO₂- alebo skupina -NR⁵²- (kde R⁴⁸, R⁴⁹, R⁵⁰, R⁵¹ a R⁵² je každá nezávisle jedna od druhej atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka) a R³⁸ je definovaná pred týmto v bode (9'));

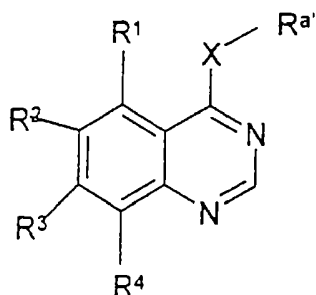
15') skupina alkynylX⁸R³⁸ obsahujúca v alkynylovej časti 2 až 5 atómov uhlíka (kde X⁸ je skupina -O-, skupina -S-, skupina -SO-, skupina -SO₂-, skupina -NR⁵³CO-, skupina -CONR⁵⁴-, skupina -SO₂NR⁵⁵-, skupina -NR⁵⁶SO₂- alebo skupina -NR⁵⁷- (kde R⁵³, R⁵⁴, R⁵⁵, R⁵⁶ a R⁵⁷ je každá nezávisle jedna od druhej atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka) a R³⁸ je definovaná pred týmto v bode (9'));

16') skupina alkylX⁹alkylR³⁸ obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka (kde X⁹ je skupina -O-, skupina -S-, skupina -SO-, skupina -SO₂-, skupina -NR⁵⁸CO-, skupina -CONR⁵⁹-, skupina -SO₂NR⁶⁰-, skupina -NR⁶¹SO₂- alebo skupina -NR⁶²- (kde R⁵⁸, R⁵⁹, R⁶⁰, R⁶¹ a R⁶² sú každá nezávisle jedna od druhej atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka) a R³⁸ je definovaná pred týmto v bode (9'));

17') skupina alkylX⁹alkylR³⁷ obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka (kde X⁹ a R³⁷ sú definované pred týmto v bode (5')), pri príprave liečiva na použitie na inhibíciu aurora 2 kinázy.

V ďalšom uskutočnení predkladaného vynálezu zlúčeninami

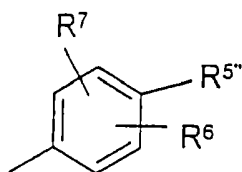
vzorca I sú zlúčeniny vzorca IV



(IV)

lebo ich soli, estery, amidy alebo preliečivá;

Kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a X sú definované v súvislosti so vzorcom I a $R^{a'}$ je 3-chinolínová skupina alebo skupina vzorca i



(i)

Kde R^6 a R^7 sú definované v súvislosti so vzorcom I a $R^{5''}$ je atóm halogénu alebo skupina vzorca $NR^{10}R^{10'}$, kde R^{10} a $R^{10'}$ sú definované pred týmto v súvislosti so vzorcom I.

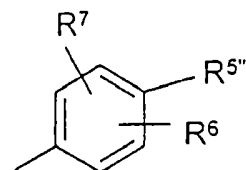
Príklady zvyšku $R^{5''}$ sú atómy halogénov, ako je atóm chlóru, fluóru alebo jódu.

Ďalšími príkladmi skupín $R^{5''}$ sú skupiny vzorca $NR^{10}R^{10'}$, kde R^{10} a $R^{10'}$ sú nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, uhľovodíkový zvyšok, ako je alkylová skupina alebo heterocyklylová skupina a predovšetkým atóm vodíka, uhľovodíkový zvyšok a najvýhodnejšie atóm vodíka. Ďalšími príkladmi skupín R^{10} a $R^{10'}$ sú skupiny, kde R^{10} a $R^{10'}$ sú skupiny, kde R^{10} a $R^{10'}$ spolu s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, tvoria heterocyklický

kruh, ako je morfolínová skupina alebo tetrahydropyridylová skupina. Ďalším uskutočnením sú zlúčeniny, kde R^5 je skupina $-N=NR^{11}$, kde R^{11} je uhľovodíkový zvyšok alebo heterocyklylová skupina a hlavne uhľovodíkový zvyšok, ako je alkylová alebo arylová skupina, ako je fenylová skupina.

V ďalšom uskutočnení sa predkladaný vynález týka použitia zlúčenín vzorca IVA, ktorých štruktúra zodpovedá vzorcu IV uvedenému už skôr, alebo jej soli, esteru alebo amidu;

Kde X je atóm kyslíka alebo síry, skupina $S(O)$ alebo skupina $S(O)_2$ alebo skupina NR^8 , kde R^8 je atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka; R^a je 3-chinolínová skupina alebo skupina vzorca i



(I)

Kde $R^{5''}$ je atóm halogénu alebo skupina vzorca $NR^{10}R^{10'}$, kde skupiny R^{10} a $R^{10'}$ sú vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka alebo prípadne substituovaný uhľovodíkový zvyšok, alebo R^{10} a $R^{10'}$ spolu s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, tvoria heterocyklický kruh, ktorý môže prípadne obsahovať ďalšie heteroatómy alebo azoskupinu vzorca $-N=N-R^{11}$, kde R^{11} je prípadne substituovaný uhľovodíkový zvyšok alebo prípadne substituovaná heterocyklická skupina;

R^6 a R^7 sú nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, atóm halogénu, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxy skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxy-metylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, di(alkoxy)metylová skupina obsahujúca v každej alkoxy-

lovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, alkanoylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, trifluórmetylová skupina, kyanoskupina, aminoskupina, alkenylová skupina obsahujúca 2 až 5 atómov uhlíka, alkinylová skupina obsahujúca 2 až 5 atómov uhlíka, fenylová skupina, benzylová skupina alebo 5- až 6-členná heterocyklická skupina obsahujúca 1 až 3 heteroatómy nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm kyslíka, atóm síry a atóm dusíka, a táto heterocyklická skupina môže byť aromatická alebo nearomatická a môže byť nasýtená (viazaná cez kruhový atóm uhlíka alebo dusíka) alebo nenasýtená (viazaná cez kruhový atóm uhlíka) a táto fenylová skupina, benzylová alebo heterocyklická skupina môže niesť na jednom alebo niekoľkých kruhových atómoch uhlíka až 5 substituentov vybraných zo skupiny, ktorú tvorí hydroxylová skupina, atómy halogénov, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, alkoxyskupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, alkanoyloxyskupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, trifluórmetylová skupina, kyanoskupina, aminoskupina, nitroskupina, alkanoylová skupina obsahujúca 2 až 4 atómy uhlíka, alkanoylaminoskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxykarbonylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkylsulfonylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkylsulfonylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, karbamoylová skupina, *N*-alkylkarbamoylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, *N,N*-di(alkyl)karbamoylová skupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, aminosulfonylová skupina, *N*-alkylaminosulfonylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, *N,N*-di(alkyl)aminosulfonylová skupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, alkylsulfonylaminoskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, nasýtená heterocyklická skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí morfolinoskupina, tiomorfolinoskupina, pyrrolidinylová skupina, piperazinylová skupina, piperidinylová skupina, imidazolidinylová skupina a pyrazolidinylová skupina a tieto nasýtené heterocyklické skupiny môžu niesť 1 alebo 2 substituenty vybrané zo skupiny, ktorú tvorí oxoskupina, hydro-

xylová skupina, atómy halogénov, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, alkoxy skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, alkanoyloxyskupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, trifluórmetylová skupina, kyanoskupina, aminoskupina, nitroskupina a alkoxykarbonylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, a

skupiny R^1 , R^2 , R^3 a R^4 sú nezávisle jedna od druhej vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, kyanoskupina, nitroskupina, trifluórmetylová skupina, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, skupina $-NR^9R^{10}-$ (kde R^9 a R^{10} , ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, každá predstavuje atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 3 atómy uhlíka), skupina $-X^1R^{14}$ (kde X^1 je jednoduchá väzba, skupina $-O-$, skupina $-CH_2-$, skupina $-OCO-$, karbonylová skupina, skupina $-S-$, skupina $-SO-$, skupina $-SO_2-$, skupina $-NR^{12}CO-$, skupina $-CONR^{12}-$, skupina $-SO_2NR^{12}-$, skupina $-NR^{13}SO_2-$ alebo skupina $-NR^{14}-$, kde R^{12} , R^{13} a R^{14} je každá nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka a zvyšok R^{14} je vybraný z jednej z nasledujúcich skupín:

1') atóm vodíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka, ktorá môže byť nesubstituovaná alebo substituovaná jednou alebo niekoľkými skupinami vybranými zo skupiny, ktorú tvorí hydroxylová skupina, atóm fluóru alebo aminoskupina,

2') skupina alkyl- X^2COR^{20} obsahujúca v alkylovej časti 1 až 5 atómov uhlíka (kde X^2 je skupina $-O-$ alebo skupina $-NR^{21}-$ a kde R^{20} je atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka) a R^{21} je alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, skupina $-NR^{22}R^{23}$ alebo skupina $-OR^{24}$ (kde R^{22} , R^{23} a R^{24} môžu byť

rovnaké alebo rôzne a každý z nich je atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka);

3') skupina $\text{alkyl-X}^3\text{R}^{25}$ obsahujúca v alkylovej časti 1 až 5 atómov uhlíka (kde X^3 je skupina -O-, skupina -S-, skupina -SO-, skupina -SO₂-, skupina -OCO-, skupina -NR²⁶CO-, skupina -CONR²⁷-, skupina -SO₂NR²⁸-, skupina -NR²⁹SO₂- alebo skupina -NR³⁰- (kde R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹ a R³⁰ je každá nezávisle atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka) a R²⁵ je atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, cyklopentylová skupina, cyklohexylová skupina alebo 5- až 6-členná nasýtená heterocyklická skupina s 1 až 2 heteroatómami nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí atóm kyslíka, atóm síry a atóm dusíka, kde alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka môže niest' 1 alebo 2 substituenty vybrané zo skupiny, ktorú tvorí oxoskupina, hydroxylová skupina, atómy halogénov a alkoxyskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka a kde cyklická skupina môže niest' 1 alebo 2 substituenty vybrané zo skupiny, ktorú tvorí oxoskupina, hydroxylová skupina, atómy halogénov, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, hydroxyalkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka a alkoxyskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka);

4') skupina $\text{alkyl-X}^4\text{-alkyl-X}^5\text{R}^{31}$ obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 5 atómov uhlíka (kde X^4 a X^5 , ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, sú každý skupina -O-, skupina -S-, skupina -SO-, skupina -SO₂-, skupina -NR³²CO-, skupina -CONR³³-, skupina -SO₂NR³⁴-, skupina -NR³⁵SO₂- alebo skupina -NR³⁶- (kde zvyšky R³², R³³, R³⁴, R³⁵ a R³⁶ sú každý nezávisle atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v

alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka) a R^{31} je atóm vodíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka);

5') skupina R^{37} (kde R^{37} je 5- až 6-členná nasýtená heterocyklická skupina (viazaná cez atóm uhlíka alebo cez atóm dusíka) s 1 až 2 heteroatómami nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí atóm kyslíka, síry a dusíka a táto heterocyklická skupina môže niesť 1 alebo 2 substituenty vybrané zo skupiny, ktorú tvorí oxoskupina, hydroxylová skupina, atómy halogénov, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, hydroxyalkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxyskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka a v alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka a alkylsulfonylalkylová skupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka);

6') skupina alkyl- R^{37} obsahujúca v alkylovej časti 1 až 5 atómov uhlíka (kde skupina R^{37} je definovaná skôr v bode (5'));

7') skupina alkenyl- R^{37} obsahujúca v alkenylovej časti 2 až 5 atómov uhlíka (kde skupina R^{37} je definovaná skôr v bode (5'));

8') skupina alkynyl- R^{37} obsahujúca v alkynylovej časti 2 až 5 atómov uhlíka (kde skupina R^{37} je definovaná už skôr v bode (5'));

9') skupina R^{38} (kde R^{38} je pyridónová skupina, fenylová skupina alebo 5- až 6-členná aromatická heterocyklická skupina (viazaná cez atóm uhlíka alebo dusíka) obsahujúca 1 až 3 heteroatómy vybrané zo skupiny, ktorú tvoria atómy kyslíka, dusíka a síry a táto pyridónová, fenylová alebo aromatická heterocyklická skupina môže niesť na dostupnom atóme uhlíka až 5 substituentov vybraných zo skupiny, ktorú tvorí hydroxylová skupina, atómy halogénov, aminoskupina, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxyskupina obsahujúca 1 až 4

atómy uhlíka, hydroxyalkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, aminoalkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkylaminoskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, hydroxyalkoxyskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, karboxyskupina, trifluórmetylová skupina, kyanoskupina, skupina $-\text{CONR}^{39}\text{R}^{40}$ a skupina $-\text{NR}^{41}\text{COR}^{42}$ (kde zvyšky R^{39} , R^{40} , R^{41} a R^{42} , ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, sú každý atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka);

10') skupina alkyl- R^{38} obsahujúca v alkylovej časti 1 až 5 atómov uhlíka (kde zvyšok R^{38} je definovaný pred týmto v bode (9'));

11') skupina alkenyl- R^{38} obsahujúca v alkenylovej časti 2 až 5 atómov uhlíka (kde zvyšok R^{38} je definovaný pred týmto v bode (9'));

12') skupina alkynyl- R^{38} obsahujúca v alkynylovej časti 2 až 5 atómov uhlíka (kde zvyšok R^{38} je definovaný pred týmto v bode (9'));

13') skupina alkyl- X^6R^{38} obsahujúca v alkylovej časti 1 až 5 atómov uhlíka (kde X^6 je skupina $-\text{O}-$, skupina $-\text{S}-$, skupina $-\text{SO}-$, skupina $-\text{SO}_2-$, skupina $-\text{NR}^{43}\text{CO}-$, skupina $-\text{CONR}^{44}-$, skupina $-\text{SO}_2\text{NR}^{45}-$, skupina $-\text{NR}^{46}\text{SO}_2-$ alebo skupina $-\text{NR}^{47}-$ (kde zvyšky R^{43} , R^{44} , R^{45} , R^{46} a R^{47} sú každý nezávisle atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka) a skupina R^{38} je definovaná pred týmto v bode (9'));

14') skupina alkenyl- X^7R^{38} obsahujúca v alkenylovej časti 2 až 5 atómov uhlíka (kde X^7 je skupina $-\text{O}-$, skupina $-\text{S}-$, skupina

-SO-, skupina -SO₂-, skupina -NR⁴⁸CO-, skupina -CONR⁴⁹-, skupina -SO₂NR⁵⁰-, skupina -NR⁵¹SO₂- alebo skupina -NR⁵²- (kde skupiny R⁴⁸, R⁴⁹, R⁵⁰, R⁵¹ a R⁵² sú každá nezávisle atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka) a R³⁸ je definovaná pred týmto v bode (9');;

15') skupina alkynyl-X⁸R³⁸ obsahujúca v alkynylovej časti 2 až 5 atómov uhlíka (kde X⁸ je skupina -O-, skupina -S-, skupina -SO-, skupina -SO₂-, skupina -NR⁵³CO-, skupina -CONR⁵⁴-, skupina -SO₂NR⁵⁵-, skupina -NR⁵⁶SO₂- alebo skupina -NR⁵⁷- (kde skupiny R⁵³, R⁵⁴, R⁵⁵, R⁵⁶ a R⁵⁷ sú každá nezávisle atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka) a R³⁸ je definovaná pred týmto v bode (9'));

16') skupina alkyl-X⁹-alkyl-R³⁸ obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka (kde X⁹ je skupina -O-, skupina -S-, skupina -SO-, skupina -SO₂-, skupina -NR⁵⁸CO-, skupina -CONR⁵⁹-, skupina -SO₂NR⁶⁰-, skupina -NR⁶¹SO₂- alebo skupina -NR⁶²- (kde každý zvyšok R⁵⁸, R⁵⁹, R⁶⁰, R⁶¹ a R⁶² je nezávisle atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka) a R³⁸ je definovaná pred týmto v bode (9'));

17') skupina alkyl-X⁹-alkyl-R³⁷ obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka (kde X⁹ a R³⁷ sú definované pred týmto v bode (5'));

na prípravu liečiv na použitie pri inhibícii kinázy aurora 2.

Vo všetkých skôr uvedených zlúčeninách sú skupiny R⁶ a R⁷

vhodne vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, atómy halogénov, alkoxykupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlika, ako je metoxykupina alebo etoxykupina, kyanoskupina, trifluórmetylová skupina alebo fenylová skupina.

Výhodné skupiny R^6 a R^7 sú atómy vodíka.

Vhodnými preliečivami zlúčenín vzorca I sú skupiny, ktoré zlepšujú rozpustnosť a obsahujú fosfáty a sulfáty, predovšetkým fosfáty a ich alkylové, arylové alebo arylalkylové deriváty, ako je dibenzylfosfát. Skupina preliečiva môže byť pripojená v ľubovolnej vhodnej polohe molekuly, napríklad ako derivát hydroxylovej skupiny, ale hlavne výhodne môže byť prítomná na jednej alebo niekoľkých skupinách R^1 , R^2 , R^3 alebo R^4 , vhodne na skupine R^2 alebo R^3 .

Vhodnými farmaceuticky prijateľnými soľami zlúčenín vzorca I sú kyslé adičné soli, ako je metánsulfonát, fumarát, hydrochlorid, hydrobromid, citrát, maleát a soli tvorené kyselinou fosforečnou a sírovou. Podľa počtu skupín s nábojom a veľkosti náboja katiónov alebo aniónov, môžu byť prítomné viac než jeden katión alebo anión. Pokiaľ zlúčenina vzorca I obsahuje kyslú skupinu, soli môžu byť bázické, ako sú soli alkalických kovov napríklad sodíka, soli kovov alkalických zemin napríklad vápnika alebo horčíka, soli organických amínov napríklad trietylaminu, morfolínu, *N*-metylpiperidínu, *N*-etylpipepidínu, prokaínu, dibenzylaminu, *N,N*-dibenzyletylamínu alebo aminokyselín, napríklad lyzínu. Vhodné farmaceuticky prijateľné soli sú sodné soli.

In vivo hydrolyzovateľným esterom zlúčenín vzorca I obsahujúcich karboxylové alebo hydroxylové skupiny je napríklad farmaceuticky prijateľný ester, ktorý sa v tele človeka alebo živočích hydrolyzuje, pričom vzniká pôvodná kyselina alebo alkohol.

Vhodné farmaceuticky prijateľné estery karboxylových kyselín sú alkylestery obsahujúce v alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka, ako sú metylestery alebo etylestery, alkoxy-metylestery obsahujúce v alkoxylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka napríklad metoxymetylestery, alkynoyloxymetylestery obsahujúce v alkanoylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka napríklad pivaloyloxymetylestery, ftalidylestery, cykloalkoxykarbonyloxyalkylestery obsahujúce v cykloalkoxylovej časti 3 až 8 atómov uhlíka a v alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka napríklad 1-cyklohexylkarbonyloxyetylestery; 1,3-dioxolen-2-onylmetylestery napríklad 5-metyl-1,3-dioxolen-2-onylmetylestery; a alkoxykarbonyloxyetyl-estery obsahujúce v alkoxylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka napríklad 1-metoxycarbonyloxyetylestery a môžu byť tvorené ľubovoľnou karboxylovou skupinou zlúčenín podľa predkladaného vynálezu.

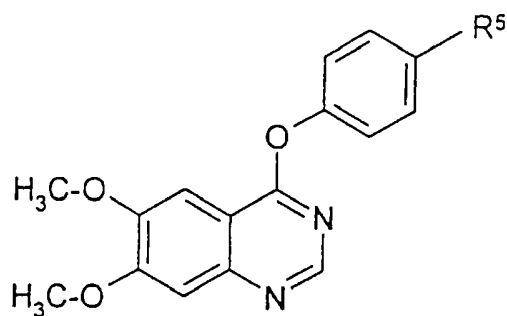
Medzi *in vivo* hydrolyzovateľné estery zlúčenín vzorca I obsahujúce hydroxyskupiny patria aj anorganické estery, ako sú fosfátové estery a α -acyloxyalkylétery a ich príbuzné zlúčeniny, ktoré *in vivo* hydrolýzou uvoľňujú pôvodné hydroxyskupiny. Príkladmi α -acyloxyalkyléterov sú acetoxymetoxyétery a 2,2-dimetylpropionyloxymetoxyétery. Vhodné skupiny tvoriace *in vivo* hydrolyzovateľné estery hydroxyskupín sú alkanoylové, benzoylové, fenylacetylové a substituované benzoylové skupiny a fenylacetylové, alkoxykarbonylové (pričom sa získajú alkylkarbonátové estery) skupiny, dialkylkarbamoylové skupiny a *N*-(dialkylaminoetyl)-*N*-alkylkarbamoylové skupiny (pričom sa získajú karbamáty), dialkylaminoacetylové skupiny a karboxyacetylové skupiny.

Vhodné amidy vznikajú zo zlúčenín vzorca I, ktoré obsahujú karboxyskupiny, ktoré sa derivatizujú na amidy ako je *N*-alkylamid a *N,N*-di(alkyl)amid obsahujúci v každej alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka, ako je *N*-metylamid, *N*-etylamid, *N*-propylamid, *N,N*-dimetylamid, *N*-etyl-*N*-metylamid alebo *N,N*-dietylamid.

Estery, ktoré nie sú *in vivo* hydrolyzovateľné, môžu byť vhodné ako medziprodukty prípravy zlúčenín vzorca I.

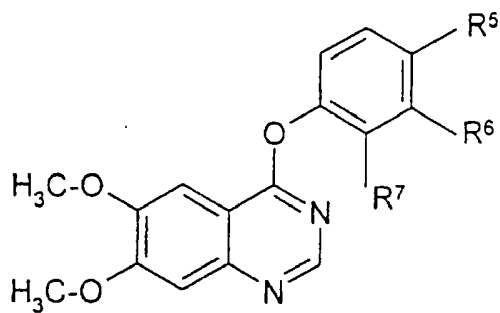
Konkrétne príklady zlúčenín vzorca I sú uvedené v tabuľkách 1 až 5.

Tabuľka 1



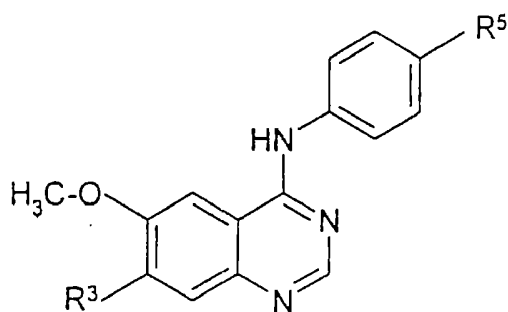
Č.	R ⁵	Č.	R ⁵
1	<i>n</i> -propoxy	8	fenyl
2	fenoxy	9	<i>n</i> -propyl
3	benzyloxy	10	benzyl
4	metyltio	11	4-brómfenyl
5	<i>n</i> -pentoxy	12	2-kyanoetyl
6	2-(karbometoxy)etyl	13	jodo
7	4-nitrofenyl	14	-N=N-fenyl

Tabuľka 2



Č	R ⁵	R ⁶	R ⁷
15	F	F	H
16	Cl	H	fenyl

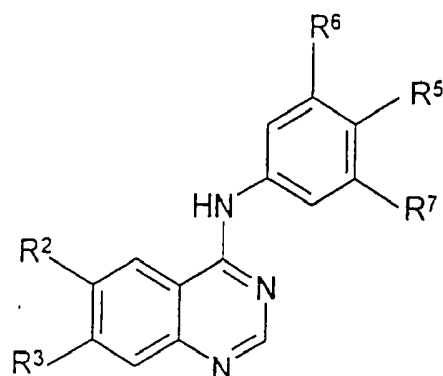
Tabuľka 3



Č	R ³	R ⁵
17	OCH ₃	<i>n</i> -butoxy
18	OCH ₃	OCH ₂ -(2-pyridyl)
19	OCH ₃	OCH ₂ CH ₂ -fenyl
20	OCH ₃	alyloxy
21	OCH ₃	OCH ₂ -(2-furyl)
22	OCH ₃	2-(trimetylsilyl)etynyl
23	OCH ₃	etynyl
24	OCH ₃	2-(karboetoxy)etynyl
25	OCH ₃	2-(karboetoxy)ethyl
26	OCH ₃	amino
27	benzyloxy	fenoxy

Č	R ³	R ⁵
28	3-(4-morfolino)propoxy	tiometyl
29	3-(4-morfolino)propoxy	fenoxy
30	3-(4-morfolino)propoxy	benzyloxy
31	3-(4-morfolino)propoxy	(4-nitrofenyl)tio
32	3-(4-morfolino)propoxy	n-butoxy
33	3-(4-morfolino)propoxy	4-chlór-fenoxy
34	3-(4-morfolino)propoxy	CH(CN)-fenyl
35	3-(4-morfolino)propoxy	n-hexyl
36	3-(4-morfolino)propoxy	n-butyl
37	3-(4-morfolino)propoxy	benzyl
38	3-(4-morfolino)propoxy	amino
39	3-(4-morfolino)propoxy	4-morfolino
40	3-(4-morfolino)propoxy	1-piperidino

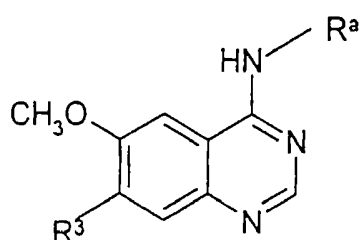
Tabuľka 4



Č	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷
41	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₂ -(2-pyridyl)	CH ₃	H
42	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₂ -(4-metyl-2-pyridyl)	CH ₃	H
43	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₂ -(4-metoxi-2-pyridyl)	CH ₃	H
44	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₂ -(6-metyl-2-pyridyl)	CH ₃	H
45	OCH ₃	OCH ₃ CF ₃	OCH ₂ -(2-pyridyl)	F	H
46	OCH ₃	3-(4-morfolino)-	4-chlór-fenoxy	Cl	H

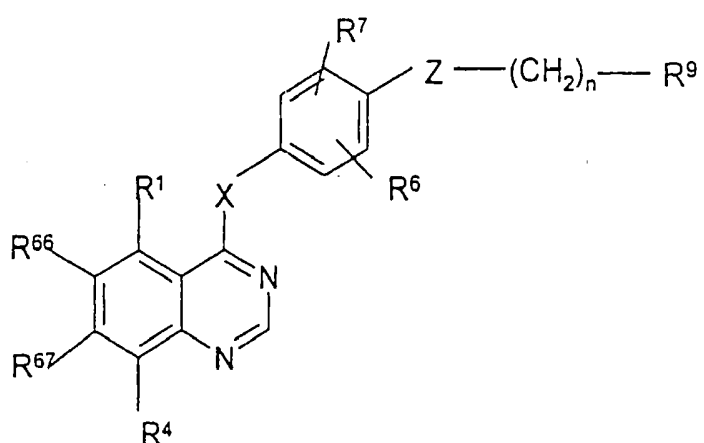
Č	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷
		propoxy			
47	OCH ₃	3-(4-morfolino)- propoxy	4-chlórfenyltio	Cl	Cl
48	acetoxý	OCH ₃	OCH ₂ -(2- -pyridyl)	F	H

Tabuľka 5



Č	R ³	R ^a
49	3-(4-morfolino)propoxy	3-chinolinyl

Niektoré zlúčeniny vzorca I sú nové a tvoria ďalší predmet predkladaného vynálezu. Konkrétnymi príkladmi týchto zlúčenín sú zlúčeniny vzorca IIB



(IIB)

alebo ich soli, estery, amidy a preliečivá;

kde X, Z, R¹, R⁴, R⁹, R⁶ a R⁷ a n sú definované v súvislosti

so vzorcom II a zvyšok R^{66} je vybraný zo skupiny, ktorú tvoria atómy halogénov, kyanoskupina, nitroskupina, trifluórmetylová skupina, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, skupina $-NR^{12}R^{13}$ (kde R^{12} a R^{13} , ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, je každý atómom vodíka alebo alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 3 atómy uhlíka), alebo skupina $-X^1R^{14}$, kde X^1 a R^{14} sú definované v súvislosti so vzorcom I a R^{14} je predovšetkým skupina z podskupiny (1) alebo (10), a

R^{67} je alkoxykupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka prípadne substituovaná atómom fluóru alebo skupina X^1R^{38} , kde X^1 a R^{38} sú definované v súvislosti so vzorcom I a X^1 je predovšetkým atóm kyslíka a R^{38} je 5- až 6-členná aromatická heterocyklická skupina (pripojená cez atóm dusíka) obsahujúca 1 až 3 heteroatómy vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm kyslíka, dusíka a síry; s predpokladom, že aspoň jedna zo skupín R^{66} a R^{67} je iná ako nesubstituovaná metoxyskupina.

Vhodné zvyšky X , Z , R^1 , R^4 , R^9 , R^6 a R^7 a n sú definované v súvislosti so vzorcom IIA a R^{66} je atóm halogénu, kyanoskupina, nitroskupina, trifluórmetylová skupina, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, skupina $-NR^{12}R^{13}$ (kde R^{12} a R^{13} , ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, každý predstavuje atómom vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 3 atómy uhlíka), alebo skupina $-X^1R^{14}$, kde X^1 a R^{14} sú definované v súvislosti so vzorcom I a R^{14} je predovšetkým skupina z podskupiny (1') alebo (10'),

a R^{67} je alkoxykupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka prípadne substituovaná atómom fluóru alebo skupina $-X^1R^{38}$, kde X^1 a R^{38} sú definované v súvislosti so vzorcom IIA.

Vhodný príklad skupiny R^{67} je 3-morfolinopropoxyskupina.

Výhodná skupina X^1 je atóm kyslíka.

Aspoň jeden zvyšok R^{67} je iný ako substituovaná alkoxy-

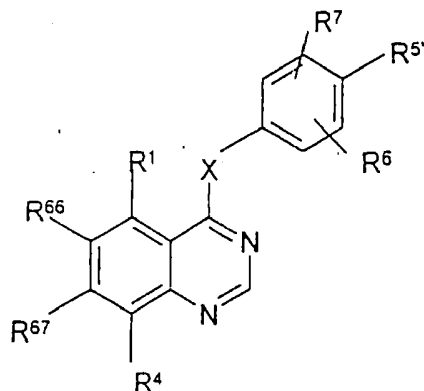
skupina.

Pokiaľ je skupina R^{66} alebo R^{67} nesubstituovaná alkoxy-skupina, je to vhodne metoxyskupina.

Vhodný halogénový substituent R^{66} a R^{67} je atóm fluóru.

Ďalším príkladom zvyšku R^{66} a/alebo R^{67} je 3,3,3-trifluór-etoxyskupina.

Ďalšie nové zlúčeniny vzorca I, ktoré sú ďalším predmetom predkladaného vynálezu sú zlúčeniny vzorca IIIB



(IIIB)

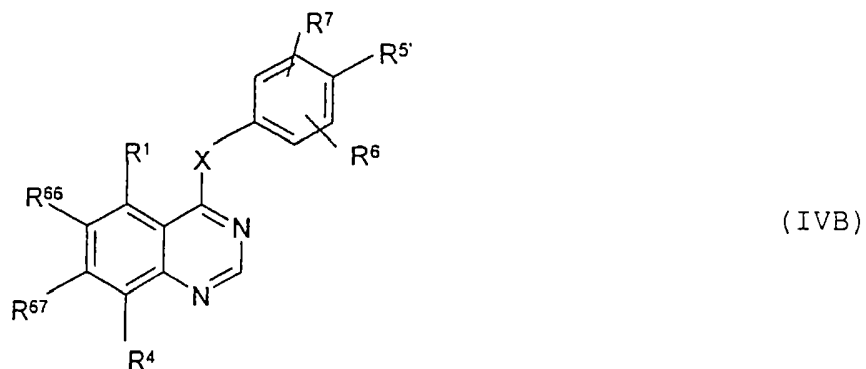
alebo ich soli, estery, amidy alebo preliečivá;

kde X , R^4 , R^1 , R^6 a R^7 sú definované v súvislosti so vzorcom III a R^{66} a R^{67} sú definované v súvislosti so vzorcom IIB a $R^{5'}$ je definovaný v súvislosti so vzorcom III.

Vhodné zvyšky X , R^4 , R^1 , R^6 a R^7 sú definované v súvislosti so vzorcom IIIA, R^{66} a R^{67} sú definované v súvislosti so vzorcom IIB a $R^{5'}$ je definovaný v súvislosti so vzorcom IIIA.

Vhodné podskupiny R^{66} a R^{67} sú uvedené v súvislosti so vzorcom IIA.

Ďalšími novými zlúčeninami podľa predkladaného vynálezu sú zlúčeniny vzorca IVB



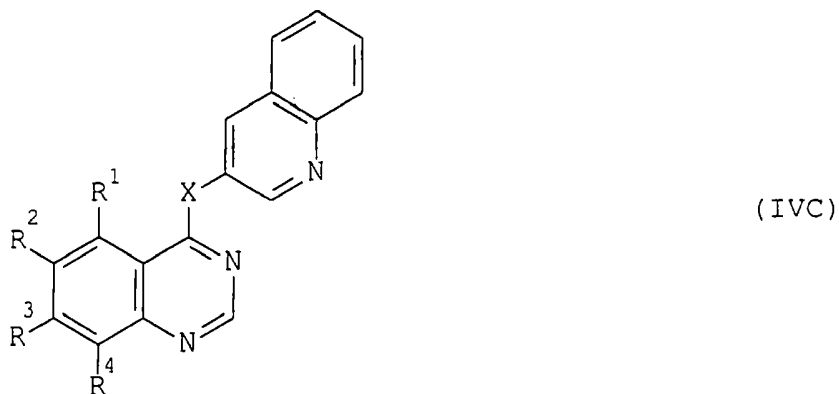
ich soli, estery, amidy alebo preliečivá;

kde X, R¹, R⁴, R⁶ a R⁷ sú definované v súvislosti so vzorcom I, R⁵ je definovaný v súvislosti so vzorcom IV a R⁶⁶ a R⁶⁷ sú definované v súvislosti so vzorcom IIB.

Vhodné zvyšky X, R¹, R⁴, R⁶ a R⁷ sú definované v súvislosti so vzorcom IVA a R⁵ je definovaný v súvislosti so vzorcom IVA.

Vhodné podskupiny R⁶⁶ a R⁶⁷ sú uvedené v súvislosti so vzorcom IIB.

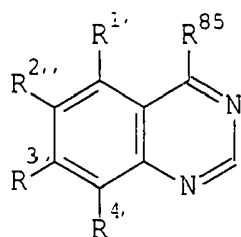
Ďalším príkladom nových zlúčenín sú zlúčeniny vzorca IVC



alebo ich soli, estery, amidy alebo preliečivá;

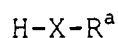
kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a X sú definované v súvislosti so vzorcom I a hlavne v súvislosti so vzorcom IVA.

Zlúčeniny vzorca I sa môžu pripraviť postupmi, ktoré sú v tejto oblasti techniky známe alebo postupmi, ktoré sú k nim analogické. Zlúčeniny vzorca I sa môžu pripraviť napríklad reakciou zlúčeniny vzorca VII



(VII)

kde $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ a $R^{4'}$ sú ekvivalentmi alebo prekurzormi skupín R^1 , R^2 , R^3 a R^4 definovaných pre vzorec I, a R^{85} je odstupujúca skupina; so zlúčeninou vzorca VIII



(VIII)

kde X a R^a sú definované pre vzorec I; a potom v prípade potreby prevedením skupín $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ a $R^{4'}$ na skupiny R^1 , R^2 , R^3 a R^4 alebo na iné takéto skupiny.

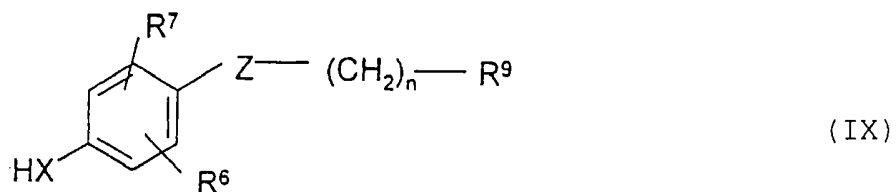
Vhodnými odstupujúcimi skupinami R^{85} sú atómy halogénov ako je atóm chlóru, mezylátová skupina a tosylátová skupina. Reakcia sa vhodne uskutočňuje v organickom rozpúšťadle ako je alkohol ako izopropanol, pri zvýšenej teplote, vhodne pri teplote varu rozpúšťadla.

Prevedenie skupín $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ a $R^{4'}$ na skupiny R^1 , R^2 , R^3 a R^4 alebo na iné takéto skupiny môže byť vhodné predovšetkým pri príprave zlúčenín vzorca IIB, IIIB a IVB; príklady týchto príprav sú uvedené neskôr.

Použitie tohoto postupu pri príprave nových zlúčenín, ako sú zlúčeniny vzorca IIB, IIIB, IVB a IVC, tvoria ďalší predmet

predkladaného vynálezu.

Zlúčeniny vzorca VII a VIII sú buď známe zlúčeniny, alebo je možné odvodiť ich zo známych zlúčenín bežnými postupmi. Príkladmi zlúčenín vzorca VIII sú zlúčeniny vzorca IX, X alebo XI



kde skupiny X, R⁶, R⁷, Z, n a R⁹ sú definované pre zlúčeniny vzorca I, skupina R^{5'} je definovaná pre vzorec II a skupina R^{5''} je definovaná pre vzorec IV.

Zlúčeniny vzorca I sú inhibítormi kinázy aurora 2. Výsledkom toho je, že tieto zlúčeniny sa môžu použiť na liečenie chorôb ovplyvnených týmito činidlami, hlavne proliferatívnych chorôb.

Preto ďalším predmetom predkladaného vynálezu je spôsob inhibície kinázy aurora 2 u teplokrvných organizmov, ako je človek, ktoré takéto liečenie potrebujú, ktorý zahŕňa podávanie účinného množstva zlúčeniny vzorca I alebo jej soli, esteru, amidu alebo preliečiva, vhodne jej farmaceuticky prijateľnej soli alebo *in vivo* hydrolyzovateľného esteru, uvedeným organizmom.

Nové zlúčeniny vzorca I sa doposiaľ nepoužívali na liečenie. Preto sú ďalším predmetom predkladaného vynálezu zlúčeniny vzorca IIB, IIIB, IVB alebo IVC, už skôr definované, alebo ich farmaceuticky prijateľné soli alebo *in vivo* hydrolyzovateľné estery na použitie pri terapeutickom spôsobe liečenia človeka alebo živočíchov. Zlúčeniny sa predovšetkým používajú na liečenie proliferatívnych chorôb ako je rakovina a najmä kolorektálna rakovina alebo rakovina prsníka, kde sa zvyšuje výskyt aurora 2.

Zlúčeniny vzorca I sa vhodne aplikujú vo forme farmaceutických kompozícií. Zlúčeniny vzorca I vhodné na použitie v kompozíciách podľa predkladaného vynálezu sú opísané pred týmto.

Niektoré tieto kompozície sú nové a tvoria ďalší predmet predkladaného vynálezu. Preto tento vynález tiež poskytuje farmaceutické kompozície obsahujúce zlúčeniny IIB, IIIB, IVB alebo IVC už skôr definované alebo ich farmaceuticky prijateľné soli alebo *in vivo* hydrolyzovateľné estery v kombinácii s farmaceuticky prijateľným nosičom.

Kompozície zlúčenín vzorca I môžu byť vo forme vhodnej na perorálne použitie (napríklad tablety, karamely, tvrdé alebo mäkké tobolky, vodné alebo olejové suspenzie, emulzie, dispergovateľné prášky alebo granuly, sirupy alebo elixíry), na topické použitie (napríklad krémy, masti, gély alebo vodné alebo olejové roztoky alebo suspenzie), na inhalačné podávanie (napríklad jemné práškové alebo kvapalinové aerosóly), na podávanie insufláciou (napríklad ako jemný prášok) alebo na parenterálne

podávanie (napríklad sterilné vodné alebo olejové roztoky na intravenózne, podkožné alebo svalové injekcie alebo čípky na rektálne podávanie).

Kompozície podľa predkladaného vynálezu sa môžu získať bežnými postupmi, použitím bežných farmaceutických prísad, ktoré sú v tejto oblasti známe. Preto kompozície na perorálne použitie môžu obsahovať napríklad jedno alebo niekoľko farbív, sladidiel, príchutí a/alebo konzervačných látok.

Vhodné farmaceuticky prijateľné prísady na tabletové kompozície zahŕňajú napríklad inertné riedidlá, ako je laktóza, uhličitan sodný, fosforečnan vápenatý alebo uhličitan vápenatý, granulačné a uvoľňovacie činidlá, ako je kukuričný škrob alebo kyselina algénová; spojivá ako je škrob; lubrikanty, ako je steaeran horečnatý, kyselina stearová alebo mastenec; konzervačné látky, ako je etyl- alebo propyl-*p*-hydroxybenzoát a antioxidanty ako je kyselina askorbová. Tabletové kompozície môžu byť bez potahu alebo potahované a to buď za účelom modifikácie ich rozpadu a následnej absorpcie v tráviacej sústave, alebo na zlepšenie ich stability a/alebo vzhľadu, v oboch prípadoch použitím bežných potahovacích činidiel a postupov, ktoré sú v tejto oblasti dobre známe.

Kompozície na perorálne použitie môžu byť vo forme tvrdých želatínových toboliek, v ktorých je aktívna zložka zmiešaná s inertným pevným riedidlom, napríklad uhličitanom vápenatým, fosforečnanom vápenatým alebo kaolínom, alebo vo forme mäkkých želatínových toboliek, v ktorých je aktívna zložka zmiešaná s vodou alebo olejom, ako je podzemnicový olej, tekutý parafín alebo olivový olej.

Všeobecne môžu vodné suspenzie obsahovať aktívnu zložku vo forme jemného prášku spolu s jedným alebo niekoľkými suspendujúcimi činidlami, ako je karboxymetylcelulóza sodná, metylcelu-

lôza, hydroxypropylmetylcelulóza, alginan sodný, polyvinylpyrrolidón, tragantová guma a arabská guma; dispergujúcimi alebo zvlhčujúcimi činidlami, ako je lecitín alebo kondenzačné produkty alkylénoxidov s mastnými kyselinami (napríklad polyoxyetylénstearát), alebo kondenzačné produkty etylénoxidu s alifatickými alkoholmi s dlhým reťazcom, napríklad heptadekaetylénoxycetanolom, alebo kondenzačné produkty etylénoxidu s čiastočnými esterami odvodenými od mastných kyselín a hexitolu ako je polyoxyetylénsorbitolmonooleát, alebo kondenzačné produkty etylénoxidu s čiastočnými esterami odvodenými od mastných kyselín a anhydridov hexitolu, napríklad polyetylénsorbitanmonooleát. Vodné suspenzie môžu tiež obsahovať jednu alebo niekoľko konzervačných látok (ako je etyl alebo propyl-*p*-hydroxybenzoát), antioxidantov (ako je kyselina askorbová), farbív, príchutí a/alebo sladidiel (ako je sacharóza, sacharín alebo aspartám).

Olejové suspenzie sa môžu vyrobiť suspendovaním aktívnej zložky v rastlinnom oleji (ako je arašidový olej, olivový olej, sezamový olej alebo kokosový olej) alebo v minerálnom oleji (ako je kvapalný parafín). Olejové suspenzie tiež môžu obsahovať zahusťovadlá ako je včelí vosk, tvrdý parafín alebo cetylalkohol. Sladidlá sú uvedené pred týmto. Za účelom získania chutných perorálnych kompozícií sa môžu pridať príchute. Tieto kompozície sa môžu konzervovať pridaním antioxidantov ako je kyselina askorbová.

Dispergovateľné prášky a granule vhodné na prípravu vodných suspenzií pridaním vody všeobecne obsahujú aktívnu zložku spolu s dispergujúcim alebo zvlhčujúcim činidlom, suspendujúcim činidlom a jednou alebo niekoľkými konzervačnými látkami. Príklady vhodných dispergujúcich alebo zvlhčujúcich činidiel a suspendujúcich činidiel sú uvedené už skôr. Ďalej môžu byť prítomné aj ďalšie prísady, ako je sladidlo, príchut' a farbivo.

Farmaceutické kompozície podľa predkladaného vynálezu môžu

byť aj vo forme emulzií „olej vo vode“. Olejovou fázou môže byť rastlinný olej ako je olivový olej alebo arašidový olej, alebo minerálny olej ako je napríklad kvapalný parafín alebo ich zmesi. Vhodným emulgujúcim činidlom môže byť napríklad prírodná guma ako je arabská guma alebo tragantová guma, prírodný fosfatid ako je sójový lecitín, estery alebo čiastočné estery odvodené od mastných kyselín a anhydridy hexitolu (napríklad sorbitanmonooleát) a kondenzačné produkty uvedených čiastočných esterov s etylénoxidom ako je polyoxyetylén-sorbitanmonooleát. Emulzie môžu tiež obsahovať sladidlá, príchute a konzervačné látky.

Sirupy a elixíry sa môžu pripraviť použitím sladidiel ako je glycerol, propylénglykol, sorbitol, aspartám alebo sacharóza a tak isto môžu obsahovať rozrážač emulzie, konzervačné látky, príchute a/alebo farbivá.

Farmaceutické kompozície môžu byť tiež vo forme sterilných injekčných vodných alebo olejových suspenzií, ktoré sa môžu pripraviť známymi postupmi použitím jedného alebo niekoľkých vhodných dispergujúcich alebo zvlhčujúcich činidiel a suspenzujúcich činidiel, ktoré sú už skôr uvedené. Sterilné injekčné prostriedky môžu tiež byť sterilné injekčné roztoky alebo suspenzie v netoxických parenterálne prijateľných riedidlách alebo rozpúšťadlách, napríklad roztok v 1,3-butándiole.

Čípky sa môžu pripraviť zmiešaním aktívnej zložky s vhodnou nedráždivou prísadou, ktorá je pri laboratórnej teplote tuhá, ale pri teplote rekta sa topí, pričom sa liečivo uvoľní. Vhodnými prísadami sú napríklad kakaové maslo a polyetylénglykoly.

Topické prostriedky, ako sú krémy, masti, gély a vodné alebo olejové roztoky alebo suspenzie sa všeobecne môžu získať formuláciou aktívnej zložky s konvenčným topicky prijateľným nosičom alebo riedidlom, použitím bežných postupov, ktoré sú v tejto

oblasti techniky dobre známe.

Kompozície na podávanie insufláciou môžu byť vo forme jemného prášku, ktorý obsahuje častice so stredným priemerom napríklad 30 μm alebo omnoho menším. Samotný prášok obsahuje buď samotnú aktívnu zložku alebo tiež jeden alebo niekoľko fyziologicky prijateľných nosičov ako je laktóza. Prášok na insufláciu sa potom vhodne dávkuje do toboliek na použitie v turbo-inhalačnom zariadení, ktoré sa používa na insufláciu známych činidiel, napríklad kromoglykátu sodného, obsahujúceho napríklad 1 až 50 μg aktívnej zložky.

Kompozície na podávanie inhaláciou môžu byť vo forme bežných tlakových aerosólov na aplikáciu aktívnej zložky buď ako aerosólu obsahujúceho jemnú pevnú látku alebo kvapôčky kvapaliny. K tomu sa môžu použiť bežné hnacie plyny, ako sú tekuté fluorované uhľovodíky alebo uhľovodíky a aerosólové zariadenie je vhodne upravené tak, že dávkuje určité množstvo aktívnej zložky.

Ďalšie informácie o dávkovacích formách sú uvedené v Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990, kapitola 25.2 v dieli 5.

Množstvo aktívnej zložky, ktoré sa spojí s jednou alebo niekoľkými prísadami uľahčujúcimi podávanie, pričom sa získa jednotková dávková forma, nevyhnutne závisí od stavu liečeného pacienta a od konkrétneho spôsobu podávania. Napríklad kompozícia určená na perorálne podávanie ľuďom vo všeobecnosti obsahuje 0,5 mg až 2 g aktívnej zlúčeniny a vhodné množstvo prísad, ktoré môže tvoriť 5 až 98 % z celkovej hmotnosti kompozície. Jednotková dávka obsahuje vo všeobecnosti 1 mg až 500 mg aktívnej zložky. Ďalšie informácie o spôsoboch podávania a dávkovacích režimoch pozri Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990, kapitola 25.3 v dieli 5.

Veľkosti dávok zlúčenín vzorca I na terapeutické alebo profylaktické účely sa prirodzene líšia podľa povahy a závažnosti liečeného stavu, veku a pohlavia živočícha alebo pacienta a spôsobu podávania, čo je v súlade s dobre známymi medicínskymi princípmi. Ako už bolo uvedené skôr, zlúčeniny vzorca I sú vhodné na liečenie chorôb alebo zdravotných stavov, ktoré sú celkom alebo čiastočne následkom účinkov kinázy aurora 2.

Pri používaní zlúčenín vzorca I na terapeutické alebo profylaktické účely sa všeobecne podáva denná dávka v rozmedzí napríklad 0,5 mg až 75 mg na kg telesnej hmotnosti. Táto dávka sa môže v prípade potreby rozdeliť. Pri parenterálnom podávaní sa všeobecne podáva nižšia dávka. Tak napríklad, pri vnútrožilovom podávaní sa všeobecne použije dávka v rozmedzí 0,5 mg až 30 mg na kg telesnej hmotnosti. Podobne pri inhalačnom podávaní sa použije dávka napríklad 0,5 mg až 25 mg na kg telesnej hmotnosti.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Vynález je ďalej ilustrovaný nasledujúcimi neobmedzujúcimi príkladmi, v ktorých sa používajú štandardné a analogické techniky, ktoré sú chemikom známe. Pri nich sa používajú, pokiaľ nie je uvedené inak, nasledujúce postupy:

(i) odparenie na rotačnej vákuovej odparke a ďalšie spracovanie sa uskutočňuje po odstránení tuhých podielov, ako je sušidlo, filtráciou;

(ii) operácie sa uskutočňujú pri laboratórnej teplote typicky v rozmedzí 18 až 25 °C a v atmosfére vzduchu (pokiaľ nie je uvedené inak alebo pokiaľ bežná prax nie je iná, ako napríklad atmosféra inertného plynu, ako je argón);

(iii) kolónová chromatografia (flash variant) a stredno-

tlaková kvapalinová chromatografia (MPLC) sa uskutočňuje na silikagéle od firmy Merck (č. 9385) alebo na reverznej fáze Merck Lichroprep RP-18 (č. 9303) firmy E. Merck, Darmstadt, Nemecko; nábojová chromatografia sa uskutočňuje na náboji Varian Mega Bond (10 g, objednávacie číslo 1225-6034) od firmy Varian Sample Preparation Products, Kalifornia, USA;

(iv) výťažky sú uvedené iba na ilustráciu a nie sú nutne maximálnymi dosiahnuteľnými výťažkami;

(v) štruktúra koncových produktov vzorca I sa všeobecne potvrdzuje jadrovou (všeobecne protónovou) magnetickou rezonanciou (NMR) a hmotnostnými spektrami; hodnoty chemického posunu protónovej magnetickej rezonancie sa meria, pokiaľ nie je uvedené inak, v deuterovanom dimetylsulfoxide (DMSO-d_6) na stupnici delta (ppm vzhľadom na tetrametylsilán) použitím spektrometra Varian Gemini 2000 pri frekvencii 300 MHz alebo spektrometra Bruker DPX 300 pri frekvencii 300 MHz; multiplicita píkov je označená nasledujúcim spôsobom: s singlet; d dublet; dd dublet dubletu; t triplet; q kvadruplet; qu kvintet; m multiplet; šs široký singlet; hmotnostné spektrá (MS) sa merajú v móde elektrosprej na VG platforme;

(vi) robotizované syntézy sa uskutočňujú pomocou robota Zymate XP pridávaním roztokov pomocou laboratórnej stanice Zymate Master a miešaním pomocou stanice Stem RS5000 Reacto pri 25 °C;

(vii) spracovanie a čistenie reakčnej zmesi z robotizovanej syntézy sa uskutočňuje nasledovne: odparenie sa uskutočňuje vo vákuu použitím zariadenia Savant AES 2000; kolónová chromatografia na silikagéle sa uskutočňuje použitím buď zariadenia Anachem Sympur MPLC, alebo systému Jones Flashmaster MPLC použitím nábojov Varian Mega Bond Elut; štruktúry finálnych produktov sa potvrdzujú pomocou LCMS na systéme Micromass OpenLynx použitím

nasledujúcich nastavení a sú uvádzané ako retenčné časy (RT) v minútach:

kolóna:	4,6 mm x 3 cm Hichrom RPB
rozpúšťadlo A:	5 % metanolu vo vode + 0,1 % kyseliny mravčej
rozpúšťadlo B:	5 % metanolu v acetonitrile + 0,1 % kyseliny mravčej
prietok:	1,4 ml/min
čas:	5 minút s 4,5 minútovým gradientom 0 až 100 % B
vlnová dĺžka:	254 nm, šírka pásma 10 nm
hmotnostný detektor:	Micromass Platform LC
objem nástreku:	0,002 ml

Príklad 1

Príprava zlúčeniny 1 z tabuľky 1

Do miešanej suspenzie 76 mg (0,50 mmol) 4-*n*-propoxyfenolu v 3 ml dimetylformamidu sa postupne pridá 112 mg (0,50 mmol) 4-chlór-6,7-dimetoxychinazolínu a 69 mg (0,50 mmol) uhličitanu draselného. Reakčná zmes sa zahrieva 4 hodiny na 100 °C a potom sa mieša ďalších 36 hodín pri laboratórnej teplote. Potom sa pridá 10 ml nasýteného vodného roztoku chloridu sodného a reakčná zmes sa nechá stáť 16 hodín. Tuhé podiely sa oddelia vákuovou filtráciou (pokiaľ nevznikne zrazenina, zmes sa dvakrát extrahuje 5 ml dichlórmetánu a dichlórmetánová vrstva sa odparí vo vákuu, pričom sa získa tuhý produkt) a vysuší sa vo vákuu, pričom sa získa 66,3 mg (výťažok 56 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme pevnej bielej látky.

¹H-NMR (DMSO d₆): 8,55 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,22 (d, 2H), 7,03 (d, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,97 (t, 2H),

1,70-1,82 (m, 2H), 1,02 (t, 3H);

hmotnostné spektrum (+v ESI): 341 (M+H)⁺.

4-Chlór-6,7-dimetoxychinazolín použitý ako východisková látka sa získa nasledujúcim postupom:

a) Zmes 19,7 g (100 mmol) kyseliny 4,5-dimetoxyantranylovej a 10 ml formamidu sa zahrieva 5 hodín na 190 °C. Zmes sa nechá vychladnúť na 80 °C a pridá sa 50 ml vody. Zmes sa potom nechá stáť 3 hodiny pri laboratórnej teplote. Pevná látka sa oddelí vákuovou filtráciou, premyje dvakrát 50 ml vody a vysuší sa vo vákuu. Získa sa 3,65 g (výťažok 18 %) 6,7-dimetoxi-3,4-dihydrochinazolin-4-ónu vo forme pevnej bielej látky.

¹H-NMR (DMSO d₆): 12,10 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,84 (s, 3H);

hmotnostné spektrum (-v ESI): 205 (M-H)⁻.

b) Do roztoku 10,0 g (48,5 mmol) 6,7-dimetoxi-3,4-dihydrochinazolin-4-ónu v 200 ml tionylchloridu sa po kvapkách pridá 0,2 ml dimetylformamidu a reakčná zmes sa zahrieva 6 hodín do varu. Reakčná zmes sa potom ochladí, nadbytok tionylchloridu sa odstráni vo vákuu a zvyšok sa dvakrát azeotropicky odparí s 50 ml toluénu, pričom sa odstráni zvyšok tionylchloridu. Zvyšok sa prevedie do 550 ml dichlórmetánu, roztok sa dvakrát premyje 250 ml nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a organická fáza sa vysuší bezvodým síranom horečnatým. Rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu, pričom sa získa 10,7 g (výťažok 98 %) 4-chlór-6,7-dimetoxychinazolínu vo forme pevnej bielej látky.

¹H-NMR (DMSO d₆): 8,86 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,98 (s, 3H);

hmotnostné spektrum (+v ESI): 225 (M+H)⁺.

Príklad 2

Príprava zlúčeniny 2 z tabuľky 1

Postupuje sa postupom analogickým k postupu opísanému v príklade 1, ale vychádza sa z 85 mg (0,50 mmol) 4-fenoxyfenolu. Získa sa 165 mg (výťažok 84 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme pevnej bielej látky.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 8,59 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,44 (t, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,18 (t, 1H), 7,11 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,99 (s, 3H);

hmotnostné spektrum (+v ESI): 375 (M+H) $^+$.

Príklad 3

Príprava zlúčeniny 3 z tabuľky 1

Postupuje sa postupom analogickým k postupu opísanému v príklade 1, ale vychádza sa zo 100 mg (0,50 mmol) 4-benzyloxyfenolu. Získa sa 182 mg (výťažok 94 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme pevnej bielej látky.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 8,54 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,43 (t, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 5,16 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,98 (s, 3H);

hmotnostné spektrum (-v ESI): 387 (M-H) $^-$.

Príklad 4

Príprava zlúčeniny 4 z tabuľky 1

Postupuje sa postupom analogickým k postupu opísanému v príklade 1, ale vychádza sa zo 70 mg (0,50 mmol) 4-(metylmerkap-

to)fenolu. Získa sa 146 mg (výťažok 89 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme pevnej bielej látky.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 8,55 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,36-7,42 (m, 3H), 7,29 (d, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 2,53 (s, 3H);

hmotnostné spektrum (+v ESI): 329 (M+H) $^+$.

Príklad 5

Príprava zlúčeniny 5 z tabuľky 1

Postupuje sa postupom analogickým k postupu opísanému v príklade 1, ale vychádza sa z 90 mg (0,50 mmol) 4-pentyl-oxyfenolu. Získa sa 166 mg (výťažok 90 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme pevnej bielej látky.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 8,54 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,21 (d, 2H), 7,02 (d, 2H), 4,01 (t, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 1,71-1,81 (m, 2H), 1,32-1,49 (m, 4H), 0,92 (t, 3H);

hmotnostné spektrum (+v ESI): 369 (M+H) $^+$.

Príklad 6

Príprava zlúčeniny 6 z tabuľky 1

Postupuje sa postupom analogickým k postupu opísanému v príklade 1, ale vychádza sa z 90 mg (0,50 mmol) 3-(4-hydroxy-fenyl)propionátu. Získa sa 135 mg (výťažok 73 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme pevnej bielej látky.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 8,56 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 2,90 (t, 2H), 2,70 (t, 2H);

hmotnostné spektrum (+v ESI): 369 (M+H)⁺.

Príklad 7

Príprava zlúčeniny 7 z tabuľky 1

Postupuje sa postupom analogickým k postupu opísanému v príklade 1, ale vychádza sa zo 108 mg (0,50 mmol) 4-hydroxy-4'-nitrobifenyly. Získa sa 188 mg (výťažok 93 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme pevnej bielej látky.

¹H-NMR (DMSO d₆): 8,58 (s, 1H), 8,33 (d, 2H), 8,02 (d, 2H), 7,92 (d, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,40 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,99 (s, 1H);

hmotnostné spektrum (+v ESI): 404 (M+H)⁺.

Príklad 8

Príprava zlúčeniny 8 z tabuľky 1

Postupuje sa postupom analogickým k postupu opísanému v príklade 1, ale vychádza sa z 85 mg (0,50 mmol) 4-fenylfenolu. Získa sa 170 mg (výťažok 95 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme pevnej bielej látky.

¹H-NMR (DMSO d₆): 8,60 (s, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,73 (d, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,47-7,55 (m, 2H), 7,37-7,46 (m, 4H), 4,00 (s, 6H);

hmotnostné spektrum (+v ESI): 359 (M+H)⁺.

Príklad 9

Príprava zlúčeniny 9 z tabuľky 1

Postupuje sa postupom analogickým k postupu opísanému v

príklade 1, ale vychádza sa zo 68 mg (0,50 mmol) 4-*n*-propylfenolu. Získa sa 87 mg (výťažok 54 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme pevnej bielej látky.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 8,55 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,21 (d, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 2,61 (t, 2H), 1,58-1,72 (m, 2H), 0,94 (t, 3H);

hmotnostné spektrum (+v ESI): 325 (M+H) $^+$.

Príklad 10

Príprava zlúčeniny 10 z tabuľky 1

Postupuje sa postupom analogickým k postupu opísanému v príklade 1, ale vychádza sa z 92 mg (0,50 mmol) 4-hydroxydifenylmetánu. Získa sa 44 mg (výťažok 24 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme pevnej bielej látky.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 8,53 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,28-7,37 (m, 7H), 7,23 (d, 2H), 4,01 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,98 (s, 3H);

hmotnostné spektrum (+v ESI): 373 (M+H) $^+$.

Príklad 11

Príprava zlúčeniny 11 z tabuľky 1

Postupuje sa postupom analogickým k postupu opísanému v príklade 1, ale vychádza sa zo 125 mg (0,50 mmol) 4-bróm-4'-hydroxybifenylu. Získa sa 205 mg (výťažok 94 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme pevnej bielej látky.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 8,59 (s, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,69 (s, 4H), 7,60 (s, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,40 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 4,00 (s, 3H);

hmotnostné spektrum (+v ESI): 437 (M+H)⁺.

Príklad 12

Príprava zlúčeniny 12 z tabuľky 1

Postupuje sa postupom analogickým k postupu opísanému v príklade 1, ale vychádza sa zo 73 mg (0,50 mmol) 3-(4-hydroxy-fenyl)propionitrilu. Získa sa 150 mg (výťažok 89 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme pevnej bielej látky.

¹H-NMR (DMSO d₆): 8,57 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,28 (d, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 2,82-3,00 (m, 4H);

hmotnostné spektrum (+v ESI): 336 (M+H)⁺.

Príklad 13

Príprava zlúčeniny 13 z tabuľky 1

Postupuje sa postupom analogickým k postupu opísanému v príklade 1, ale vychádza sa z 244 mg (1,10 mmol) 4-jódofenolu. Získa sa 340 mg (výťažok 83 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme pevnej bielej látky.

¹H-NMR (DMSO d₆): 8,55 (s, 1H), 7,80 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,50 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,15 (d, 2H, J = 8 Hz), 3,95 (s, 3H), 3,90 (s, 3H);

hmotnostné spektrum (+v ESI): 409 (M+H)⁺.

Príklad 14

Príprava zlúčeniny 14 z tabuľky 1

Postupuje sa postupom analogickým k postupu opísanému v príklade 1, ale vychádza sa z 99 mg (0,50 mmol) 4-fenylazo-fenolu. Získa sa 177 mg (výťažok 92 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme pevnej bielej látky.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 8,60 (s, 1H), 8,05 (d, 2H), 7,94 (d, 2H), 7,54-7,68 (m, 6H), 7,42 (s, 1H), 4,01 (s, 6H);

hmotnostné spektrum (+v ESI): 385 (M+H) $^+$.

Príklad 15

Príprava zlúčeniny 15 z tabuľky 2

Postupuje sa postupom analogickým k postupu opísanému v príklade 1, ale vychádza sa zo 65 mg (0,50 mmol) 3,4-difluór-fenolu. Získa sa 135 mg (výťažok 85 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme pevnej bielej látky.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 8,59 (s, 1H), 7,53-7,67 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,22-7,29 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,98 (s, 3H);

hmotnostné spektrum (+v ESI): 319 (M+H) $^+$.

Príklad 16

Príprava zlúčeniny 16 z tabuľky 2

Postupuje sa postupom analogickým k postupu opísanému v príklade 1, ale vychádza sa zo 102 mg (0,50 mmol) 5-chlór-2-hydroxybifenyly. Získa sa 184 mg (výťažok 94 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme pevnej bielej látky.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 8,46 (s, 1H), 7,49-7,63 (m, 5H), 7,48 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,29 (m, 3H), 3,97 (s, 6H);

hmotnostné spektrum (+v ESI): 393 (M+H)⁺.

Príklad 17

Príprava zlúčeniny 17 z tabuľky 3

K 174 mg (0,67 mmol) hydrochloridu 4-chlór-6,7-dimetoxychinazolínu sa pridá roztok 110 mg (0,67 mmol) 4-*n*-butoxyanilínu v 7 ml izopropanolu a reakčná zmes sa zahrieva 2 hodiny na 73 °C. Zmes sa potom ochladí na 5 °C a vzniknutá zrazenina sa oddelí vákuovou filtráciou a dvakrát premyje 5 ml dietyléteru. Vysušenie tejto látky vo vákuu poskytne 80 mg (výťažok 34 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme pevnej šedobielej látky.

¹H-NMR (DMSO d₆): 11,25 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,54 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,31 (s, 1H), 7,01 (d, 2H, J = 8 Hz), 3,99 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 1,70 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 0,93 (t, 3H, J = 7 Hz);

hmotnostné spektrum (-v ESI): 352 (M-H)⁻; (+v ESI): 354 (M+H)⁺.

Príklad 18

Príprava zlúčeniny 18 z tabuľky 3

Zmes 100 mg (0,30 mmol) hydrochloridu 4-(4-hydroxyanilino)-6,7-dimetoxychinazolínu, 137 mg (0,99 mmol) uhličitanu draselného a 54 mg (0,33 mmol) hydrochloridu 2-pikolylochloridu sa zahrieva 4 hodiny v 5 ml dimetylformamidu na 100 °C. Zmes sa potom ochladí na laboratórnu teplotu a naleje sa do 50 ml vody a vodná fáza sa trikrát extrahuje 50 ml dichlórmetánu. Spojené organické vrstvy sa odparia vo vákuu na objem 10 ml a potom sa pridá 25 ml dietyléteru. Vznikne hnedá zrazenina, ktorá sa oddelí vákuovou filtráciou a chromatograficky sa čistí na náboji silikagélu bond-elut elúciou, zmesou 4 % metanolu v dichlórmetáne. Získa sa 48 mg (výťažok 41 %) zlúčeniny uvedenej v názve

vo forme pevnej bielej látky.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO } d_6$): 9,36 (s, 1H), 8,58 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 8,36 (s, 1H), 7,79-7,85 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,61 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7,52 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,31-7,35 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,04 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 5,19 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,88 (s, 3H);

hmotnostné spektrum (-v ESI): 236 (M-H^-); (+v ESI): 238 (M+H^+).

Hydrochlorid 4-(4-hydroxyanilino)-6,7-dimetoxychinazolínu použitý ako východisková látka sa pripraví nasledujúcim postupom:

Postupuje sa postupom analogickým k postupu opísanému v príklade 17, ale vychádza sa z 530 mg (4,90 mmol) 4-aminofenolu. Získa sa 1,34 g (výťažok 90 %) hydrochloridu 4-(4-hydroxyanilino)-6,7-dimetoxychinazolínu vo forme pevnej bielej látky.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO } d_6$): 11,24 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,40 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7,34 (s, 1H), 6,84 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 3,96 (s, 3H), 3,94 (s, 3H);

hmotnostné spektrum (-v ESI): 296 (M-H^-), (+v ESI): 298 (M+H^+).

Príklad 19

Príprava zlúčeniny 19 z tabuľky 3

Postupuje sa postupom analogickým k postupu opísanému v príklade 18, ale vychádza sa z 90,8 mg (0,40 mmol) fenetyl-bromidu, 96 mg (0,69 mmol) uhličitanu draselného a 105 mg (0,31 mmol) hydrochloridu 4-(4-hydroxyanilino)-6,7-dimetoxychinazolínu. Získaný zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéle elúciou, zmesou 2 % metanolu v dichlórmetáne, získa sa 41 mg (výťažok 33 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme svetlo žltej pevnej látky.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO } d_6$): 8,61 (s, 1H), 7,51 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7,23-7,35 (m, 6H), 7,05 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,94 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 4,20 (t, 2H, $J = 8$ Hz), 4,01 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,11 (t, 2H, $J = 8$ Hz);

hmotnostné spektrum (-v ESI): 400 (M-H^-), (+v ESI): 402 (M+H^+).

Príklad 20

Príprava zlúčeniny 20 z tabuľky 3

Postupuje sa postupom analogickým k postupu opísanému v príklade 18, ale vychádza sa z 0,055 ml (0,64 mmol) alylbromidu, 96 mg (0,69 mmol) uhličitanu draselného a 105 mg (0,31 mmol) hydrochloridu 4-(4-hydroxyanilino)-6,7-dimetoxychinazolínu.

Získaný zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéle elúciou, zmesou 2 % metanolu v dichlórmetáne, získa sa 42 mg (výťažok 39 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme svetlo žltej pevnej látky.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO } d_6$): 8,61 (s, 1H), 7,51 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7,24 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,96 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 6,00-6,14 (m, 1H), 5,43 (dd, 1H, $J = 8$ Hz), 5,28 (dd, 1H, $J = 2,10$ Hz), 4,54 (d, 2H, $J = 7$ Hz), 4,00 (s, 3H), 3,96 (s, 3H);

hmotnostné spektrum (-v ESI): 336 (M-H^-), (+v ESI): 338 (M+H^+).

Príklad 21

Príprava zlúčeniny 21 z tabuľky 3

Do suspenzie 205 mg (0,61 mmol) hydrochloridu 4-(4-hydroxyanilino)-6,7-dimetoxychinazolínu v 20 ml dichlórmetánu sa pri laboratórnej teplote pridá 0,10 ml (0,72 mmol) trietylamínu, 0,45 ml (1,83 mmol) tributylfosfínu a 0,106 ml (1,22 mmol)

furylalkoholu. Reakčná zmes sa 20 minút mieša a potom sa pridá 462 mg (1,83 mmol) 1,1'-(azodikarbonyl)dipiperidínu a zmes sa mieša ďalšie 3 hodiny. Potom sa pridá 0,45 ml (1,83 mmol) tributylfosfínu a 462 mg (1,83 mmol) 1,1'-(azodikarbonyl)dipiperidínu a reakčná zmes sa mieša 2 hodiny pri laboratórnej teplote. Reakčná zmes sa naniesie na SCX kolónu a vymýva sa zmesou 0 až 5 % metanolu v dichlórmetáne, produkt sa potom vymýva zmesou 3 % hydroxidu amónneho a 20 % metanolu v dichlórmetáne. Odparenie požadovaných frakcií vo vákuu a prevrstvenie tuhého produktu etylacetátom a vysušenie vo vákuu poskytne 34 mg (výťažok 15 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme pevnej bielej látky.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 9,38 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,63 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,16 (s, 1H), 7,05 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 6,58 (d, 1H, $J = 5$ Hz), 6,46 (d, 2H, $J = 5$ Hz), 5,07 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,93 (s, 3H);

hmotnostné spektrum (-v ESI): 376 (M-H) $^-$, (+v ESI): 378 (M+H) $^+$.

Príklad 22

Príprava zlúčeniny 22 z tabuľky 3

Do zmesi 2.38 ml (41,2 mmol) trietylaminu, 3,00 g (6,77 mmol) 4-(4-jódanilino)-6,7-dimetoxychinazolínu, 154 mg (0,81 mmol) jodidu meďného a 2,66 ml (20,3 mmol) (trimetylsilyl)acetylénu v 60 ml tetrahydrofuránu sa v inertnej atmosfére pridá 570 mg (0,81 mmol) chloridu bis(trifenylfosfin)-paládnateho a reakčná zmes sa mieša 48 hodín pri laboratórnej teplote. Rozpúšťadlá sa odstránia vo vákuu, reakčná zmes sa extrahuje medzi 50 ml etylacetátu a 50 ml vody a dvojfázová zmes sa filtruje cez kremelinu. Organická vrstva sa oddelí, premyje 50 ml nasýteného roztoku chloridu sodného, vysuší sa bezvodým síranom horečnatým a odparí vo vákuu. Zvyšok sa chromatograficky

čistí na silikagéle elúciou, zmesou 50 až 100 % etylacetátu v izohexáne, získa sa 1,95 g (výťažok 77 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme svetložltej pevnej látky.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO } d_6$): 9,30 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,01 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 0,00 (s, 9H);

hmotnostné spektrum (-v ESI): 376 (M-H^-), (+v ESI): 378 (M+H^+).

4-(4-Jódanilino)-6,7-dimetoxychinazolín použitý ako východisková látka sa získa nasledujúcim postupom:

Postupuje sa postupom analogickým k postupu opísanému v príklade 17, ale vychádza sa zo 4,89 g (22,3 mmol) 4-jódanilínu. Získa sa 9,38 g (výťažok 95 %) 4-(4-jódanilino)-6,7-dimetoxychinazolínu vo forme pevnej bielej látky.

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

hmotnostné spektrum (-v ESI): 406 (M-H^-), (+v ESI): 408 (M+H^+).

Príklad 23

Príprava zlúčeniny 23 z tabuľky 3

Do roztoku 1,83 g (4,85 mmol) 4-(4-(2-(trimetylsilyl)etyl)anilino)-6,7-dimetoxychinazolínu v 150 ml tetrahydrofuránu sa pri 10 °C v inertnej atmosfére pridá 5,84 ml 1,0 N roztoku (5,84 mmol) tetrabutylamoniumfluoridu v tetrahydrofuráne a reakčná zmes sa mieša 10 minút pri teplote 10 °C. Zmes sa potom naleje do 100 ml nasýteného vodného roztoku chloridu sodného a trikrát sa extrahuje 50 ml etylacetátu. Spojené organické vrstvy sa premyjú 100 ml nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, vysušia bezvodým síranom horečnatým a odparia sa vo vákuu.

Zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéle elúciou, zmesou i) 50 až 100 % etylacetátu v izohexáne ii) 10 % metanolu v etylacetáte, získa sa 0,54 g (výťažok 36 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme žltej pevnej látky.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 9,55 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,20 (s, 1H), 4,05 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,95 (s, 3H);

hmotnostné spektrum (-v ESI): 304 (M-H)⁻, (+v ESI): 306 (M+H)⁺.

Príklad 24

Príprava zlúčeniny 24 z tabuľky 3

Zmes 83 mg (0,44 mmol) etyl-2-(4-aminofenyl)propiolátu a 98 mg (0,44 mmol) 4-chlór-6,7-dimetoxychinazolínu v 8 ml etanolu sa 16 hodín zahrieva do varu. Reakčná zmes sa nechá ochladiť a zrazenina sa oddelí vákuovou filtráciou a chromatograficky sa čistí pomocou HPLC na reverznej fáze elúciou 35 % vodným acetonitrilom obsahujúcim 0,1 % kyseliny trifluóroctovej. Získa sa 22 mg (výťažok 13 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme bielej pevnej látky.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 9,65 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,00 (d, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,20 (s, 1H), 4,20 (q, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 1,25 (t, 3H);

hmotnostné spektrum (-v ESI): 376 (M-H)⁻, (+v ESI): 378 (M+H)⁺.

Etyl-2-(4-aminofenyl)propiolát použitý ako východisková látka sa získa nasledujúcim postupom:

a) Do roztoku 2,49 g (10,0 mmol) 4-jódnitrobenzénu a 3,92 g (40 mmol) etylpropiolátu v 30 ml tetrahydrofuránu sa pridá 140 ml (0,20 mmol) dichloridu bis(trifenylfosfin)paládnateho,

76 mg (0,40 mmol) jodidu meďného a 2,8 g (20 mmol) uhličitanu draselného a reakčná zmes sa v inertnej atmosfére zahrieva 16 hodín do varu. Reakčná zmes sa potom ochladí na laboratórnu teplotu, naleje sa do 150 ml vody, zriedi sa 75 ml etylacetátu a filtruje sa cez kremelinu. Organická vrstva sa oddelí, vodná fáza sa extrahuje etylacetátom (2 x 100 ml) a spojené organické vrstvy sa vysušia bezvodým síranom horečnatým. Rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu a zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéle elúciou, zmesou 25 % etylacetátu v izohexáne. Získa sa 1,55 g (výťažok 71 %) etyl-2-(4-nitrofenyl)propiolátu vo forme žltej pevnej látky.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 8,25-8,30 (m, 2H), 7,90-7,95 (m, 2H), 4,25 (q, 2H, $J = 7$ Hz), 1,25 (t, 3H);

hmotnostné spektrum (+v ESI): 219 (M+H) $^+$.

b) Do vriaceho roztoku 700 mg (3,2 mmol) etyl-2-(4-nitrofenyl)propiolátu v 30 ml etanolu sa pridá 6 ml vody a 1,39 g (8,00 mmol) hydrogensiričitanu sodného a reakčná zmes sa zahrieva ďalších 5 minút. Potom sa pridá ďalších 6 ml vody a 1,39 g (8,0 mmol) hydrogensiričitanu sodného a po ďalších 5 minútach sa reakčná zmes naleje do vody, vodná vrstva sa extrahuje etylacetátom a spojené organické vrstvy sa vysušia bezvodým síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu. Zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéle elúciou, zmesou 33 % etylacetátu v izohexáne. Získa sa 83 mg (výťažok 14 %) etyl-2-(4-aminofenyl)propiolátu vo forme pevnej bielej látky.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 7,25 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 6,55 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 5,95 (s, 2H), 4,35 (q, 2H, $J = 7$ Hz), 1,20 (t, 3H, $J = 7$ Hz),;

hmotnostné spektrum (-v ESI): 187,9 (M-H) $^-$. (+v ESI): 189,9 (M+H) $^+$.

Príprava zlúčeniny 25 z tabuľky 3

K 200 mg (0,53 mmol) 4-(4-(2-karboetoxy)etenyl)anilino)-6,7-dimetoxychinazolínu sa pridá suspenzia 20 mg 10 % paládia na uhlí v 3 ml kyseliny octovej a reakčná zmes sa pri laboratórnej teplote mieša 48 hodín v atmosfére vodíka. Reakčná zmes sa potom filtruje cez kremelinu, rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu a k zvyšku sa pridá 50 ml nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Reakčná zmes sa extrahuje zmesou 25 ml etylacetátu a 25 ml dietyléteru a spojené organické vrstvy sa odparia vo vákuu, pričom sa získa 165 mg (výťažok 82 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme pevnej bielej látky.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 9,40 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,19 (s, 1H), 4,00-4,10 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 2,79-2,90 (m, 2H), 2,60-2,65 (m, 2H), 1,10-1,20 (m, 2H);

hmotnostné spektrum (-v ESI): 380 (M-H)⁻, (+v ESI): 382 (M+H)⁺.

Príklad 26

Príprava zlúčeniny 26 z tabuľky 3

Roztok 2,11 g (9,38 mmol) 4-chlór-6,7-dimetoxychinazolínu a 1,95 g (9,38 mmol) *N*-(terc-butoxykarbonyl)-1,4-fenyléndiamínu v 130 ml izopropanolu sa zahrieva 2,5 hodiny do varu. Reakčná zmes sa nechá ochladiť na laboratórnu teplotu a vzniknutá zrazenina sa oddelí vákuovou filtráciou, dvakrát sa premyje 50 ml dietyléteru a vysuší sa vo vákuu. Pevná látka sa prevedie do zmesi 15 ml kyseliny trifluóroctovej a 25 ml dichlórmetánu a výsledný roztok sa mieša 3 hodiny pri laboratórnej teplote. Rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu, k zvyšku sa pridá 15 ml chloroformu a reakčná zmes sa odparí vo vákuu. Surový produkt sa suspenduje v 70 ml vody, neutralizuje sa pridaním nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a vzniknutá zrazenina sa oddelí

vákuovou filtráciou. Po vysušení tuhej látky vo vákuu sa získa 2,46 g (výťažok 88 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme svetložltej pevnej látky.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 9,17 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,27 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7,09 (s, 1H), 6,57 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 4,91 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,89 (s, 3H);

hmotnostné spektrum (-v ESI): 295 (M-H) $^-$.

Príklad 27

Príprava zlúčeniny 27 z tabuľky 3

Roztok 150 mg (0,50 mmol) 4-chlór-6-metoxy-7-benzyloxychinazolínu a 93 mg (0,50 mmol) 4-fenoxyanilínu v 5,0 ml izopropanolu sa 30 minút zahrieva na 40 °C a potom 12 hodín na 83 °C. Reakčná zmes sa potom nechá ochladiť na laboratórnu teplotu, vzniknutá zrazenina sa oddelí vákuovou filtráciou a dvakrát sa premyje 10 ml dietyléteru. Po vysušení tejto látky sa získa 209 mg (výťažok 86 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme šedobielej pevnej látky.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 11,20 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,40-7,45 (m, 6H), 7,15 (d, 1H), 7,01-7,10 (m, 4H), 5,34 (s, 2H), 4,00 (s, 3H);

hmotnostné spektrum (+v ESI): 450 (M+H) $^+$.

4-Chlór-6-metoxy-7-benzyloxychinazolín použitý ako východisková látka sa získa nasledujúcim postupom:

a) Zmes 10 g (0,04 mol) 2-amino-4-benzyloxy-5-metoxybenz-amidu (pripraví sa podľa J. Med. Chem. 1977, 20, 146-149) a 7,4 g (0,05 mol) Goldovho činidla v 100 ml dioxánu sa mieša a zahrieva 24 hodín do varu. Potom sa pridá 3,02 g (0,037 mol)

octanu sodného a 1,65 ml (0,029 mol) kyseliny octovej a reakčná zmes sa zahrieva ďalšie 3 hodiny. Tekuté podiely sa odstránia odparením, k zvyšku sa pridá voda a zrazenina sa oddelí filtráciou, premyje vodou a vysuší. Rekryštalizuje sa z kyseliny octovej, pričom sa získa 8,7 g (výťažok 84 %) 7-benzyloxy-6-metoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-ónu vo forme pevnej bielej látky.

b) Do roztoku 5,00 g (17,9 mmol) 6-metoxy-7-benzyloxy-3,4-dihydrochinazolin-4-ónu v 100 ml tionylchloridu sa po kvapkách pridá 0,2 ml dimetylformamidu a reakčná zmes sa zahrieva 1 hodinu do varu. Reakčná zmes sa ochladí, nadbytok tionylchloridu sa odstráni vo vákuu a zvyšok sa trikrát azeotropicky odparí s 50 ml toluénu, pričom sa odstráni prebytočný tionylchlorid. Zvyšok sa prevedie do 550 ml dichlórmétanu, roztok sa premyje 100 ml nasýteného vodného roztoku hydrogenuhlitanu sodného a 100 ml vody a organická fáza sa vysuší bezvodým síranom horečnatým. Rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu, pričom sa získa 4,80 g (výťažok 90 %) 4-chlór-6-metoxy-7-benzyl-oxychinazolínu vo forme pevnej svetlohnedej látky.

$^1\text{H-NMR}$ (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);

hmotnostné spektrum (+v ESI): 301 (M+H) $^+$.

Príklad 28

Priprava zlúčeniny 28 z tabuľky 3

Postupuje sa postupom analogickým k postupu opísanému v príklade 17, ale vychádza sa z 33 mg (0,24 mmol) 4-amino-tioanizolu. Získa sa 103 mg (výťažok 95 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme pevnej bielej látky.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 8,77 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,32-7,40 (m, 3H), 4,30 (t, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,72-4,01 (m,

4H), 3,00–3,54 (m, 6H), 2,54 (s, 3H), 2,22–2,38 (m, 2H);

hmotnostné spektrum (+v ESI): 441 (M+H)⁺.

Príklad 29

Príprava zlúčeniny 29 z tabuľky 3

Postupuje sa postupom analogickým k postupu opísanému v príklade 17, ale vychádza sa zo 118 mg (0,50 mmol) hydrochloridu 4-benzyloxyanilínu a 168 mg 4-chlór-6-metoxy-7-(3-morfolinopropoxy)chinazolínu. Získa sa 216 mg (výťažok 86 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme pevnej bielej látky.

¹H-NMR (DMSO d₆): 9,80 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,40 (t, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,10 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 4,30 (t, 2H), 4,00 (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);

hmotnostné spektrum (+v ESI): 464 (M+H)⁺.

Príklad 30

Príprava zlúčeniny 30 z tabuľky 3

Do roztoku 118 mg (0,50 mmol) hydrochloridu 4-benzyloxyanilínu a 168 mg (0,50 mmol) 4-chlór-6-metoxy-7-(3-morfolinopropoxy)chinazolínu v 5 ml izopropanolu sa pridá 0,50 ml 1,0 N roztoku (0,50 mmol) chlorovodíka v éteri. Reakčná zmes sa zahrieva 30 minút na 40 °C a potom 12 hodín na 83 °C. Reakčná zmes sa potom nechá ochladiť na laboratórnu teplotu, vzniknutá zrazenina sa oddelí vákuovou filtráciou a dvakrát sa premyje 10 ml dietyléteru. Vysušením tejto látky sa získa 228 mg (výťažok 85 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme pevnej bielej látky.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 15,00 (s, 1H), 11,34 (s, 1H), 11,12 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,30-7,52 (m, 6H), 7,12 (d, 2H), 5,16 (s, 1H), 4,30 (t, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,73-4,01 (m, 4H), 2,92-3,58 (m, 6H), 2,21-2,39 (m, 2H);

hmotnostné spektrum (+v ESI): 501 (M+H) $^+$.

Príklad 31

Príprava zlúčeniny 31 z tabuľky 3

Postupuje sa postupom analogickým k postupu opísanému v príklade 30, ale vychádza sa zo 123 mg (0,50 mmol) 4-amino-4'-nitrodifenylsulfidu. Získa sa 281 mg (výťažok 96 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme pevnej bielej látky.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 11,50 (s, 1H), 11,10 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,17 (d, 2H), 8,00 (d, 2H), 7,70 (d, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,35 (d, 2H), 4,32 (t, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,99 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,32 (m, 2H);

hmotnostné spektrum (+v ESI): 548 (M+H) $^+$.

Príklad 32

Príprava zlúčeniny 32 z tabuľky 3

Postupuje sa postupom analogickým k postupu opísanému v príklade 30, ale vychádza sa z 82 mg (0,50 mmol) 4-butoxyanilínu. Získa sa 237 mg (výťažok 94 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme pevnej bielej látky.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 11,35 (s, 1H), 11,12 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,05 (d, 2H), 4,31 (t, 2H), 4,03 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,99 (m, 2H), 3,85 (m, 2H),

3,50 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 0,95 (t, 3H);

hmotnostné spektrum (+v ESI): 467 (M+H)⁺.

Príklad 33

Príprava zlúčeniny 33 z tabuľky 3

Postupuje sa postupom analogickým k postupu opísanému v príklade 30, ale vychádza sa zo 110 mg (0,50 mmol) 4-amino-4'-chlórdifenyléteru. Získa sa 244 mg (výťažok 88 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme pevnej bielej látky.

¹H-NMR (DMSO d₆): 11,50 (s, 1H), 11,10 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 4,35 (t, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,95 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,35 (m, 2H);

hmotnostné spektrum (+v ESI): 521 (M+H)⁺.

Príklad 34

Príprava zlúčeniny 34 z tabuľky 3

Postupuje sa postupom analogickým k postupu opísanému v príklade 30, ale vychádza sa zo 41 mg (0,20 mmol) 1-(4-amino-fenyl)fenylacetonitrilu a 67,5 mg (0,20 mmol) 4-chlór-6-met-oxy-7-(3-morfolinopropoxy)chinazolínu. Získa sa 96 mg (výťažok 80 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme pevnej bielej látky.

¹H-NMR (DMSO d₆): 11,27 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,29-7,46 (m, 6H), 5,87 (s, 1H), 4,30 (t, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,71-4,01 (m, 4H), 3,00-3,57 (m, 6H), 2,23-2,39 (m, 2H);

hmotnostné spektrum (+v ESI): 510 (M+H)⁺.

Príklad 35

Príprava zlúčeniny 35 z tabuľky 3

Postupuje sa postupom analogickým k postupu opísanému v príklade 30, ale vychádza sa z 89 mg (0,50 mmol) 4-hexylanilínu. Získa sa 173 mg (výťažok 67 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme pevnej bielej látky.

¹H-NMR (DMSO d₆): 11,43 (s, 1H), 11,18 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,30 (d, 2H), 4,32 (t, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,75-4,03 (m, 4H), 3,00-3,60 (m, 6H), 2,62 (t, 2H), 2,28-2,42 (m, 2H), 1,53-1,68 (m, 2H), 1,21-1,40 (m, 6H), 0,88 (t, 3H);

hmotnostné spektrum (+v ESI): 479 (M+H)⁺.

Príklad 36

Príprava zlúčeniny 36 z tabuľky 3

Postupuje sa postupom analogickým k postupu opísanému v príklade 30, ale vychádza sa zo 75 mg (0,50 mmol) 4-*n*-butylanilínu. Získa sa 168 mg (výťažok 69 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme pevnej bielej látky.

¹H-NMR (DMSO d₆): 11,40 (s, 1H), 11,15 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,30 (d, 2H), 4,32 (t, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,95 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,35 (m, 2H), 0,91 (t, 3H);

hmotnostné spektrum (+v ESI): 451 (M+H)⁺.

Príklad 37

Príprava zlúčeniny 37 z tabuľky 3

Postupuje sa postupom analogickým k postupu opísanému v príklade 30, ale vychádza sa z 92 mg (0,50 mmol) 4-aminodifenylmetánu. Získa sa 235 mg (výťažok 90 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme pevnej bielej látky.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 11,35 (s, 1H), 11,10 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,30 (m, 6H), 7,20 (t, 1H), 4,30 (t, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,97 (s, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,84 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,35 (m, 2H);

hmotnostné spektrum (+v ESI): 485 (M+H) $^+$.

Príklad 38

Príprava zlúčeniny 38 z tabuľky 3

Do suspenzie 100 mg (0,172 mmol) dihydrochloridu 4-(4-(N-Boc-amino)anilino)-6-metoxý-7-(3-morfolinopropoxy) chinazolínu v 2,0 ml dichlórmetánu sa pridá 1,00 ml (13,1 mmol) kyseliny trifluóroctovej a reakčná zmes sa mieša 1 hodinu pri laboratórnej teplote. Rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu a zvyšok sa suspenduje v 2,0 ml vody a pridá sa 1,0 ml nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Vodná fáza sa trikrát extrahuje 10 ml dichlórmetánu a spojené organické vrstvy sa premyjú 25 ml nasýteného roztoku chloridu sodného a odparia sa vo vákuu. Po vysušení pevnej látky vo vákuu sa získa 53 mg (výťažok 75 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme pevnej bielej látky.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 9,19 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,60 (d, 2H), 5,00 (s, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,60 (m, 4H), 2,45 (t, 2H), 2,40 (m, 4H), 1,95 (m,

2H).

hmotnostné spektrum (-v ESI): 408 (M-H)⁻, (+v ESI): 410 (M+H)⁺.

Dihydrochlorid 4-(4-(N-Boc-amino)anilino)-6-metoxy-7-(3-morfolinopropoxy)chinazolínu použitý ako východisková látka sa získa nasledujúcim postupom:

Roztok 5,73 g (27,5 mmol) N-(terc-butoxykarbonyl)-4-aminoanilínu a 8,44 g (25,0 mmol) 4-chlór-6-metoxy-7-(3-morfolinopropoxy)chinazolínu v 100 ml izopropanolu sa zahrieva 3,5 hodiny do varu a potom sa reakčná zmes nechá ochladiť na laboratórnu teplotu. Vzniknutá zrazenina sa oddelí vákuovou filtráciou a dvakrát sa premyje 100 ml dietyléteru. Po vysušení tejto látky sa získa 13,79 g (výťažok 95 %) dihydrochloridu 4-(4-(N-Boc-amino)anilino)-6-metoxy-7-(3-morfolinopropoxy)chinazolínu vo forme pevnej bielej látky.

¹H-NMR (DMSO d₆): 11,30 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,55 (s, 4H), 7,40 (s, 1H), 4,30 (t, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,95 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 1,50 (s, 9H);

hmotnostné spektrum (-v ESI): 508 (M-H)⁻, (+v ESI): 510 (M+H)⁺.

Príklad 39

Príprava zlúčeniny 39 z tabuľky 3

Postupuje sa postupom analogickým k postupu opísanému v príklade 17, ale vychádza sa zo 45 mg (0,25 mmol) 4-(1-morfolino)anilínu. Získa sa 120 mg (výťažok 99 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme pevnej bielej látky.

¹H-NMR (DMSO d₆): 11,33 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,05 (d, 2H), 4,30 (t, 2H), 4,00 (s, 3H),

3,99 (m, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,75 (m, 4H), 3,50 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,15 (m, 4H), 3,10 (m, 2H), 2,35 (m, 2H).

hmotnostné spektrum (+v ESI): 480 (M+H)⁺.

Príklad 40

Príprava zlúčeniny 40 z tabuľky 3

Postupuje sa postupom analogickým k postupu opísanému v príklade 17, ale vychádza sa zo 44 mg (0,25 mmol) 1-(4-amino-fenyl)piperidínu. Získa sa 88 mg (výťažok 72 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme pevnej bielej látky.

¹H-NMR (DMSO d₆): 8,70 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,47-7,60 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,00-7,18 (m, 2H), 4,28 (t, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,70-4,00 (m, 4H), 2,98-3,58 (m, 8H), 2,21-2,27 (m, 2H), 1,48-1,73 (m, 6H).

hmotnostné spektrum (+v ESI): 478 (M+H)⁺.

Príklad 41

Príprava zlúčeniny 41 z tabuľky 4

Do suspenzie 796 mg (5,77 mmol) uhličitanu draselného, 358 mg (2,16 mmol) jodidu draselného a 500 mg (1,92 mmol) 4-(4-hydroxy-3-metylanilino)-6,7-dimetoxychinazolínu v 25 ml acetónu sa pridá 260 ml (1,59 mmol) hydrochloridu 2-pikolylyl-chloridu a reakčná zmes sa zahrieva 18 hodín do varu. Reakčná zmes sa ochladí, filtruje a filtrát sa odparí vo vákuu. Zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéle elúciou zmesou 0 až 4 % metanolu v dichlórmétáne, získa sa 436 mg (výťažok 68 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme pevnej bielej látky.

¹H-NMR (DMSO d₆): 11,36 (s, 1H), 8,69 (d, 1H, J = 6 Hz), 8,30 (s,

^1H), 8,09 (dt, 1H, $J = 2,7$ Hz), 7,74 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7,57 (m, 1H), 7,41-7,45 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,09 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 5,34 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

hmotnostné spektrum (-v ESI): 401 (M-H^-), (+v ESI): 403 (M+H^+).

4-(4-Hydroxy-3-metylanilino)-6,7-dimetoxychinazolín použitý ako východisková látka sa získa nasledujúcim postupom:

Postupuje sa postupom analogickým k postupu opísanému v príklade 17, ale vychádza sa zo 6,98 mg (56,7 mmol) 4-amino-2-metylfenolu a 14,79 g (56,7 mmol) hydrochloridu 4-chlór-6,7-dimetoxychinazolínu. Získa sa 17,72 g (výťažok 90 %) 4-(4-hydroxy-3-metylanilino)-6,7-dimetoxychinazolínu vo forme pevnej bielej látky.

hmotnostné spektrum (+v CI): 312 (M+H^+).

Príklad 42

Príprava zlúčeniny 42 z tabuľky 4

Postupuje sa postupom analogickým k postupu opísanému v príklade 17, ale vychádza sa zo 400 mg (1,5 mmol) 3-metyl-4-((4-metyl-2-pyridyl)methoxy)anilínu. Získa sa 294 mg (výťažok 47 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme pevnej šedobielej látky.

^1H -NMR (DMSO d_6): 11,36 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,62 (d, 1H, $J = 7$ Hz), 8,30 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,54 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,44 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,10 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 5,36 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

hmotnostné spektrum (+v ESI): 417 (M+H^+).

3-Metyl-4-((4-metyl-2-pyridyl)methoxy)anilín použitý ako výcho-

disková látka sa získa nasledujúcim postupom:

a) Do miešaného roztoku 4,28 g (40 mmol) 2,4-lutidínu v 70 ml tetrahydrofuránu sa pri -70°C v inertnej atmosfére pridá 24 ml 1,6 N roztoku (38,4 mmol) butyllítia v hexáne. Po jednej hodine sa do zmesi zavádza 1 hodinu vzduch, potom sa pridá 50 ml metanolu a reakčná zmes sa vytemperuje na laboratórnu teplotu. Reakčná zmes sa filtruje a potom sa odparí vo vákuu. Zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéle elúciou etylacetátom, získa sa 700 mg (výťažok 14 %) 2-(hydroxymetyl)-4-pikolínu vo forme pevnej bielej látky.

b) Do miešaného roztoku 590 mg (5,00 mmol) 2-(hydroxymetyl)-4-pikolínu v 20 ml N-metylpyrolidínu sa pri laboratórnej teplote pridá 150 mg 80 % disperzie (5,00 mmol) hydridu sodného v minerálnom oleji. Potom sa pridá 775 mg (5,00 mmol) 2-fluór-5-nitrotoluénu a reakčná zmes sa mieša 18 hodín pri laboratórnej teplote. Reakčná zmes sa potom naleje do 60 ml vody. Vniknutá žltá zrazenina sa oddelí a vysuší vo vákuu. Získa sa 900 mg (výťažok 70 %) 2-((4-metyl-2-pyridyl)metoxy)-5-nitrotoluénu vo forme pevnej žltej látky.

c) Do roztoku 750 g (2,91 mmol) 2-((4-metyl-2-pyridyl)metoxy)-5-nitrotoluénu v 150 ml etanolu sa pridá 50 mg 5 % platiny na uhlí a roztok sa mieša 2 hodiny pri laboratórnej teplote v atmosfére vodíka. Reakčná zmes sa filtruje a rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu. Získa sa 420 mg (výťažok 63 %) 3-metyl-4-((4-metyl-2-pyridyl)metoxy)anilínu vo forme žltej gumy.

Príklad 43

Príprava zlúčeniny 43 z tabuľky 4

Postupuje sa postupom analogickým k postupu opísanému v príklade 17, ale vychádza sa zo 670 mg (2,75 mmol) 3-metyl-4-

-((4-metoxi-2-pyridyl)metoxy)anilínu. Získa sa 290 mg (výťažok 24 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme pevnej hnedej látky.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 9,60 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,39 (d, 1H, $J = 7$ Hz), 7,85 (s, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,02 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 6,97 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 6,92 (dd, 1H, $J = 2,8$ Hz), 5,14 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

hmotnostné spektrum (-v ESI): 431 (M-H) $^-$, (+v ESI): 433 (M+H) $^+$.

3-Metyl-4-((4-metoxi-2-pyridyl)metoxy)anilín použitý ako východisková látka sa získa nasledujúcim postupom:

a) Roztok 10,7 g (87 mmol) kyseliny 2-pikolínovej v 50 ml thionylchloridu sa zahrieva do varu 18 hodín a potom sa ochladí a odparí vo vákuu. K zvyšku sa pridá 25 ml metanolu a získaný roztok sa pridá k roztoku metoxidu sodného pripraveného z 1,0 g (43 mmol) sodíka a 100 ml metanolu. Reakčná zmes sa zahrieva do varu 3 hodiny, potom sa ochladí a odparí vo vákuu. Zvyšok sa extrahuje medzi vodu a etylacetát. Organická fáza sa oddelí a odparí, získa sa 6,00 g (výťažok 41 %) metyl-4-metoxypikolin-2-karboxylátu vo forme pevnej bielej látky.

b) Do roztoku 2,70 g (16 mmol) metyl-4-metoxypikolin-2-karboxylátu v 50 ml dietyléteru sa pri laboratórnej teplote pridá 16 ml 1,0 N roztoku (16 mmol) lítiumaluminiumhydridu v dietyléteri. Reakčná zmes sa mieša 1 hodinu, potom sa naleje do 250 ml vodného roztoku Rochelovej soli a reakčná zmes sa extrahuje trikrát 50 ml etylacetátu. Surový produkt sa chromatograficky čistí na silikagéle elúciou zmesou dichlórmetán-etylacetát, získa sa 800 mg (výťažok 36 %) 2-(hydroxymetyl)-4-metoxypiridínu vo forme pevnej bielej látky.

c) postupuje sa postupom analogickým k postupu opísanému v príklade 42b, ale vychádza sa zo 600 mg (4,30 mmol) 2-(hydroxy-

metyl)-4-metoxypiridínu. Získa sa 780 mg (výťažok 70 %) 2-((4-metoxi-2-pyridyl)metoxy)-5-nitrotoluénu vo forme pevnej žltej látky.

d) postupuje sa postupom analogickým k postupu opísanému v príklade 42c, ale vychádza sa zo 770 mg (2,96 mmol) 2-((4-metoxi-2-pyridyl)metoxy)-5-nitrotoluénu. Získa sa 680 mg (výťažok 99 %) 3-metyl-4-((4-metoxi-2-pyridyl)metoxy)anilínu vo forme pevnej žltej látky.

Príklad 44

Príprava zlúčeniny 44 z tabuľky 4

Postupuje sa postupom analogickým k postupu opísanému v príklade 17, ale vychádza sa zo 1,5 g (6.14 mmol) 3-metyl-4-((6-metyl-2-pyridyl)metoxy)anilínu. Získa sa 748 mg (výťažok 29 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme pevnej hnedej látky.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 11.40 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,13 (t, 1H, $J = 7$ Hz), 7,67 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,56 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,45 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,09 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 5,38 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

hmotnostné spektrum (-v ESI): 415 (M-H) $^-$, (+v ESI): 417 (M+H) $^+$.

3-Metyl-4-((6-metyl-2-pyridyl)metoxy)anilín použitý ako výchoďová látka sa získa nasledujúcim postupom:

a) Postupuje sa postupom analogickým k postupu opísanému v príklade 42b, ale vychádza sa zo 2,43 g (20 mmol) 2-(hydroxymetyl)-6-metylpyridínu. Získa sa 2,70 g (výťažok 52 %) 2-((6-metyl-2-pyridyl)metoxy)-5-nitrotoluénu vo forme pevnej žltej látky.

b) Postupuje sa postupom analogickým k postupu opísanému v príklade 42c, ale vychádza sa zo 400 mg (1,55 mmol) 2-((6-metyl-2-pyridyl)metoxy)-5-nitrotoluénu. Získa sa 300 mg (výťažok 85 %) 3-metyl-4-((6-metyl-2-pyridyl)metoxy)anilínu vo forme žltej gumy.

Príklad 45

Príprava zlúčeniny 45 z tabuľky 4

Postupuje sa postupom analogickým k postupu opísanému v príklade 17, ale vychádza sa zo 572 mg (1,96 mmol) 4-chlór-6-metoxý-7-(2,2,2-trifluóretoxy)chinazolínu a 469 mg (2,15 mmol) 4-fluór-4-(2-pyridylmetoxy)anilínu. Získa sa 315 mg (výťažok 34 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme pevnej bielej látky.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 11,59 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,65 (d, 2H, $J = 5$ Hz), 7,88 (dt, 1H, $J = 1,7$ Hz), 7,72 (dd, 1H, $J = 2,8$ Hz), 7,56 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,29-7,46 (m, 4H), 5,30 (s, 2H), 5,05 (q, 2H, $J = 8$ Hz), 4,04 (s, 3H).

hmotnostné spektrum (-v ESI): 473 (M-H^-), (+v ESI): 475 (M+H^+).

4-Chlór-6-metoxý-7-(2,2,2-trifluóretoxy)chinazolín použitý ako východisková látka sa získa nasledujúcim postupom:

a) Do roztoku 58,9 g (300 mmol) etylvanilátu v 400 ml dimetylformamidu sa pridá 62,2 g (450 mmol) uhličitanu draselného a reakčná zmes sa zahrieva na 120 °C. Potom sa v priebehu 15 minút pridá 63,4 g (360 mmol) 2,2,2-trifluóretylmetánsulfonátu a reakčná zmes sa zahrieva 15 hodín na 120 °C. Reakčná zmes sa ochladí na laboratórnu teplotu, pridá 400 ml dietyléteru a reakčná zmes sa filtruje. Filtrát sa odparí vo vákuu a zvyšok sa prevedie do zmesi 375 ml dietyléteru a 375 ml izohexánu. Organická vrstva sa zahustí vo vákuu na celkový objem 250 ml a vzniknutá zrazenina sa oddelí vákuovou filtráciou. Po jej

vysušení vo vákuu sa získa 43,0 g (výťažok 52 %) etyl-4-(2,2,2-trifluóretoxy)-3-metoxybenzoátu vo forme kryštalickej bielej látky.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 7,57 (dd, 1H, $J = 2,8$ Hz), 7,49 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 7,18 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 5,81 (q, 2H, $J = 7$ Hz), 5,29 (q, 2H, $J = 7$ Hz), 3,82 (s, 3H), 1,30 (t, 3H, $J = 7$ Hz).

hmotnostné spektrum (+v ESI): 279 (M+H) $^+$.

b) V priebehu 1 hodiny sa do dvojfázovej zmesi obsahujúcej miešaný roztok 35,3 g (0,127 mol) získaného etyl-4-(2,2,2-trifluóretoxy)-3-metoxybenzoátu v 340 ml dichlórmetánu, 173 ml kyseliny octovej a 40 ml vody sa pri 5 °C opatrne pridá 64 ml koncentrovanej kyseliny sírovej a 10,0 ml (0,152 mmol) koncentrovanej kyseliny dusičnej. Zmes sa za intenzívneho miešania vytemperuje v priebehu 60 hodín na laboratórnu teplotu, vodná fáza sa oddelí a organická fáza sa šesťkrát premyje 250 ml vody. Organická fáza sa zahustí na celkový objem 200 ml, pridá sa 150 ml izohexánu a vzniknutá zrazenina sa oddelí vákuovou filtráciou. Po jej vysušení vo vákuu sa získa 21,7 g (výťažok 52 %) etyl-3-metoxy-4-(2,2,2-trifluóretoxy)-6-nitrobenzoátu vo forme pevnej žltej látky. Matičný lúh obsahuje zmes 28 % produktu a 72 % východiskovej látky, ktorá sa recykluje v druhej reakcii.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 7,80 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 4,90 (q, 2H, $J = 7$ Hz), 4,20-4,35 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 1,32 (t, 3H, $J = 7$ Hz).

hmotnostné spektrum (+v ESI): 324 (M+H) $^+$.

c) Suspenzia 24,0 g (74,3 mmol) etyl-3-metoxy-4-(2,2,2-trifluóretoxy)-6-nitrobenzoátu a 3,0 g 10 % paládia na uhlí v zmesi 100 ml etanolu a 750 ml etylacetátu sa mieša 18 hodín v atmosfére vodíka. Po odstránení katalyzátora filtráciou a

odparením rozpúšťadla vo vákuu sa získa 20,2 g (výťažok 93 %) etyl-3-metoxy-4-(2,2,2-trifluóretoxy)-6-aminobenzoátu vo forme svetlohnedej pevnej látky.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 7,20 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,40 (s, 2H), 5,70 (q, 2H, $J = 7$ Hz), 4,20 (q, 2H, $J = 7$ Hz), 3,65 (s, 3H), 1,32 (t, 3H, $J = 7$ Hz).

hmotnostné spektrum (-v ESI): 292 (M-H) $^-$. (+v ESI): 294 (M+H) $^+$.

d) Zmes 20,2 g (69,1 mmol) etyl-2-amino-4-(2,2,2-trifluór-etoxy)-5-metoxybenzoátu a 50 ml formamidu sa 6 hodín zahrieva na 175 °C. Zmes sa nechá vychladnúť na laboratórnu teplotu, pridá sa 150 ml etanolu a zmes sa nechá stáť 18 hodín. Vzniknutá zrazenina sa oddelí vákuovou filtráciou, dvakrát sa premyje 50 ml etanolu a vysuší sa vo vákuu. Získa sa 15,8 g (výťažok 84 %) 6-metoxy-7-(2,2,2-trifluóretoxy)-3,4-dihydrochinazolin-4-ónu vo forme svetlohnedej kryštalickej látky.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 12,10 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,90 (q, 2H, $J = 7$ Hz), 3,90 (s, 3H).

hmotnostné spektrum (-v ESI): 273 (M-H) $^-$. (+v ESI): 275 (M+H) $^+$.

e) Do roztoku 15,8 g (57,7 mmol) 6-metoxy-7-(2,2,2-trifluór-etoxy)-3,4-dihydrochinazolin-4-ónu v 200 ml tionylchloridu sa po kvapkách pridá 0,1 ml dimetylformamidu a reakčná zmes sa zahrieva 6 hodín do varu. Reakčná zmes sa ochladí, nadbytok tionylchloridu sa odstráni vo vákuu a zvyšok sa dvakrát azeotropicky odparí s 50 ml toluénu, pričom sa odstráni zvyšok tionylchloridu. Zvyšok sa prevedie do 550 ml dichlórmetánu, roztok sa dvakrát premyje 250 ml nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a organická fáza sa vysuší bezvodým síranom horečnatým. Rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu. Získa sa 16,3 g (výťažok 97 %) 4-chlór-6-metoxy-7-(2,2,2-trifluór-etoxy)chinazolínu vo forme krémovo zafarbenej pevnej látky.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 8,95 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 5,05 (q, 2H, $J = 7$ Hz), 4,00 (s, 3H).

hmotnostné spektrum (+v ESI): 293, 295 (M+H) $^+$.

Príklad 46

Príprava zlúčeniny 46 z tabuľky 4

Postupuje sa postupom analogickým k postupu opísanému v príklade 17, ale vychádza sa zo 74 mg (0,22 mmol) 4-chlór-6-metoxy-7-(3-morfolinopropoxy)chinazolínu a 70 mg (0,24 mmol) (4-amino-2-chlórfenyl)-4-chlórfenyléteru. Získa sa 115 mg (výťažok 86 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme pevnej hnedej látky.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 8,82 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,00 (d, 2H), 4,32 (t, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,99 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 2,30 (m, 2H).

hmotnostné spektrum (+v ESI): 555 (M+H) $^+$.

4-Chlór-6-metoxy-7-(3-morfolinopropoxy)chinazolín použitý ako východisková látka sa získa nasledujúcim postupom:

a) Zmes 261 ml (3,00 mol) morfolínu a 148 ml (1,50 mol) 1-bróm-3-chlórpropánu v 900 ml toluénu sa mieša 18 hodín pri laboratórnej teplote. Potom sa pridá ďalších 25 ml (0,25 mol) 1-bróm-3-chlórpropánu, reakčná zmes sa mieša ďalšiu hodinu a potom sa filtruje, pričom sa odstránia tuhé podiely. Filtrát sa zahustí vo vákuu a surový olej sa destiluje, pričom sa získa 119,3 g (výťažok 49 %) N-(3-chlórpropyl)morfolínu ako frakcia s teplotou varu 70 až 80 °C/350 Pa (2,6 mm Hg).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 3,65 (t, 2H), 3,55 (m, 4H), 2,40 (t, 2H), 2,39

(m, 4H), 1,85 (m, 2H);

hmotnostné spektrum (+v ESI): 164 (M+H)⁺.

b) Do roztoku 98 g (0,50 mol) etylvanilátu a 104 g (0,75 mol) práškoveho uhličitanu draselného v 300 ml dimetylformamidu sa pri 80 °C v priebehu 30 minút po kvapkách pridá 90 g (0,55 mol) N-(3-chlórpropyl)morfolínu. Reakčná zmes sa zahrieva 90 minút na 80 °C, potom sa ochladí na laboratórnu teplotu, filtruje sa a filtrát sa zahustí vo vákuu. Surový produkt sa prevedie do 1000 ml dietyléteru, filtruje sa a filtruje a dvakrát sa premyje 200 ml vody a 200 ml nasýteného roztoku chloridu sodného. Rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu. Získa sa 161,5 g (výťažok 100 %) etyl-3-metoxi-4-(3-morfolinopropoxy)benzoátu vo forme svetložltého oleja, ktorý stáťim kryštalizuje, pričom sa získa svetložltá pevná látka;

¹H-NMR (DMSO d₆): 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);

hmotnostné spektrum (-v ESI): 324 (M-H)⁻.

c) Do dvojfázovej zmesi obsahujúcej miešaný roztok 76,5 g (0,237 mol) etyl-3-metoxi-4-(3-morfolinopropoxy)benzoátu v 600 ml dichlórmetánu, 300 ml kyseliny octovej a 70 ml vody sa pri 5 °C opatrne v priebehu 50 minút pridá 110 ml koncentrovanej kyseliny sírovej a 19,0 ml (0,289 mol) koncentrovanej kyseliny dusičnej. Reakčná zmes sa v priebehu 18 hodín vytemperuje na laboratórnu teplotu, vodná fáza sa oddelí a jej pH sa upraví na 9 pridaním 775 ml 40 % vodného roztoku hydroxidu sodného. Vodná fáza sa trikrát extrahuje 600 ml dichlórmetánu. Rozpúšťadlo sa potom odparí vo vákuu a získa sa 141,3 g (výťažok 86 %) etyl-3-metoxi-4-(3-morfolinopropoxy)-6-nitrobenzoátu vo forme žltej gumy.

$^1\text{H-NMR}$ (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);

hmotnostné spektrum (+v ESI): 369 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

d) Suspenzia 132,2 g (359 mmol) etyl-3-metoxý-4-(3-morfolinopropoxy)-6-nitrobenzoátu a 3,0 g 10 % paládia na uhlí v zmesi 200 ml etanolu a 2000 ml etylacetátu sa mieša 18 hodín v atmosfére vodíka. Katalyzátor sa odstráni filtráciou, rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu a získa sa 122 g (výťažok 100 %) etyl-3-metoxý-4-(3-morfolinopropoxy)-6-aminobenzoátu vo forme hnedého oleja.

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

hmotnostné spektrum (-v ESI): 337 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$. (+v ESI): 339 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

e) Roztok 130 g (384 mmol) etyl-3-metoxý-4-(3-morfolinopropoxy)-6-aminobenzoátu v 280 ml formamidu sa 3 hodiny zahrieva na 180 °C. Počas tejto doby sa zo zmesi vydestiluje 25 ml kvapaliny. Reakčná zmes sa ochladí na 125 °C a nadbytok formamidu sa odparí vo vákuu. Zvyšok sa premieša 100 ml izopropanolu a potom sa vysuší vo vákuu. Získa sa 83 g (výťažok 68 %) 6-metoxý-7-(3-morfolinopropoxy)-3,4-dihydrochinazolin-4-ónu vo forme svetlohnedej pevnej látky.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO } d_6$): 12,00 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,45 (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);

hmotnostné spektrum (-v ESI): 318 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$, (+v ESI): 320 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

f) Do roztoku 83 g (261 mmol) 6-metoxý-7-(3-morfolino-

propoxy)-3,4-dihydrochinazolin-4-ónu v 700 ml tionylchloridu sa po kvapkách pridajú 2,0 ml dimetylformamidu a reakčná zmes sa 3,5 hodiny zahrieva do varu. Reakčná zmes sa ochladí, nadbytok tionylchloridu sa odstráni vo vákuu, zvyšok sa prevedie do 500 ml vody a pH tejto zmesi sa upraví na 9 pridaním 300 ml nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Vodná fáza sa dvakrát extrahuje 400 ml dichlórmetánu, organický roztok sa dvakrát premyje 250 ml nasýteného roztoku chloridu sodného a rozpúšťadlá sa odstránia vo vákuu. Zvyšok sa premieša so 150 ml etylacetátu a vysuší vo vákuu. Získa sa 53 g (výťažok 60 %) 4-chlór-6-metoxy-7-(3-morfolinopropoxy)chinazolínu vo forme svetlohnedej pevnej látky.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 8,85 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,30 (t, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,70 (m, 4H), 2,60 (t, 2H), 2,50 (m, 4H), 2,10 (m, 2H);

hmotnostné spektrum (+v ESI): 338 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Príklad 47

Príprava zlúčeniny 47 z tabuľky 4

Postupuje sa postupom analogickým k postupu opísanému v príklade 17, ale vychádza sa zo 73 mg (0,24 mmol) (4-amino-2,6-dichlórfenyl)-4-chlórfenylsulfidu. Získa sa 118 mg (výťažok 86 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme pevnej bielej látky.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO } d_6$): 8,92 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,38 (s, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 4,30 (t, 2H), 4,03 (s, 3H), 4,00 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,30 (m, 2H);

hmotnostné spektrum (-v ESI): 603 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

Príklad 48

Príprava zlúčeniny 48 z tabuľky 4

Postupuje sa postupom analogickým k postupu opísanému v príklade 17, ale vychádza sa zo 150 mg (0,60 mmol) 4-chlór-6-acetoxy-7-metoxychinazolínu a 142 mg (0,65 mmol) 3-fluór-4-(2-pyridylmetoxy)anilínu. Získa sa 200 mg (výťažok 77 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme pevnej hnedej látky.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 11,06 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,59 (m, 2H), 7,88 (dt, 1H, $J = 1,7$ Hz), 7,72 (dd, 1H, $J = 2,8$ Hz), 7,56 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,29-7,46 (m, 4H), 5,30 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,37 (s, 3H);

hmotnostné spektrum (-v ESI): 433 (M-H) $^-$, (+v ESI): 435 (M+H) $^+$.

4-Chlór-6-acetoxy-7-metoxychinazolín a 3-fluór-4-((2-pyridyl)metoxy)anilín použité ako východiskové látky sa pripravujú nasledujúcim postupom:

a) Zmes 20,0 g (97 mmol) 6,7-dimetoxi-3,4-dihydrochinazolin-4-ónu a 21,7 ml (146 mmol) racemického metionínu v 150 ml kyseliny metánsulfónovej sa 5 hodín zahrieva na 100 °C. Potom sa v priebehu 18 hodín nechá vychladnúť na laboratórnu teplotu. Reakčná zmes sa potom naleje do 750 ml studenej vody, pH vodného roztoku sa upraví na 6 pridaním 2,0 N vodného roztoku hydroxidu sodného a vzniknutá zrazenina sa oddelí vákuovou filtráciou. Filtračný koláč sa vysuší vo vákuu a potom rozpustí v zmesi 20 ml pyridínu a 150 ml acetanhydridu. Roztok sa 1 hodinu zahrieva na 100 °C, potom sa ochladí a naleje do 1050 ml studenej vody. Vzniknutá zrazenina sa oddelí vákuovou filtráciou a vysuší vo vákuu. Získa sa 13,9 g (výťažok 57 %) 6-acetoxy-7-metoxi-3,4-dihydrochinazolin-4-ónu vo forme svetlohnedej pevnej látky.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 12,16 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,25 (s, 3H);

hmotnostné spektrum (-v ESI): 233 (M-H)⁻.

b) Do roztoku 13,8 g (59,0 mmol) 6-acetoxy-7-metoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-ónu v 150 ml tionylchloridu sa po kvapkách pridá 0,25 ml dimetylformamidu a reakčná zmes sa zahrieva 1,5 hodiny do varu. Reakčná zmes sa potom ochladí, nadbytok tionylchloridu sa odstráni vo vákuu a zvyšok sa dvakrát azeotropicky odparí s 50 ml toluénu, pričom sa odstráni zvyšok tionylchloridu. Po vysušení vo vákuu sa získa 14,7 g (výťažok 87 %) 4-chlór-6-acetoxy-7-metoxychinazolínu vo forme krémovo zafarbenej pevnej látky, ktorá sa použije bez ďalšieho čistenia.

¹H-NMR (DMSO d₆): 9,00 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

hmotnostné spektrum (+v ESI): 253 (M+H)⁺.

c) Postupuje sa postupom analogickým k postupu opísanému v príklade 42b, ale vychádza sa z 3,50 g (36 mmol) 2-(hydroxymetyl)pyridínu a 5,00 g (31,4 mmol) 3,4-difluórnitrobenzénu. Získa sa 4,50 g (výťažok 58 %) 2-((2-pyridyl)metoxy)-5-nitrofluórbenzénu vo forme pevnej žltej látky.

d) Postupuje sa postupom analogickým k postupu opísanému v príklade 42c, ale vychádza sa zo 4,5 g (18,1 mmol) 2-((2-pyridyl)metoxy)-5-nitrofluórbenzénu. Získa sa 1,86 g (výťažok 47 %) 3-fluór-4-((2-pyridyl)metoxy)anilínu vo forme pevnej žltej látky.

Príklad 49

Príprava zlúčeniny 49 z tabuľky 5

Postupuje sa postupom analogickým k postupu opísanému v príklade 30, ale vychádza sa zo 72 mg (0,50 mmol) 3-aminochinolínu a 168 mg (0,50 mmol) 4-chlór-6-metoxy-7-(3-morfolinopro-

poxy)chinazolínu. Získa sa 232 mg (výťažok 97 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme pevnej bielej látky.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 11,97 (s, 1H), 11,11 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,81 (t, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,34 (t, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,77-4,09 (m, 4H), 2,82-3,77 (m, 6H), 2,26-2,43 (m, 2H);

hmotnostné spektrum (+v ESI): 446 (M+H) $^+$.

Biologické testovanie

Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu inhibujú serínovú/treonínovú kinázovú aktivitu kinázy aurora 2 a tak inhibujú bunkový cyklus a proliferáciu buniek. Tieto vlastnosti sa môžu merať napríklad použitím jednej alebo niekoľkých neskôr uvedených metód.

(a) *In vitro* test inhibície kinázy aurora 2

Týmto testom sa stanoví schopnosť testovanej zlúčeniny inhibovať aktivitu serínovej/treonínovej kinázy. DNA kódujúca aurora 2 sa získa totálnou syntézou génu alebo klonovaním. Táto DNA sa potom exprimuje vo vhodnom expresnom systéme, pričom sa získa polypeptid s aktivitou serínovej/treonínovej kinázy. V prípade aurora 2 sa kódujúca sekvencia izoluje z cDNA polymerázovou reakciou (PCR) a klonuje sa do *Bam*H1 a *Not*I restriktčných endonukleázových miest bakulovírusového expresného vektora pFastBac HTc (GibcoBRL/Life technologies). 5'PCR primér obsahuje rozoznávaciu sekvenciu pre restriktčnú endonukleázu *Bam*H1 5' ku aurora 2 kódujúcej sekvencii. To umožňuje vložiť gén aurora 2 v zhodnom čítacom rámci so 6 histidínovými zvyškami, spacerovým (oddeľovacím) regiónom a štiepiacim miestom rTEV proteázy kódovanej pFastBac HTc vektorom. 3'PCR primér nahradí stop-kodón aurora 2 ďalšou kódujúcou sekvenciou, po ktorej

nasleduje stop-kodón a rozoznávacou sekvenciou pre restriktčnú endonukleázu NotI. Táto ďalšia kódujúca sekvencia (5' TAC CCA TAC GAT GTT CCA GAT TAC GCT TCT TAA 3') kóduje polypeptidovú sekvenciu YPYDVDPDYAS. Táto sekvencia odvodená od hemaglutínového chrípkového proteínu sa často používa ako značkovacia epitopová sekvencia, ktorá môže byť identifikovaná použitím špecifických monoklonálnych protilátok. Rekombinantný pFastBac vektor preto kóduje proteín aurora 2 na N-konci označený pripojením 6 his a C-koncový označený epitopom chrípkového hemaglutínu. Podrobnosti postupu na skladanie rekombinantných DNA molekúl je možné nájsť v štandardných textoch, napríklad v publikácii Sambrook a kol. 1989, *Molecular Cloning - A Laboratory Manual*, 2. vydanie, Cold Spring Harbor Laboratory press a Ausubel a kol. 1999, *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley and Sons Inc.

Produkcia rekombinantného vírusu sa môže uskutočniť podľa protokolu výrobcu od firmy GibcoBRL. Stručne zhrnuté: pFastBac-1 vektor nesúci gén aurora 2 sa transformuje do *E. coli* DH10Bac buniek obsahujúcich bakulovírusový genóm (bacmid DNA) a cez transpozíciu v bunkách sa región pFastBac vektora obsahujúceho gén rezistencie na gentamycín a gén aurora 2 vrátane promotora polyhedrínu bakulovírusu transponuje priamo do bacmidovej DNA. Selekciiu na gentamycíne, kanamicíne, tetracyklíne a X-gal, výsledné biele kolónie obsahujú rekombinantnú bacmidovú DNA kódujúcu aurora 2. Bacmidová DNA sa extrahuje z malej kultúry niekoľkých bielych kolónií BH10Bac a transfekuje sa do buniek *Spodoptera frugiperda* Sf21 kultivovaných v médiu TC100 (GibcoBRL) obsahujúcom 10 % séra použitím činidla CellFECTIN (GibcoBRL) podľa inštrukcií výrobcu. Častice vírusu sa spracujú oddelením kultivačného média 72 hodín po transfekcii. 0,5 ml média sa použije na infekciu 100 ml suspenzie kultúry Sf21s obsahujúcej 1×10^7 buniek/ml. Bunkové kultivačné médium sa spracuje 48 hodín po infekcii a titer vírusu sa stanoví štandardným postupom plakového testu. Zásobné roztoky vírusu sa použijú na infekciu Sf9 a „High 5“ buniek pri multiplicate

infekcie (MOI) 3, pričom sa stanoví expresia rekombinantného proteínu aurora 2.

Na expresiu aktivity kinázy aurora 2 vo veľkom meradle sa kultivujú hmyzie bunky Sf21 pri 28 °C v TC100 médiu doplnenom 10 % fetálnym telacím sérom (Viralex) a 0,2 % F68 Pluronic (Sigma) na zariadení na rotáciu fliaš Wheaton pri 3 ot/min. Keď hustota buniek dosiahne koncentráciu $1,2 \times 10^6 \text{ ml}^{-1}$, infikujú sa plakovo čistým rekombinantným vírusom aurora 2 s multiplicitou infekcie 1 a po 48 hodinách sa spracujú. Všetky ďalšie kroky čistenia sa uskutočňujú pri teplote 4 °C. Zmrazené pelety hmyzích buniek obsahujúcich celkom $2,0 \times 10^8$ buniek sa oteplia a zriedia lyzátovým pufrom (25 mM) HEPES (*N*-[2-hydroxyetyl]piperazín-*N'*-[2-etánsulfónová kyselina], pH 7,4 pri 4 °C, 100 mM KCl, 25 mM NaF, 1 mM Na_3VO_4 , 1 mM PMSF (fenylmetylsulfonylfluorid), 2 mM 2-merkaptetoetanol, 2 mM imidazol, 1 µg/ml aprotinín, 1 µg/ml pepstatín, 1 µg/ml leupeptín), pričom sa použije 1,0 ml na 3×10^7 buniek. Lýza sa vykoná použitím homogenizátora „Dounce“, lyzát sa potom odstredí pri 41 000 g počas 35 minút. Aspirovaný supernatant sa potom prečerpá na chromatografickú kolónu s priemerom 5 mm obsahujúcu 500 µl Ni NTA (kyselina nitriltriocetová) agarózy (Qiagen, číslo produktu 30250), ktorá sa uviedla do rovnováhy v lyzátovom pufri. Základná línia UV absorbancie eluentu sa dosiahne po premytí kolóny 12 ml lyzátového pufru a potom 7 ml vymývacieho pufru (25 mM HEPES pH 7,4 pri 4 °C, 100 mM KCl, 20 mM imidazol, 2 mM 2-merkaptetoetanol). Naviazaný proteín aurora 2 sa vymyje z kolóny vymývacím pufrom (25 mM HEPES pH 7,4 pri 4 °C, 100 mM KCl, 400 mM imidazol, 2 mM 2-merkaptetoetanol). Oddelia sa frakcie (2,5 ml) s píkmi zodpovedajúcim UV absorbancii. Frakcie obsahujúce aktívnu kinázu génu aurora 2 sa dôkladne dialyzujú proti dialyzačnému pufrovi (25 mM HEPES pH 7,4 pri 4 °C, 45 % glycerolu (objemový pomer), 100 mM KCl, 0,25 % Nonidet P40 (objemový pomer), 1 mM ditiotritol).

Každá nová dávka enzýmu aurora 2 sa pri teste titruje roztokom s riedidlom enzýmu (25 mM Tris-HCl pH 7,5, 12,5 mM KCl, 0,6 mM DTT). Pri typickej dávke sa zásobný roztok enzýmu zriedi 1/666 riedidlom enzýmu a do každej testovacej jamky sa nanesie 20 μ l zriedeného enzýmu. Testovaná zlúčenina (pri 10 mM v dimetylsulfoxide; DMSO) sa zriedi vodou a do každej jamky testovacej mikrotitračnej platne sa pridá 10 μ l zriedenej zlúčeniny. „Totálna“ a „slepá“ kontrolná jamka obsahuje namiesto testovanej zlúčeniny 2,5 % dimetylsulfoxid. Potom sa do všetkých jamiek okrem „slepej“ pridá 20 μ l čerstvo zriedeného enzýmu. Do „slepej“ jamky sa pridá iba 20 μ l enzýmového riedidla. Do všetkých testovacích jamiek sa potom pridá 20 μ l reakčnej zmesi (25 mM Tris-HCl, 78,4 mM KCl, 2,5 mM NaF, 0,6 mM ditiotreitol, 6,25 mM MnCl_2 , 6,25 mM ATP, 7,5 mM peptidový substrát [biotinLRRWSLGLRRW-SLGLRRWSLGLRRWSLG]) obsahujúcej 0,2 μ l Ci $[\gamma^{33}\text{P}]\text{ATP}$ (Amersham Pharmacia, špecifická aktivita >2500 Ci/mmol), čím sa začne reakcia. Dosky sa 60 minút inkubujú pri laboratórnej teplote. Reakcia sa zastaví pridaním 100 μ l 20 % obj. kyseliny ortofosforečnej do každej jamky. Peptidový substrát sa zachytí na pozitívne nabitý nitrocelulózový P30 filter (Whatman) použitím zariadenia na spracovanie 96 jamkovej platne (TomTek) a potom sa meria množstvo zachyteného ^{33}P pomocou doskového β -počítadla. „Slepý“ (bez enzýmu) a „totálny“ (bez zlúčeniny) kontrolný pokus sa použijú na stanovenie zriedovacieho rozmedzia testovanej zlúčeniny, ktorá poskytne 50 % inhibíciu aktivity enzýmu.

V tomto teste zlúčenina 43 z tabuľky 4 vykazuje 50 % inhibíciu aktivity enzýmu pri koncentrácii 0,465 μM a zlúčenina 29 z tabuľky 3 vykazuje 50 % inhibíciu aktivity enzýmu pri koncentrácii 0,069 μM .

(b) *In vitro* test inhibície proliferácie buniek.

Na stanovenie schopnosti testovaných zlúčenín inhibovať rast adherentných kmeňov buniek cicavcov, napríklad nádorových buniek

MCF7, sa môže použiť nasledujúci test a ďalšie testy.

Test 1

Do čistých jamiek 96 jamkovej mikrotitračnej platne ošetro-
ných pre tkanivovú kultúru (Costar) sa nanesú bunky MCF-7 (ATCC
HTB-22) alebo iné adherentné bunky v množstve 1×10^3
buniek/jamka (okrem periférnych jamiek) v DMEM (Sigma Aldrich)
bez fenolovej červene, plus 10 % fetálne telacie sérum, 1 %
L-glutamín a 1 % penicilín/streptomycín. Ďalší deň (deň 1) sa z
kontrolnej neošetrenej platne odstráni médium a platňa sa skla-
duje pri $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$. Zvyšné platne sa doplnia testovanou zlúčeninou
zriedenou zo zásobného 10 mM roztoku v dimetylsulfoxide použitím
DMEM (bez fenolovej červene, 10 % fetálne telacie sérum, 1 %
L-glutamín a 1 % penicilín/streptomycín). Na každej platni sú aj
neošetrené jamky. Po 3 dňoch v prítomnosti/neprítomnosti
testovanej zlúčeniny (deň 4) sa médium odstráni a platne sa
skladujú pri $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$. Po 24 hodinách sa dosky rozohrejú na
laboratórnu teplotu a hustota buniek sa meria pomocou sady
CyQUANT na testovanie proliferácie buniek (c-7026/c-7027 Molecu-
lar Probes Inc.) podľa návodu výrobcu. Stručne zhrnuté: do
každej jamky sa pridá 200 μl zmesi bunkového lyzátu a farbiva
(10 μl 20X lyzátového pufru B, 190 μl sterilnej vody, 0,25 μl
farbiva CYQUANT GR) a platne sa v tme inkubujú 5 minút pri
laboratórnej teplote. Fluorescencia jamiek sa potom meria
použitím fluorescenčnej čítačky mikrotitračných platní (súčet
70,2 meraní na jamku, 1 cyklus s excitáciou pri 485 nm a emisiou
pri 530 nm použitím čítačky mikrotitračných CytoFluór; Per-
Septive Biosystems Inc.). Hodnoty získané v čase deň 1 a deň 4
(jamky ošetrované zlúčeninou) sa spolu s hodnotami neošetrovaných
buniek použijú na stanovenie zriedovacieho rozmedzia testovanej
zlúčeniny, ktoré spôsobia 50 % inhibíciu proliferácie buniek.
Zlúčenina 43 z tabuľky 4 je v tomto teste účinná pri 12,4 μM a
zlúčenina 29 z tabuľky 3 pri 2,89 μM .

Rovnako sa tieto hodnoty môžu použiť na výpočet zriedovacieho rozmedzia testovanej zlúčeniny, pri ktorom hustota buniek klesne pod kontrolnú hodnotu v čase deň 1. Táto hodnota určuje cytotoxicitu uvedenej zlúčeniny.

Test 2

Týmto testom sa stanoví schopnosť testovanej zlúčeniny inhibovať vstup analógu tymidínu tj. 5'-bróm-2'-deoxyuridínu (BrdU) do bunkovej DNA. Do jamiek 96 jamkovej mikrotitračnej platne (Costar) ošetrenej tkanivovou kultúrou sa nanesú bunky MCF-7 alebo iné adherentné bunky v množstve $0,8 \times 10^4$ buniek/jamka v DMEM (Sigma Aldrich) bez fenolovej červene, plus 10 % plodové telacie sérum, 1 % L-glutamín a 1 % penicilín/streptomycín (50 μ l/jamka). Bunky sa nechajú cez noc priľnúť a nasledujúci deň sa pridá testovaná zlúčenina (zriedená z 10 mM zásobného roztoku v dimetylsulfoxide pomocou DMEM bez fenolovej červene, 10 % FCS, 1 % L-glutamín a 1 % penicilín/streptomycín). Každá platňa obsahuje aj neošetrené kontrolné jamky a jamky obsahujúce testovanú zlúčeninu, o ktorej sa vie, že 100 % inhibuje vstup BrdU. Po 48 hodinách v prítomnosti/neprítomnosti testovanej zlúčeniny sa počas 2 hodinovej značkovacej periódy stanoví schopnosť buniek prijať BrdU, pritom sa použije sada Boehringer (Roche) na stanovenie proliferácie buniek BrdU ELISA (katalógové číslo 1 647 229), postupuje sa podľa návodu výrobcu. Stručne zhrnuté: do každej jamky sa pridá 15 μ l BrdU značkovacieho činidla (zriedeného 1:100 v médiu - DMEM bez fenolovej červene, 10 % plodové telacie sérum, 1 % L-glutamín a 1 % penicilín/streptomycín) a platne sa na dve hodiny vrátia do klimatizovaného (+ 5 % CO₂) inkubátora s teplotou 37 °C. Po dvoch hodinách sa značkovacie činidlo odstráni dekantáciou a vyklepaním platne na papier. Potom sa do každej jamky pridá 50 μ l FixDenat a platne sa počas trepania 45 minút inkubujú pri laboratórnej teplote. Roztok FixDenat sa odstráni dekantáciou a vyklepaním obrátenej platne na papier. Platňa sa potom raz premyje salínom pufrovaným

fosfátom (PBS) a potom sa pridá 100 μ l/jamka roztoku anti-BrdU-POD protilátky (zriedenej 1:100 v zriedovacom pufri protilátky). Platne sa potom 90 minút inkubujú počas trepania pri laboratórnej teplote. Nenaviazaná protilátka anti-BrdU-POD sa odstráni dekantáciou a premytím platní päťkrát PBS a potom vysušením pijakom. Potom sa pridá 100 μ l/jamka roztoku TMB substrátu a platne sa počas trepania inkubujú asi 10 minút pri laboratórnej teplote, kým nedôjde k zmene sfarbenia. Optická hustota jamiek sa potom stanoví pri vlnovej dĺžke 690 nm použitím čítačky dosiek Titertek Multiscan. Na stanovenie zriedovacieho rozmedzia testovanej zlúčeniny, ktoré poskytne 50 % inhibíciu vstupu BrdU sa použijú hodnoty jamiek ošetrovaných testovanou zlúčeninou, neošetrovaných testovanou zlúčeninou a kontrolnej vzorky, kde sa vyvolala 100 % inhibícia. Zlúčenina 29 z tabuľky 3 je v tomto teste aktívna pri koncentrácii 3,68 μ M.

(c) *In vitro* test bunkového cyklu.

Týmto testom sa stanoví schopnosť testovaných zlúčenín zadržať bunky v určitej fáze bunkového cyklu. Pre tento test je možné použiť množstvo rôznych kmeňov buniek cicavcov, my sme použili napríklad bunky MCF7. Bunky MCF7 sa nanesú do fliaš T25 Costar v množstve 3×10^5 buniek/fľaša v 5 ml DMEM (bez fenolovej červene, 10 % plodové telacie sérum, 1 % L-glutamín a 1 % penicilín/streptomycín). Fľaše sa potom cez noc inkubujú v klimatizovanom inkubátore pri 37 °C s 5 % CO₂. Ďalší deň sa do každej banky pridá 1 ml DMEM (bez fenolovej červene, 10 % plodové telacie sérum, 1 % L-glutamín a 1 % penicilín/streptomycín) s príslušnou koncentráciou testovanej zlúčeniny solubilizovanej v dimetylsulfoxide. Pritom sa rovnako aplikuje kontrolná vzorka bez testovanej zlúčeniny (0,5 % dimetylsulfoxid). Bunky so zlúčeninou sa potom inkubujú počas definovaného času (obvykle 24 hodín). Po tomto čase sa z buniek vyfúka médium a premyjú sa 5 ml predhriateho (37 °C) sterilného PBSA, potom sa uvoľní z povrchu fľaše krátkou inkubáciou s trypsínom a potom sa

suspendujú v 10 ml 1 % albumínu hovädzieho séra (BSA, Sigma Aldrich Co.) v sterilnom PBSA. Vzorky sa potom odstreďujú 10 min pri 2200 ot/min. Supernatant sa vyfúka a bunkové pelety sa suspendujú v 200 µl 0,1 % (hmotnosť/objem) Tris-citrát sodný, 0,0564 % (hmotnosť/objem) NaCl, 0,03 % (objem/objem) Nonidet NP40, [pH = 7,6]. Potom sa propridiumjodid (Sigma Aldrich Co.) pridá do 40 µg/ml a RNAáza A (Sigma Aldrich Co.) do 100 µg/ml. Bunky sa potom inkubujú 30 minút pri 37 °C, vzorky sa 10 min odstreďujú pri 2200 ot./min, supernatant sa odstráni a zvyšné kôstky (jadrá) sa suspendujú v 200 µl sterilného PBSA. Každá vzorka sa potom 10x natiahne do striekačky pomocou ihly 21. Vzorky sa potom prevedú do LPS skúmaviek a obsah DNA v bunkách sa stanoví rozlišovaním fluorescenčne aktivovaných buniek (FACS) použitím prietokového cytometra FACScan (firmy Becton Dickinson). Pomocou softvéru CellQuest vl.1 (firmy Verity Software) sa typicky nameria a zaznamená 25 000 bodov. Distribúcia populácie podľa fáz bunkového cyklu sa vypočíta podľa softvéru Modfit (firmy Verity Software) a vyjadrí sa ako percento buniek G0/G1, S a G2/M fáze bunkového cyklu.

Reakcia buniek MCF7 s 24,8 µM zlúčeniny 43 z tabuľky 4 počas 24 hodín vyvolá nasledovné zmeny v distribúcii populácie podľa fázy bunkového cyklu:

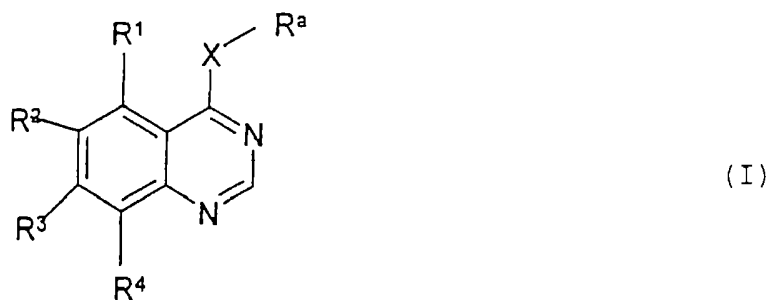
	% buniek v G1	% buniek v S	% buniek v G2/M
dimetylsulfoxid	60,96	26,99	12,05
27,8 µM zlúč. 43	37,29	33,93	28,78

Reakcia buniek MCF7 s 5,780 µM zlúčeniny 29 z tabuľky 3 počas 24 hodín vyvolá nasledovné zmeny v distribúcii populácie podľa fázy bunkového cyklu:

	% buniek v G1	% buniek v S	% buniek v G2/M
dimetylsulfoxid	81,31	10,54	8,15
27,8 µM zlúč. 43	47,32	23,71	28,97

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca I



alebo jej soli, esteru, amidu alebo preliečiva;

kde X je atóm kyslíka, alebo atóm síry, skupina S(O) alebo skupina S(O)₂, skupina NH alebo skupina NR⁸, kde R⁸ je atóm vodíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka;

R^a je 3-chinolínová skupina alebo skupina vzorca i



kde R⁵ je buď skupina -Z-(CH₂)_n-R⁹; atóm halogénu, skupina vzorca NR¹⁰R^{10'}, prípadne substituovaná uhľovodíková skupina, ktorá je iná ako etylénová skupina substituovaná karboxylovou skupinou alebo jej amidový alebo sulfónamidový derivát, prípadne substituovaná heterocyklylová skupina alebo prípadne substituovaná alkoxy skupina; kde Z je atóm kyslíka alebo atóm síry, n je 0, alebo celé číslo 1 až 6, R⁹ je atóm vodíka alebo prípadne substituovaná uhľovodíková skupina alebo prípadne

substituovaná heterocyklylová skupina; R^{10} a $R^{10'}$ nezávisle jeden od druhého vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, prípadne substituovaná uhľovodíková skupina alebo prípadne substituovaná heterocyklylová skupina, alebo R^{10} a $R^{10'}$ spoločne s atómom dusíka, ku ktorému sú viazané, tvoria prípadne substituovaný heterocyklický kruh, ktorý môže prípadne obsahovať ďalšie heteroatómy, alebo azoskupinu vzorca $-N=N-R^{11}$, kde R^{11} je prípadne substituovaná uhľovodíková skupina alebo prípadne substituovaná heterocyklylová skupina;

R^6 a R^7 sú nezávisle jeden od druhého vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, atóm halogénu, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxy skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxymetylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, di(alkoxy)metylová skupina obsahujúca v každej alkoxylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, alkanoylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, trifluór-metylová skupina, kyanoskupina, aminoskupina, alkenylová skupina obsahujúca 2 až 5 atómov uhlíka, alkinylová skupina obsahujúca 2 až 5 atómov uhlíka, fenylová skupina, benzylová skupina alebo päťčlenná alebo šesťčlenná heterocyklická skupina obsahujúca 1 až 3 heteroatómy nezávisle vybrané z atómu kyslíka, atómu síry a atómu dusíka, kde heterocyklická skupina môže byť aromatická alebo nearomatická a môže byť nasýtená - viazaná prostredníctvom kruhového atómu uhlíka alebo atómu dusíka - alebo nenasýtená - viazaná prostredníctvom kruhového atómu uhlíka - a kde fenylová skupina, benzylová skupina alebo heterocyklická skupina môže niest na jednom alebo viacerých kruhových atómoch uhlíka až 5 substituentov vybraných zo skupiny, ktorú tvorí hydroxylová skupina, atóm halogénu, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, alkoxy skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, alkanoyloxyskupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, trifluór-metylová skupina, kyanoskupina, aminoskupina, nitroskupina, alkanoylová skupina

obsahujúca 2 až 4 atómy uhlíka, alkanoylamínoskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxykarbonylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, alkylsulfanylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkylsulfinylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkylsulfonylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, karbamoylová skupina, *N*-alkylkarbamoylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, *N,N*-di(alkyl)karbamoylová skupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, aminosulfonylová skupina, *N*-alkylamínosulfonylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, *N,N*-di(alkyl)amínosulfonylová skupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, alkylsulfonylamínoskupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka a nasýtená heterocyklická skupina vybraná zo skupina, ktorú tvorí morfolínoskupina, tiomorfolínoskupina, pyrrolidinylová skupina, piperazinylová skupina, piperidinylová skupina, imidazolidinylová skupina a pyrazolidinylová skupina, kde nasýtená heterocyklická skupina môže niesť 1 alebo 2 substituenty vybrané zo skupiny, ktorú tvorí oxoskupina, hydroxylová skupina, atóm halogénu, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, alkoxyskupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, alkanoyloxyskupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, trifluórmetylová skupina, kyanoskupina, aminoskupina, nitroskupina a alkoxykarbonylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka a

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 sú nezávisle jeden na druhom vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, kyanoskupina, nitroskupina, alkylsulfanylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, skupina $-N(OH)R^{12}$, kde R^{12} je atóm vodíka, alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka; alebo skupina $R^{14}X^1-$, kde X^1- je jednoduchá väzba, skupina $-O-$, skupina $-CH_2-$, skupina $-OC(O)-$, skupina $-C(O)-$, skupina $-S-$, skupina $-SO-$, skupina $-SO_2-$, skupina $-NR^{15}C(O)-$, skupina $-C(O)NR^{16}-$, skupina

$-\text{SO}_2\text{NR}^{17}-$, skupina $-\text{NR}^{18}\text{SO}_2-$ alebo skupina $-\text{NR}^{19}-$, kde R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} a R^{19} sú každá nezávisle jedna od druhej atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka a R^{14} je atóm vodíka, prípadne substituovaná uhľovodíková skupina, prípadne substituovaná heterocyklylová skupina alebo prípadne substituovaná alkoxyskupina;

pri príprave liečiva na použitie pri inhibícii kinázy aurora2.

2. Použitie podľa nároku 1, kde v zlúčenine všeobecného vzorca I najmenej jedna zo skupín R^1 , R^2 , R^3 a R^4 je skupina R^{14}X^1- , kde R^{14} je atóm vodíka, prípadne substituovaná uhľovodíková skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkenylová skupina alebo cykloalkinylová skupina alebo ich kombinácie; alebo prípadne substituovaná heterocyklylová skupina obsahujúca 4 až 20 atómov v kruhu, kde najmenej jeden z nich je heteroatóm vybraný z atómu kyslíka, atómu síry alebo atómu dusíka a kde medzi prípadné substituenty patrí najmenej jedna funkčná skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí nitroskupina, kyanoskupina, atóm halogénu, oxoskupina, skupina $=\text{CR}^{78}\text{R}^{79}$, skupina $\text{C}(\text{O})_x\text{R}^{77}$, skupina OR^{77} , skupina $\text{S}(\text{O})_y\text{R}^{77}$, skupina $\text{NR}^{78}\text{R}^{79}$, skupina $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{78}\text{R}^{79}$, skupina $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{78}\text{R}^{79}$, skupina $=\text{NOR}^{77}$, skupina $-\text{NR}^{77}\text{C}(\text{O})_x\text{R}^{78}$, skupina $-\text{NR}^{77}\text{CONR}^{78}\text{R}^{79}$, skupina $-\text{N}=\text{CR}^{78}\text{R}^{79}$, skupina $\text{S}(\text{O})_y\text{NR}^{78}\text{R}^{79}$ alebo skupina $-\text{NR}^{77}\text{S}(\text{O})_y\text{NR}^{78}$, kde R^{77} , R^{78} a R^{79} sú nezávisle jeden od druhého vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, prípadne substituovaná uhľovodíková skupina, prípadne substituovaná heterocyklylová skupina alebo prípadne substituovaná alkoxyskupina, alebo R^{78} a R^{79} spoločne tvoria prípadne substituovaný kruh, ktorý prípadne obsahuje ďalšie heteroatómy, ako je atóm kyslíka, dusíka, síry, skupinu $\text{S}(\text{O})$

alebo skupinu $S(O)_2$, kde x je celé číslo 1 alebo 2, y je 0 alebo celé číslo 1 až 3.

3. Použitie podľa nároku 2, kde uhľovodíková skupina, heterocyklylová skupina alebo alkoxy skupina R^{77} , R^{78} a R^{79} a tiež také kruhy tvorené skupinami R^{78} a R^{79} , sú prípadne substituované skupinami vybranými zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, perhalogénalkylová skupina, merkaptoskupina, alkyltioskupina, hydroxylová skupina, karboxylová skupina, alkoxy skupina, heteroarylová skupina, heteroaryloxyskupina, cykloalkylová skupina, cykloalkenylová skupina, cykloalkinylová skupina, alkenyloxyskupina, alkinyloxyskupina, alkoxyalkoxy skupina, aryloxyskupina, kde arylová skupina môže byť substituovaná atómom halogénu, nitroskupinou alebo hydroxylovou skupinou, kyanoskupina, nitroskupina, aminoskupina, mono- alebo di-alkylaminoskupina, oximinoskupina alebo skupina $S(O)_yR^{90}$, kde y je rovnaké, ako bolo definované pred týmto a R^{90} je alkylová skupina.

4. Použitie podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, kde v zlúčenine všeobecného vzorca I najmenej jedna zo skupín R^1 , R^2 , R^3 a R^4 je skupina $R^{14}X^1-$, kde X^1 je definovaná v súvislosti so zlúčeninou všeobecného vzorca I a R^{14} je vybraná z jednej z nasledujúcich dvadsiatich dvoch skupín:

1) atóm vodíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka, ktorá môže byť nesubstituovaná alebo substituovaná jednou alebo viacerými funkčnými skupinami;

2) Skupina $-R^aX^2C(O)R^{20}$, kde X^2 je skupina $-O-$ alebo skupina $-NR^{21}-$, kde R^{21} je atóm vodíka, alebo alkylová skupina prípadne substituovaná funkčnou skupinou a R^{20} je alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, skupina $-NR^{22}R^{23}$ alebo skupina $-OR^{24}$, kde R^{22} , R^{23} a R^{24} , ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, sú

atóm vodíka alebo alkylová skupina prípadne substituovaná funkčnou skupinou;

3) skupina $-R^bX^3R^{25}$, kde X^3 je skupina $-O-$, skupina $-C(O)-$, skupina $-S-$, skupina $-SO-$, skupina $-SO_2-$, skupina $-OC(O)-$, skupina $-NR^{26}C(O)-$, skupina $-NR^{26}C(O)O-$, skupina $-C(O)NR^{27}-$, skupina $-C(O)ONR^{27}-$, skupina $-SO_2NR^{28}-$, skupina $-NR^{29}SO_2-$ alebo skupina $-NR^{30}-$ (kde R^{26} , R^{27} , R^{28} , R^{29} a R^{30} sú každá nezávisle jedna od druhej atóm vodíka alebo alkylová skupina prípadne substituovaná funkčnou skupinou a R^{25} je atóm vodíka, uhľovodíková skupina, ako je definovaná už pred týmto, alebo nasýtená heterocyklická skupina, kde uhľovodíková alebo heterocyklická skupina môžu byť prípadne substituované jednou alebo viacerými funkčnými skupinami a heterocyklické skupiny môžu byť ďalej substituované uhľovodíkovou skupinou;

4) skupina $-R^cX^4R^cX^5R^{31}$, kde X^4 a X^5 , ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, sú každá skupina $-O-$, skupina $-C(O)-$, skupina $-S-$, skupina $-SO-$, skupina $-SO_2-$, skupina $-OC(O)-$, skupina $-NR^{32}C(O)-$, skupina $-NR^{32}C(O)O-$, skupina $-C(O)NR^{33}-$, skupina $-C(O)ONR^{33}-$, skupina $-SO_2NR^{34}-$, skupina $-NR^{35}SO_2-$ alebo skupina $-NR^{36}-$, kde R^{32} , R^{33} , R^{34} , R^{35} a R^{36} sú každá nezávisle jedna od druhej atóm vodíka alebo alkylová skupina prípadne substituovaná funkčnou skupinou a R^{31} je atóm vodíka, alkylová skupina prípadne substituovaná funkčnou skupinou;

5) skupina R^{37} , kde R^{37} je cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka alebo nasýtená heterocyklická kruhová skupina viazaná cez atóm uhlíka alebo atóm dusíka, kde cykloalkylová skupina alebo heterocyklická skupina môžu byť substituované jednou alebo viacerými funkčnými skupinami alebo uhľovodíkovou skupinou alebo heterocyklylovou skupinou, kde uhľovodíková skupina alebo heterocyklylová skupina môže byť prípadne substituovaná jednou alebo viacerými funkčnými skupinami;

6) skupina $-R^dR^{37}$, kde R^{37} je definovaná už pred týmto;

7) skupina $-R^eR^{37}$, kde R^{37} je definovaná už pred týmto;

8) skupina $-R^fR^{37}$, kde R^{37} je definovaná už pred týmto;

9) skupina R^{38} , kde R^{38} je pyridónová skupina, arylová skupina alebo aromatická heterocyklická skupina viazaná cez atóm uhlíka alebo atóm dusíka obsahujúca 1 až 3 heteroatómy vybrané z atómu kyslíka, atómu dusíka a atómu síry, kde pyridónová skupina, arylová skupina alebo aromatická heterocyklická skupina môže byť substituovaná jednou alebo viacerými funkčnými skupinami alebo uhľovodíkovými skupinami, ktoré sú prípadne substituované jednou alebo viacerými funkčnými skupinami alebo heterocyklylovými skupinami alebo heterocyklylovou skupinou prípadne substituovanou jednou alebo viacerými funkčnými skupinami alebo uhľovodíkovými skupinami;

10) skupina $-R^gR^{38}$, kde R^{38} je rovnaká, ako už bolo definované pred týmto;

11) skupina $-R^hR^{38}$, kde R^{38} je rovnaká, ako už bolo definované pred týmto;

12) skupina $-R^iR^{38}$, kde R^{38} je rovnaká, ako už bolo definované pred týmto;

13) skupina $-R^jX^6R^{38}$, kde X^6 je skupina $-O-$, skupina $-S-$, skupina $-SO-$, skupina $-SO_2-$, skupina $-OC(O)-$, skupina $-NR^{43}C(O)-$, skupina $-NR^{43}C(O)O-$, skupina $-C(O)NR^{44}-$, skupina $-C(O)ONR^{44}-$, skupina $-SO_2NR^{45}-$, skupina $-NR^{46}SO_2-$ alebo skupina $-NR^{47}-$, kde R^{43} , R^{44} , R^{45} , R^{46} a R^{47} sú každá nezávisle atóm vodíka alebo alkylová skupina prípadne substituovaná funkčnou skupinou a R^{38} je rovnaká, ako už bolo definované pred týmto;

14) skupina $-R^kX^7R^{38}$, kde X^7 je skupina $-O-$, skupina $-C(O)-$, skupina $-S-$, skupina $-SO-$, skupina $-SO_2-$, skupina $-OC(O)-$, skupina $-NR^{48}C(O)-$, skupina $-NR^{48}C(O)O-$, skupina $-C(O)NR^{49}-$, skupina $-C(O)ONR^{49}-$, skupina $-SO_2NR^{50}-$, skupina $-NR^{51}SO_2-$ alebo skupina $-NR^{52}-$, kde R^{48} , R^{49} , R^{50} , R^{51} a R^{52} sú každá nezávisle jedna od druhej atóm vodíka alebo alkylová skupina prípadne substituovaná funkčnou skupinou a R^{38} je rovnaká, ako už bolo definované pred týmto;

15) skupina $-R^mX^8R^{38}$, kde X^8 je skupina $-O-$, skupina $-C(O)-$, skupina $-S-$, skupina $-SO-$, skupina $-SO_2-$, skupina $-OC(O)-$, skupina $-NR^{53}C(O)-$, skupina $-NR^{53}C(O)O-$, skupina $-C(O)NR^{54}-$, skupina $-C(O)ONR^{54}-$, skupina $-SO_2NR^{55}-$, skupina $-NR^{56}SO_2-$ alebo skupina $-NR^{57}-$, kde R^{53} , R^{54} , R^{55} , R^{56} a R^{57} sú každá nezávisle jedna od druhej atóm vodíka alebo alkylová skupina prípadne substituovaná funkčnou skupinou a R^{38} definovaná pred týmto;

16) skupina $-R^nX^9R^{38}$, kde X^9 je skupina $-O-$, skupina $-C(O)-$, skupina $-S-$, skupina $-SO-$, skupina $-SO_2-$, skupina $-OC(O)-$, skupina $-NR^{58}C(O)-$, skupina $-NR^{58}C(O)O-$, skupina $-C(O)NR^{59}-$, skupina $-C(O)ONR^{59}-$, skupina $-SO_2NR^{60}-$, skupina $-NR^{61}SO_2-$ alebo skupina $-NR^{62}-$, kde R^{58} , R^{59} , R^{60} , R^{61} a R^{62} sú každá nezávisle jedna od druhej atóm vodíka alebo alkylová skupina prípadne substituovaná funkčnou skupinou a R^{38} definovaná pred týmto;

17) skupina $-R^pX^9-R^pR^{37}$, kde X^9 a R^{37} sú definované pred týmto;

18) alkenylová skupina obsahujúca 2 až 5 atómov uhlíka, ktorá môže byť nesubstituovaná alebo ktorá môže byť substituovaná jednou alebo viacerými funkčnými skupinami;

19) alkinylová skupina obsahujúca 2 až 5 atómov uhlíka, ktorá môže byť nesubstituovaná alebo ktorá môže byť substituovaná jednou alebo viacerými funkčnými skupinami;

20) skupina $-R^t X^9 R^t R^{37}$, kde X^9 a R^{37} sú definované pred týmto;

21) skupina $-R^u X^9 R^u R^{37}$, kde X^9 a R^{37} sú definované pred týmto; a

22) skupina $-R^v R^{63} (R^{v'})_q (X^9)_r R^{64}$, kde X^9 je definovaná pred týmto, q je 0 alebo 1, r je 0 alebo 1 a R^{63} je alkylénová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo cyklická skupina vybraná z dvojväzbovej cykloalkylovej skupiny alebo heterocyklickej skupiny, kde alkylénová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka môže byť substituovaná jednou alebo viacerými funkčnými skupinami a kde cyklická skupina môže byť substituovaná jednou alebo viacerými funkčnými skupinami alebo uhľovodíkovou skupinou prípadne substituovanou jednou alebo viacerými funkčnými skupinami alebo heterocyklylovými skupinami, alebo heterocyklylovou skupinou prípadne substituovanou jednou alebo viacerými funkčnými skupinami alebo uhľovodíkovými skupinami; a R^{64} je atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, alebo cyklická skupina vybraná z cykloalkylovej skupiny alebo heterocyklickej skupiny, kde alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka môže byť substituovaná jednou alebo viacerými funkčnými skupinami a kde cyklická skupina môže byť substituovaná jednou alebo viacerými funkčnými skupinami alebo uhľovodíkovou skupinou prípadne substituovanou jednou alebo viacerými funkčnými skupinami alebo heterocyklylovou skupinou prípadne substituovanou jednou alebo viacerými funkčnými skupinami alebo uhľovodíkovými skupinami;

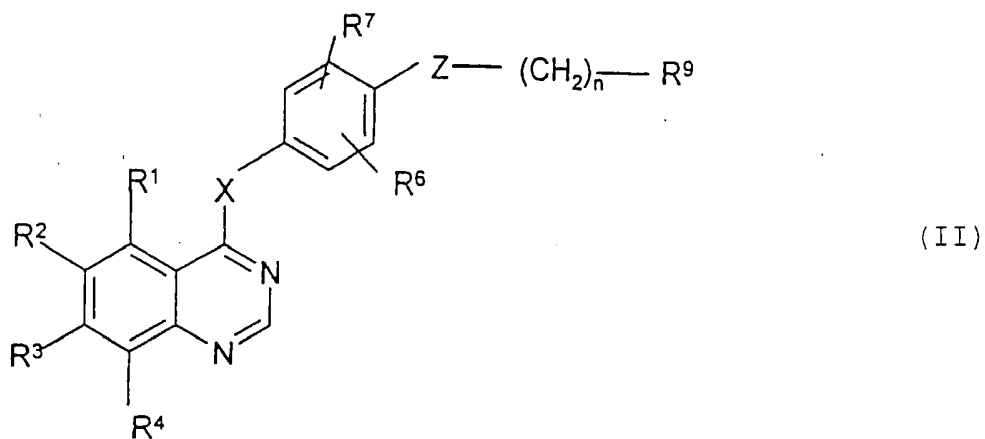
a kde R^a , R^b , R^c , $R^{c'}$, R^d , R^g , R^j , R^n , $R^{n'}$, R^p , R^{p1} , R^t , R^u , R^v a $R^{v'}$ sú nezávisle jeden od druhého vybrané zo skupiny, ktorú tvoria alkylénové skupiny obsahujúce 1 až 8 atómov uhlíka prípadne substituované jednou alebo viacerými funkčnými skupinami;

R^e , R^h , R^k a R^t sú nezávisle jeden od druhého vybrané zo

skupiny, ktorú tvoria alkenylénové skupiny obsahujúce 2 až 8 atómov uhlíka prípadne substituované jednou alebo viacerými funkčnými skupinami a

R^f , R^i , R^m a R^u sú nezávisle jeden od druhého vybrané zo skupiny, ktorú tvoria alkinylénové skupiny obsahujúce 2 až 8 atómov uhlíka prípadne substituované jednou alebo viacerými funkčnými skupinami.

5. Použitie podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, kde zlúčeninou vzorca I je zlúčenina vzorca II



alebo jej soľ, ester, amid alebo preliečivo;

kde X, Z, n, R^9 , R^6 , R^7 , R^1 , R^2 , R^3 a R^4 sú rovnaké ako bolo definované v nároku 1.

6. Použitie podľa nároku 5, kde zlúčenina všeobecného vzorca II je zlúčenina všeobecného vzorca IIA, ktorá má štruktúru II uvedenú v nároku 5, alebo jej soľ, ester alebo amid; a

kde X je atóm kyslíka alebo atóm síry alebo skupina $-S(O)-$ alebo skupina $-S(O)_2-$, alebo $-NR^8-$, kde R^8 je atóm vodíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka;

Z je atóm kyslíka alebo atóm síry;

n je nula alebo celé číslo 1 až 6;

R⁹ je atóm vodíka alebo prípadne substituovaná uhľovodíková skupina alebo prípadne substituovaná heterocyklylová skupina;

a R⁶ a R⁷ sú nezávisle jedna od druhej vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, atóm halogénu, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxy skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxymetylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, di(alkoxy)metylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, alkanoylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, trifluórmetylová skupina, kyanoskupina, aminoskupina, alkenylová skupina obsahujúca 2 až 5 atómov uhlíka, alkinylová skupina obsahujúca 2 až 5 atómov uhlíka, fenylová skupina, benzylová skupina alebo päťčlenná až šesťčlenná heterocyklická skupina obsahujúca 1 až 3 heteroatómy vybrané z atómu kyslíka, síry a dusíka, kde heterocyklická skupina môže byť aromatická alebo nearomatická a môže byť nasýtená - viazaná cez kruhový atóm uhlíka alebo dusíka - alebo nenasýtená - viazaná cez kruhový atóm uhlíka - a kde fenylová skupina, benzylová skupina alebo heterocyklická skupina môžu nieť na jednom alebo viacerých kruhových atómoch uhlíka až 5 substituentov vybraných zo skupiny, ktorú tvorí hydroxylová skupina, atóm halogénu, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, alkoxy skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, alkanoyloxyskupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, trifluórmetylová skupina, kyanoskupina, aminoskupina, nitroskupina, alkanoylová skupina obsahujúca 2 až 4 atómy uhlíka, alkanoylaminoskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxykarbonylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, alkylsulfanylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkylsulfinylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkyl-

sulfonylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, karbamoylová skupina, *N*-alkylkarbamoylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, *N,N*-di(alkyl)karbamoylová skupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, aminosulfonylová skupina, *N*-alkylaminosulfonylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, *N,N*-di(alkyl)aminosulfonylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkylsulfonylaminoskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka a nasýtená heterocyklická skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí morfolinoskupina, tiomorfolinoskupina, pyrrolidinylová skupina, piperazinylová skupina, piperidinylová skupina, imidazolidinylová skupina a pyrazolidinylová skupina, kde nasýtená heterocyklická skupina môže niesť 1 alebo 2 substituenty vybrané zo skupiny, ktorú tvorí oxoskupina, hydroxylová skupina, atóm halogénu, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, alkoxyskupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, alkanoyloxyskupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, trifluórmetylová skupina, kyanoskupina, aminoskupina, nitroskupina a alkoxykarbonylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, a

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 sú nezávisle jedna od druhej vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, kyanoskupina, nitroskupina, trifluórmetylová skupina, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, skupina $-NR^{12}R^{13}-$, kde R^{12} a R^{13} , ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, sú každá atóm vodíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, alebo skupina $-X^1R^{14}$, kde X^1 je jednoduchá väzba, skupina $-O-$, skupina $-CH_2-$, skupina $-OCO-$, karbonylová skupina, skupina $-S-$, skupina $-SO-$, skupina $-SO_2-$, skupina $-NR^{15}CO-$, skupina $-CONR^{16}-$, skupina $-SO_2NR^{17}-$, skupina $-NR^{18}SO_2-$ alebo skupina $-NR^{19}-$, kde R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} a R^{19} sú každá nezávisle jedna od druhej atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v

alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka, a R^{14} je vybraná z jednej z nasledujúcich skupín:

1') atóm vodíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka, ktorá je nesubstituovaná alebo substituovaná jednou alebo viacerými skupinami vybranými zo skupiny, ktorú tvorí hydroxylová skupina, atóm fluóru alebo aminoskupina,

2') skupina $\text{alkylX}^2\text{COR}^{20}$ obsahujúca v alkylovej časti 1 až 5 atómov uhlíka, kde X^2 je skupina $-\text{O}-$ alebo skupina $-\text{NR}^{21}-$, kde R^{20} je atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka a R^{21} je alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, skupina $-\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$ alebo skupina $-\text{OR}^{24}$, kde R^{22} , R^{23} a R^{24} , ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, sú atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka;

3') skupina $\text{alkylX}^3\text{R}^{25}$ obsahujúca v alkylovej časti 1 až 5 atómov uhlíka, kde X^3 je skupina $-\text{O}-$, skupina $-\text{S}-$, skupina $-\text{SO}-$, skupina $-\text{SO}_2-$, skupina $-\text{OCO}-$, skupina $-\text{NR}^{26}\text{CO}-$, skupina $-\text{CONR}^{27}-$, skupina $-\text{SO}_2\text{NR}^{28}-$, skupina $-\text{NR}^{29}\text{SO}_2-$ alebo skupina $-\text{NR}^{30}-$, kde R^{26} , R^{27} , R^{28} , R^{29} a R^{30} sú každá nezávisle jedna od druhej atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka a R^{25} je atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, cyklopentylová skupina, cyklohexylová skupina alebo päťčlenná až šesťčlenná nasýtená heterocyklická skupina obsahujúca 1 až 2 heteroatómy vybrané z atómu kyslíka, atómu síry a atómu dusíka, kde alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka môže niesť 1 alebo 2 substituenty vybrané zo skupiny, ktorú tvorí oxoskupina, hydroxylová skupina, atóm

halogénu a alkoxy skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka a kde cyklická skupina môže niesť 1 alebo 2 substituenty vybrané zo skupiny, ktorú tvorí oxoskupina, hydroxylová skupina, atóm halogénu, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, hydroxyalkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka a alkoxy skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka;

4') skupina $\text{alkylX}^4\text{alkylX}^5\text{R}^{31}$ obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 5 atómov uhlíka, kde X^4 a X^5 , ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, sú každá skupina $-\text{O}-$, skupina $-\text{S}-$, skupina $-\text{SO}-$, skupina $-\text{SO}_2-$, skupina $-\text{NR}^{32}\text{CO}-$, skupina $-\text{CONR}^{33}-$, skupina $-\text{SO}_2\text{NR}^{34}-$, skupina $-\text{NR}^{35}\text{SO}_2-$ alebo skupina $-\text{NR}^{36}-$, kde R^{32} , R^{33} , R^{34} , R^{35} a R^{36} sú každá nezávisle jedna od druhej atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka a R^{31} je atóm vodíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka;

5') skupina R^{37} , kde R^{37} je päťčlenná až šesťčlenná heterocyklická skupina viazaná cez atóm uhlíka alebo cez atóm dusíka obsahujúca 1 až 2 heteroatómy nezávisle vybrané z atómu kyslíka, atómu síry a atómu dusíka, kde heterocyklická skupina môže niesť 1 alebo 2 substituenty vybrané zo skupiny, ktorú tvorí oxoskupina, hydroxylová skupina, atóm halogénu, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, hydroxyalkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxy skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej aj v alkylovej časti vždy 1 až 4 atómy uhlíka a alkylsulfonylalkylová skupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka;

6') skupina alkylR^{37} obsahujúca v alkylovej časti 1 až 5 atómov uhlíka, kde R^{37} je definovaná skôr v bode (5');

7') skupina alkenylR³⁷ obsahujúca v alkenylovej časti 2 až 5 atómov uhlíka, kde R³⁷ je definovaná skôr v bode (5');

8') skupina alkynylR³⁷ obsahujúca v alkinylovej časti 2 až 5 atómov uhlíka, kde R³⁷ je definovaná už skôr v bode (5');

9') skupina R³⁸, kde R³⁸ je pyridónová skupina, fenylová skupina alebo päťčlenná až šesťčlenná aromatická heterocyklická skupina viazaná cez atóm uhlíka alebo cez atóm dusíka obsahujúca 1 až 3 heteroatómy vybrané z atómu kyslíka, atómu dusíka a atómu síry, kde pyridónová skupina, fenylová skupina alebo aromatická heterocyklická skupina môže niesť na vhodnom atóme uhlíka až 5 substituentov vybraných zo skupiny, ktorú tvorí hydroxylová skupina, atóm halogénu, aminoskupina, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxyskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, hydroxyalkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, aminoalkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkylaminoskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, hydroxyalkoxyskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, karboxylová skupina, trifluórmetylová skupina, kyanoskupina, skupina -CONR³⁹R⁴⁰ a skupina -NR⁴¹COR⁴², kde R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹ a R⁴², ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, sú každá atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka;

10') skupina alkylR³⁸ obsahujúca v alkylovej časti 1 až 5 atómov uhlíka, kde R³⁸ je definovaná pred týmto v bode (9');

11') skupina alkenylR³⁸ obsahujúca v alkenylovej časti 2 až 5 atómov uhlíka, kde R³⁸ je definovaná pred týmto v bode (9');

12') skupina alkynylR³⁸ obsahujúca v alkinylovej časti 2 až 5 atómov uhlíka, kde R³⁸ je definovaná pred týmto v bode (9');

13') skupina alkyl X^6R^{38} obsahujúca v alkylovej časti 1 až 5 atómov uhlíka, kde X^6 je skupina -O-, skupina -S-, skupina -SO-, skupina -SO₂-, skupina -NR⁴³CO-, skupina -CONR⁴⁴-, skupina -SO₂NR⁴⁵-, skupina -NR⁴⁶SO₂- alebo skupina -NR⁴⁷-, kde R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶ a R⁴⁷ sú každá nezávisle jedna od druhej atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka a R³⁸ je definovaná pred týmto v bode (9');

14') skupina alkenyl X^7R^{38} obsahujúca v alkenylovej časti 2 až 5 atómov uhlíka, kde X^7 je skupina -O-, skupina -S-, skupina -SO-, skupina -SO₂-, skupina -NR⁴⁸CO-, skupina -CONR⁴⁹-, skupina -SO₂NR⁵⁰-, skupina -NR⁵¹SO₂- alebo skupina -NR⁵²-, kde R⁴⁸, R⁴⁹, R⁵⁰, R⁵¹ a R⁵² sú každá nezávisle jedna od druhej atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka a R³⁸ je definovaná pred týmto v bode (9');

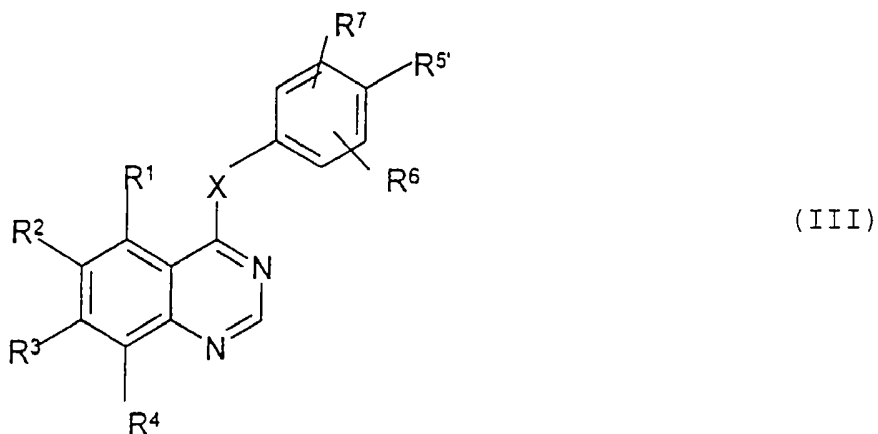
15') skupina alkynyl X^8R^{38} obsahujúca v alkynylovej časti 2 až 5 atómov uhlíka, kde X^8 je skupina -O-, skupina -S-, skupina -SO-, skupina -SO₂-, skupina -NR⁵³CO-, skupina -CONR⁵⁴-, skupina -SO₂NR⁵⁵-, skupina -NR⁵⁶SO₂- alebo skupina -NR⁵⁷-, kde R⁵³, R⁵⁴, R⁵⁵, R⁵⁶ a R⁵⁷ sú každá nezávisle jedna od druhej atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka a R³⁸ je definovaná pred týmto v bode (9');

16') skupina alkyl X^9 alkylR³⁸ obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka, kde X^9 je skupina -O-, skupina -S-, skupina -SO-, skupina -SO₂-, skupina -NR⁵⁸CO-, skupina -CONR⁵⁹-, skupina -SO₂NR⁶⁰-, skupina -NR⁶¹SO₂- alebo skupina -NR⁶²-, kde R⁵⁸, R⁵⁹, R⁶⁰, R⁶¹ a R⁶² je každá nezávisle jedna od druhej atóm

vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka a R^{38} je definovaná pred týmto v bode (9'); a

17') skupina $\text{alkylX}^9\text{alkylR}^{37}$ obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka, kde X^9 a R^{37} sú rovnaké, ako je definované v bode (5').

7. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 5, kde zlúčeninou vzorca I je zlúčenina vzorca III



alebo jej soľ, ester, amid alebo preliečivo;

kde X, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 a R^7 sú rovnaké, ako je definované v nároku 1 a R^5 je prípadne substituovaná uhľovodíková skupina, prípadne substituovaná heterocyklická skupina alebo prípadne substituovaná alkoxy skupina pod podmienkou, že R^5 je iná, ako etenylová skupina substituovaná karboxylovou skupinou alebo jej amidovým alebo sulfónamidovým derivátom.

8. Použitie podľa nároku 7, kde zlúčeninou vzorca III je zlúčenina vzorca IIIA, ktorá má pred týmto uvedenú štruktúru III, alebo jej soľ, ester alebo amid; a

kde X je atóm kyslíka alebo atóm síry, skupina S(O) alebo skupina S(O)₂, alebo skupina NR⁸, kde R⁸ je atóm vodíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka;

R⁵ je atóm vodíka alebo prípadne substituovaná uhľovodíková skupina alebo prípadne substituovaná heterocyklická skupina;

a R⁶ a R⁷ sú nezávisle jedna od druhej vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, halogén, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxy skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxy metylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, di(alkoxy) metylová skupina obsahujúca v každej alkoxylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, alkanoylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, trifluór metylová skupina, kyanoskupina, aminoskupina, alkenylová skupina obsahujúca 2 až 5 atómov uhlíka, alkinylová skupina obsahujúca 2 až 5 atómov uhlíka, fenylová skupina, benzylová skupina alebo päťčlenná až šesťčlenná heterocyklická skupina obsahujúca 1 až 3 heteroatómy nezávisle vybrané z atómu kyslíka, atómu síry a atómu dusíka, kde heterocyklická skupina môže byť aromatická alebo nearomatická a môže byť nasýtená - viazaná cez kruhový atóm kyslíka alebo atóm dusíka - alebo nenasýtená - viazaná cez kruhový atóm uhlíka - a kde fenylová skupina, benzylová skupina alebo heterocyklická skupina môžu niesť na jednom alebo viacerých kruhových atómoch uhlíka až 5 substituentov vybraných zo skupiny, ktorú tvorí hydroxylová skupina, atóm halogénu, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, alkoxy skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, alkanoyloxyskupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, trifluór metylová skupina, kyanoskupina, aminoskupina, nitroskupina, alkanoylová skupina obsahujúca 2 až 4 atómy uhlíka, alkanoyl- aminoskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxykarbonylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, alkylsulfanylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka,

alkylsulfinylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkylsulfonylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, karbamoylová skupina, *N*-alkylkarbamoylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, *N,N*-di(alkyl)karbamoylová skupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, aminosulfonylová skupina, *N*-alkylaminosulfonylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, *N,N*-di(alkyl)aminosulfonylová skupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, alkylsulfonylaminoskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka a nasýtená heterocyklická skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí morfolinoskupina, tiomorfolinoskupina, pyrrolidinylová skupina, piperazinylová skupina, piperidinylová skupina, imidazolidinylová skupina a pyrazolidinylová skupina, kde nasýtená heterocyklická skupina môže niest 1 alebo 2 substituenty vybrané zo skupiny, ktorú tvorí oxoskupina, hydroxylová skupina, atóm halogénu, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, alkoxyskupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, alkanoyloxyskupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, trifluórmetylelová skupina, kyanoskupina, aminoskupina, nitroskupina a alkoxykarbonylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka, a

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 sú nezávisle jedna od druhej vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, kyanoskupina, nitroskupina, trifluórmetylelová skupina, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, skupina $-NR^{12}R^{13}-$, kde R^{12} a R^{13} , ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, sú každá atóm vodíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, alebo skupina $-X^1R^{14}$, kde X^1 je jednoduchá väzba, skupina $-O-$, skupina $-CH_2-$, skupina $-OCO-$, karbonylová skupina, skupina $-S-$, skupina $-SO-$, skupina $-SO_2-$, skupina $-NR^{15}CO-$, skupina $-CONR^{16}-$, skupina $-SO_2NR^{17}-$, skupina $-NR^{18}SO_2-$ alebo skupina $-NR^{19}-$, kde R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} a R^{19} sú každá nezávisle jedna od druhej atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová

skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka a R^{14} je vybraná z jednej z nasledujúcich skupín:

1') atóm vodíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka, ktorá je nesubstituovaná alebo substituovaná jednou alebo viacerými skupinami vybranými zo skupiny, ktorú tvorí hydroxylová skupina, atóm fluóru alebo aminoskupina,

2') skupina $\text{alkylX}^2\text{COR}^{20}$ obsahujúca v alkylovej časti 1 až 5 atómov uhlíka, kde X^2 je skupina $-\text{O}-$ alebo skupina $-\text{NR}^{21}-$, kde R^{20} je atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka a R^{21} je alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, skupina $-\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$ alebo skupina $-\text{OR}^{24}$, kde R^{22} , R^{23} a R^{24} , ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, sú atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka;

3') skupina $\text{alkylX}^3\text{R}^{25}$ obsahujúca v alkylovej časti 1 až 5 atómov uhlíka, kde X^3 je skupina $-\text{O}-$, skupina $-\text{S}-$, skupina $-\text{SO}-$, skupina $-\text{SO}_2-$, skupina $-\text{OCO}-$, skupina $-\text{NR}^{26}\text{CO}-$, skupina $-\text{CONR}^{27}-$, skupina $-\text{SO}_2\text{NR}^{28}-$, skupina $-\text{NR}^{29}\text{SO}_2-$ alebo skupina $-\text{NR}^{30}-$, kde R^{26} , R^{27} , R^{28} , R^{29} a R^{30} je každá nezávisle jedna od druhej atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka a R^{25} je atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, cyklopentylová skupina, cyklohexylová skupina alebo päťčlenná až šesťčlenná nasýtená heterocyklická skupina obsahujúca 1 až 2 heteroatómy vybrané z atómu kyslíka, atómu síry a atómu dusíka, kde alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka môže niesť 1 alebo 2 substituenty vybrané zo

skupiny, ktorú tvorí oxoskupina, hydroxylová skupina, atóm halogénu a alkoxy skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka a kde cyklická skupina môže niesť 1 alebo 2 substituenty vybrané zo skupiny, ktorú tvorí oxoskupina, hydroxylová skupina, atóm halogénu, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, hydroxyalkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka a alkoxy skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka;

4') skupina $\text{alkylX}^4\text{alkylX}^5\text{R}^{31}$ obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 5 atómov uhlíka, kde X^4 a X^5 , ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, sú každá skupina $-\text{O}-$, skupina $-\text{S}-$, skupina $-\text{SO}-$, skupina $-\text{SO}_2-$, skupina $-\text{NR}^{32}\text{CO}-$, skupina $-\text{CONR}^{33}-$, skupina $-\text{SO}_2\text{NR}^{34}-$, skupina $-\text{NR}^{35}\text{SO}_2-$ alebo skupina $-\text{NR}^{36}-$, kde R^{32} , R^{33} , R^{34} , R^{35} a R^{36} je každá nezávisle jedna od druhej atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka a R^{31} je atóm vodíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka;

5') skupina R^{37} , kde R^{37} je päťčlenná až šesťčlenná heterocyklická skupina viazaná cez atóm uhlíka alebo atóm dusíka obsahujúca 1 až 2 heteroatómy nezávisle vybrané z atómu kyslíka, atómu síry a atómu dusíka, kde heterocyklická skupina môže niesť 1 alebo 2 substituenty vybrané zo skupiny, ktorú tvorí oxoskupina, hydroxylová skupina, atóm halogénu, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, hydroxyalkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxy skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej aj v alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka a alkylsulfonylalkylová skupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka;

6') skupina alkylR^{37} obsahujúca v alkylovej časti 1 až 5 atómov uhlíka, kde R^{37} je definovaná v bode (5');

7') skupina alkenylR³⁷ obsahujúca v alkenylovej časti 2 až 5 atómov uhlíka (kde R³⁷ je definovaná v bode (5'));

8') skupina alkynylR³⁷ obsahujúca v alkynylovej časti 2 až 5 atómov uhlíka, kde R³⁷ je definovaná v bode (5'));

9') skupina R³⁸, kde R³⁸ je pyridónová skupina, fenylová skupina alebo päťčlenná až šesťčlenná aromatická heterocyklická skupina viazaná cez atóm uhlíka alebo atóm dusíka obsahujúca 1 až 3 heteroatómy vybrané z atómu kyslíka, atómu síry a atómu dusíka, kde pyridónová skupina, fenylová skupina alebo aromatická heterocyklická skupina môže niest' na vhodnom atóme uhlíka až 5 substituentov vybraných zo skupiny, ktorú tvorí hydroxylová skupina, atóm halogénu, aminoskupina, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxyskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, hydroxyalkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, aminoalkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkylaminoskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, hydroxyalkoxyskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, karboxylová skupina, trifluórmetylová skupina, kyanoskupina, skupina -CONR³⁹R⁴⁰ a skupina -NR⁴¹COR⁴², kde R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹ a R⁴², ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, sú každá nezávisle jedna od druhej atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka;

10') skupina alkylR³⁸ obsahujúca v alkylovej časti 1 až 5 atómov uhlíka, kde R³⁸ je definovaná pred týmto v bode (9'));

11') skupina alkenylR³⁸ obsahujúca v alkenylovej časti 2 až 5 atómov uhlíka, kde R³⁸ je definovaná pred týmto v bode (9'));

12') skupina alkynylR³⁸ obsahujúca v alkynylovej časti 2 až 5 atómov uhlíka, kde R³⁸ je definovaná pred týmto v bode (9'));

13') skupina alkylX⁶R³⁸ obsahujúca v alkylovej časti 1 až 5 atómov uhlíka, kde X⁶ je skupina -O-, skupina -S-, skupina -SO-, skupina -SO₂-, skupina -NR⁴³CO-, skupina -CONR⁴⁴-, skupina -SO₂NR⁴⁵-, skupina -NR⁴⁶SO₂- alebo skupina -NR⁴⁷-, kde R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶ a R⁴⁷ je každá nezávisle jedna od druhej atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka a R³⁸ je definovaná pred týmto v bode (9');

14') skupina alkenylX⁷R³⁸ obsahujúca v alkenylovej časti 2 až 5 atómov uhlíka, kde X⁷ je skupina -O-, skupina -S-, skupina -SO-, skupina -SO₂-, skupina -NR⁴⁸CO-, skupina -CONR⁴⁹-, skupina -SO₂NR⁵⁰-, skupina -NR⁵¹SO₂- alebo skupina -NR⁵²-, kde R⁴⁸, R⁴⁹, R⁵⁰, R⁵¹ a R⁵² je každá nezávisle jedna od druhej atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka a R³⁸ je definovaná pred týmto v bode (9');

15') skupina alkynylX⁸R³⁸ obsahujúca v alkynylovej časti 2 až 5 atómov uhlíka, kde X⁸ je skupina -O-, skupina -S-, skupina -SO-, skupina -SO₂-, skupina -NR⁵³CO-, skupina -CONR⁵⁴-, skupina -SO₂NR⁵⁵-, skupina -NR⁵⁶SO₂- alebo skupina -NR⁵⁷-, kde R⁵³, R⁵⁴, R⁵⁵, R⁵⁶ a R⁵⁷ je každá nezávisle jedna od druhej atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka a R³⁸ je definovaná pred týmto v bode (9');

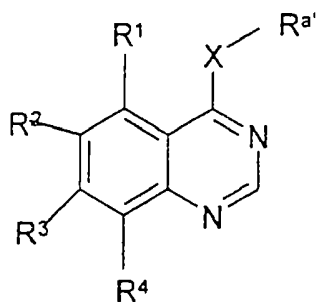
16') skupina alkylX⁹alkylR³⁸ obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka, kde X⁹ je skupina -O-, skupina -S-, skupina -SO-, skupina -SO₂-, skupina -NR⁵⁸CO-, skupina -CONR⁵⁹-, skupina -SO₂NR⁶⁰-, skupina -NR⁶¹SO₂- alebo skupina -NR⁶²-, kde R⁵⁸, R⁵⁹, R⁶⁰, R⁶¹ a R⁶² sú každá nezávisle jedna od druhej atóm

vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka a R^{38} je definovaná pred týmto v bode (9'); a

17') skupina $\text{alkylX}^9\text{alkylR}^{37}$ obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka, kde X^9 a R^{37} sú definované pred týmto v bode (5'),

pri príprave liečiva na použitie na inhibíciu aurora 2 kinázy.

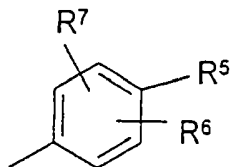
9. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 5, kde zlúčeninou vzorca I je zlúčenina vzorca IV



(IV)

alebo jej soľ, ester, amid alebo preliečivo;

kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a X sú definované v nároku 1 a $R^{a'}$ je 3-chinolínová skupina alebo skupina vzorca i



(i)

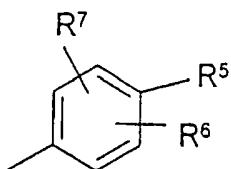
Kde R^6 a R^7 sú definované v súvislosti so vzorcom I a $R^{5'}$ je atóm halogénu alebo skupina vzorca $\text{NR}^{10}\text{R}^{10'}$, kde R^{10} a $R^{10'}$ sú

definované v nároku 1.

10. Použitie podľa nároku 9, kde zlúčeninou vzorca IV je zlúčenina vzorca IVA, ktorá má štruktúru IV už skôr uvedenú, alebo jej soľ, ester alebo amid;

kde X je atóm kyslíka alebo síry, skupina S(O) alebo skupina S(O)₂ alebo skupina NR⁸, kde R⁸ je atóm vodíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka;

R^a je 3-chinolínová skupina alebo skupina vzorca i



(i)

Kde R^{5''} je atóm halogénu alebo skupina vzorca NR¹⁰R^{10'}, kde skupiny R¹⁰ a R^{10'} sú vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka alebo prípadne substituovaný uhľovodíkový zvyšok, alebo R¹⁰ a R^{10'} spolu s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, tvoria heterocyklický kruh, ktorý môže prípadne obsahovať ďalšie heteroatómy alebo azoskupinu vzorca -N=N-R¹¹, kde R¹¹ je prípadne substituovaný uhľovodíkový zvyšok alebo prípadne substituovaná heterocyklická skupina;

R⁶ a R⁷ sú nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, atóm halogénu, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxyskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxy-metylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, di(alkoxy)-metylová skupina obsahujúca v každej alkoxylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, alkanoylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, trifluórmetylová skupina, kyanoskupina, aminoskupina, alkenylová skupina obsahujúca 2 až

5 atómov uhlíka, alkynylová skupina obsahujúca 2 až 5 atómov uhlíka, fenylová skupina, benzylová skupina alebo päťčlenná až šesťčlenná heterocyklická skupina obsahujúca 1 až 3 heteroatómy nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm kyslíka, atóm síry a atóm dusíka a táto heterocyklická skupina môže byť aromatická alebo nearomatická a môže byť nasýtená - viazaná cez kruhový atóm uhlíka alebo dusíka - alebo nenasýtená - viazaná cez kruhový atóm uhlíka - a kde fenylová skupina, benzylová alebo heterocyklická skupina môže niest' na jednom alebo niekoľkých kruhových atómoch uhlíka až 5 substituentov vybraných zo skupiny, ktorú tvorí hydroxylová skupina, atóm halogénu, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, alkoxy skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, alkanoyloxyskupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, trifluór-metylová skupina, kyanoskupina, aminoskupina, nitroskupina, alkanoylová skupina obsahujúca 2 až 4 atómy uhlíka, alkanoyl-aminoskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxykarbonylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkylsulfanylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkylsulfinylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkylsulfonylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, karbamoylová skupina, N-alkylkarbamoylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, N,N-di(alkyl)karbamoylová skupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, aminosulfonylová skupina, N-alkylaminosulfonylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, N,N-di(alkyl)aminosulfonylová skupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, alkylsulfonylaminoskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka a nasýtená heterocyklická skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí morfolinoskupina, tiomorfolinoskupina, pyrrolidinylová skupina, piperazinylová skupina, piperidinylová skupina, imidazolidinylová skupina a pyrazolidinylová skupina a kde nasýtená heterocyklická skupina môže niest' 1 alebo 2 substituenty vybrané zo skupiny, ktorú tvorí oxoskupina, hydroxylová skupina, atóm halogénu, alkylová

skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, alkoxy skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, alkanoyloxyskupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, trifluórmetylová skupina, kyanoskupina, aminoskupina, nitroskupina a alkoxykarbonylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, a

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 sú nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, kyanoskupina, nitroskupina, trifluórmetylová skupina, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, skupina $-NR^{12}R^{13}$, kde R^{12} a R^{14} , ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, je každá atóm vodíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, skupina $-X^1R^{14}$, kde X^1 je jednoduchá väzba, skupina $-O-$, skupina $-CH_2-$, skupina $-OCO-$, karbonylová skupina, skupina $-S-$, skupina $-SO-$, skupina $-SO_2-$, skupina $-NR^{15}CO-$, skupina $-CONR^{16}-$, skupina $-SO_2NR^{17}-$, skupina $-NR^{18}SO_2-$ alebo skupina $-NR^{19}-$, kde R^{15} , R^{16} , R^{17} a R^{18} je každá nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka a R^{14} je vybraný z jednej z nasledujúcich skupín:

1') atóm vodíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka, ktorá môže byť nesubstituovaná alebo substituovaná jednou alebo viacerými skupinami vybranými zo skupiny, ktorú tvorí hydroxylová skupina, atóm fluóru alebo aminoskupina,

2') skupina alkyl- X^2COR^{20} obsahujúca v alkylovej časti 1 až 5 atómov uhlíka, kde X^2 je skupina $-O-$ alebo skupina $-NR^{21}-$ a kde R^{20} je atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka a R^{21} je alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, skupina $-NR^{22}R^{23}$ alebo skupina $-OR^{24}$, kde R^{22} , R^{23} a R^{24}

môžu byť rovnaké alebo rôzne a každý z nich je atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka;

3') skupina alkyl- X^3R^{25} obsahujúca v alkylovej časti 1 až 5 atómov uhlíka, kde X^3 je skupina -O-, skupina -S-, skupina -SO-, skupina -SO₂-, skupina -OCO-, skupina -NR²⁶CO-, skupina -CONR²⁷-, skupina -SO₂NR²⁸-, skupina -NR²⁹SO₂- alebo skupina -NR³⁰-, kde R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹ a R³⁰ je každá nezávisle atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka a R²⁵ je atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, cyklopentylová skupina, cyklohexylová skupina alebo päťčlenná až šesťčlenná nasýtená heterocyklická skupina obsahujúca 1 až 2 heteroatómami nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí atóm kyslíka, atóm síry a atóm dusíka, kde alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka môže niest 1 alebo 2 substituenty vybrané zo skupiny, ktorú tvorí oxoskupina, hydroxylová skupina, atómy halogénov a alkoxyskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka a kde cyklická skupina môže niest 1 alebo 2 substituenty vybrané zo skupiny, ktorú tvorí oxoskupina, hydroxylová skupina, atómy halogénov, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, hydroxyalkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka a alkoxyskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka;

4') skupina alkyl- X^4 -alkyl- X^5R^{31} obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 5 atómov uhlíka, kde X^4 a X^5 , ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, sú každý skupina -O-, skupina -S-, skupina -SO-, skupina -SO₂-, skupina -NR³²CO-, skupina -CONR³³-, skupina -SO₂NR³⁴-, skupina -NR³⁵SO₂- alebo skupina -NR³⁶-, kde R³², R³³, R³⁴, R³⁵ a R³⁶ je každý nezávisle atóm vodíka, alkylová skupina

obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka a R^{31} je atóm vodíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka;

5') skupina R^{37} , kde R^{37} je päťčlenná až šesťčlenná nasýtená heterocyklická skupina, viazaná cez atóm uhlíka alebo cez atóm dusíka, s 1 až 2 heteroatómami nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí atóm kyslíka, síry a dusíka a táto heterocyklická skupina môže niesť 1 alebo 2 substituenty vybrané zo skupiny, ktorú tvorí oxoskupina, hydroxylová skupina, atómy halogénov, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, hydroxyalkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxy skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka a v alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka a alkylsulfonylalkylová skupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka;

6') skupina $\text{alkyl}R^{37}$ obsahujúca v alkylovej časti 1 až 5 atómov uhlíka, kde skupina R^{37} je definovaná skôr v bode (5');

7') skupina $\text{alkenyl}R^{37}$ obsahujúca v alkenylovej časti 2 až 5 atómov uhlíka, kde skupina R^{37} je definovaná skôr v bode (5');

8') skupina $\text{alkinyl}R^{37}$ obsahujúca v alkinylovej časti 2 až 5 atómov uhlíka, kde skupina R^{37} je definovaná už skôr v bode (5');

9') skupina R^{38} (kde R^{38} je pyridónová skupina, fenylová skupina alebo päťčlenná až šesťčlenná aromatická heterocyklická skupina viazaná cez atóm uhlíka alebo dusíka obsahujúca 1 až 3 heteroatómy vybrané zo skupiny, ktorú tvoria atómy kyslíka, dusíka a síry a táto pyridónová, fenylová alebo aromatická heterocyklická skupina môže niesť na vhodnom atóme uhlíka až 5 substituentov vybraných zo skupiny, ktorú tvorí hydroxylová

skupina, atómy halogénov, aminoskupina, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxy skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, hydroxyalkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, aminoalkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alkylaminoskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, hydroxyalkoxy skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, karboxy-skupina, trifluórmetylová skupina, kyanoskupina, skupina $-\text{CONR}^{39}\text{R}^{40}$ a skupina $-\text{NR}^{41}\text{COR}^{42}$, kde zvyšky R^{39} , R^{40} , R^{41} a R^{42} , ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, sú každý atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka;

10') skupina alkyl- R^{38} obsahujúca v alkylovej časti 1 až 5 atómov uhlíka, kde zvyšok R^{38} je definovaný pred týmto v bode (9');

11') skupina alkenyl- R^{38} obsahujúca v alkenylovej časti 2 až 5 atómov uhlíka, kde zvyšok R^{38} je definovaný pred týmto v bode (9');

12') skupina alkynyl- R^{38} obsahujúca v alkynylovej časti 2 až 5 atómov uhlíka, kde zvyšok R^{38} je definovaný pred týmto v bode (9');

13') skupina alkyl- X^6R^{38} obsahujúca v alkylovej časti 1 až 5 atómov uhlíka, kde X^6 je skupina $-\text{O}-$, skupina $-\text{S}-$, skupina $-\text{SO}-$, skupina $-\text{SO}_2-$, skupina $-\text{NR}^{43}\text{CO}-$, skupina $-\text{CONR}^{44}-$, skupina $-\text{SO}_2\text{NR}^{45}-$, skupina $-\text{NR}^{46}\text{SO}_2-$ alebo skupina $-\text{NR}^{47}-$, kde zvyšky R^{43} , R^{44} , R^{45} , R^{46} a R^{47} sú každý nezávisle atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka) a skupina R^{38} je definovaná pred týmto v bode (9');

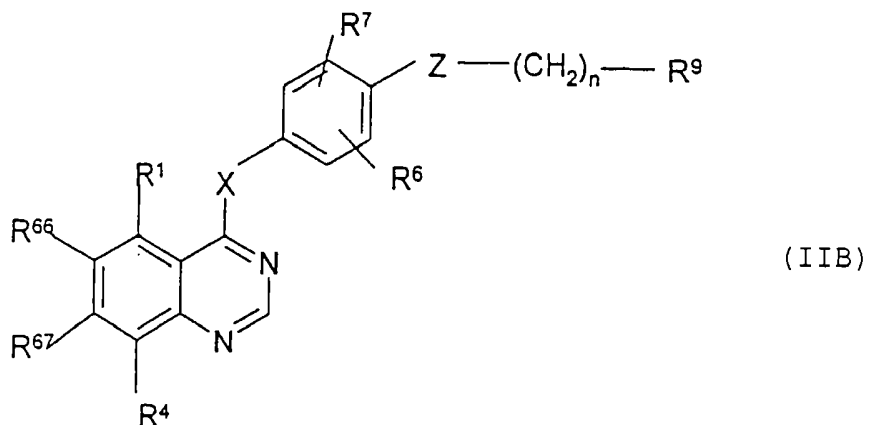
14') skupina alkenyl- X^7R^{38} obsahujúca v alkenylovej časti 2 až 5 atómov uhlíka, kde X^7 je skupina -O-, skupina -S-, skupina -SO-, skupina -SO₂-, skupina -NR⁴⁸CO-, skupina -CONR⁴⁹-, skupina -SO₂NR⁵⁰-, skupina -NR⁵¹SO₂- alebo skupina -NR⁵²-, kde skupiny R⁴⁸, R⁴⁹, R⁵⁰, R⁵¹ a R⁵² sú každá nezávisle jeden od druhého atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka a R³⁸ je definovaná pred týmto v bode (9');

15') skupina alkynyl- X^8R^{38} obsahujúca v alkynylovej časti 2 až 5 atómov uhlíka, kde X^8 je skupina -O-, skupina -S-, skupina -SO-, skupina -SO₂-, skupina -NR⁵³CO-, skupina -CONR⁵⁴-, skupina -SO₂NR⁵⁵-, skupina -NR⁵⁶SO₂- alebo skupina -NR⁵⁷-, kde skupiny R⁵³, R⁵⁴, R⁵⁵, R⁵⁶ a R⁵⁷ sú každá nezávisle jeden od druhého atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka a R³⁸ je definovaná pred týmto v bode (9');

16') skupina alkyl- X^9 -alkyl-R³⁸ obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka, kde X^9 je skupina -O-, skupina -S-, skupina -SO-, skupina -SO₂-, skupina -NR⁵⁸CO-, skupina -CONR⁵⁹-, skupina -SO₂NR⁶⁰-, skupina -NR⁶¹SO₂- alebo skupina -NR⁶²-, kde každý zvyšok R⁵⁸, R⁵⁹, R⁶⁰, R⁶¹ a R⁶² je nezávisle atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkoxyalkylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka a v alkylovej časti 2 až 3 atómy uhlíka a R³⁸ je definovaná pred týmto v bode (9'); a

17') skupina alkyl- X^9 -alkyl-R³⁷ obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka, kde X^9 a R³⁷ sú definované pred týmto v bode (5').

11. Zlúčenina všeobecného vzorca IIB

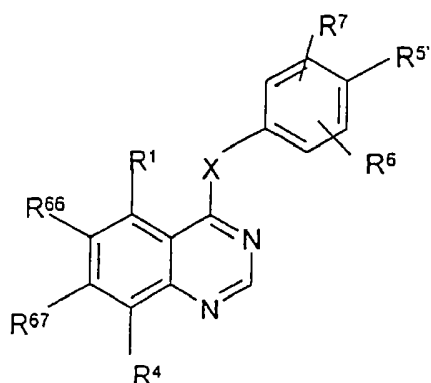


alebo jej soľ, ester, amid alebo preliečivo;

kde X, Z, R⁹, R⁶ a R⁷ a n sú definované v nároku 1 a R⁶⁶ je atóm halogénu, kyanoskupina, nitroskupina, trifluórmetylová skupina, alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, skupina -NR¹²R¹³, kde R¹² a R¹³, ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, sú atóm vodíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka, alebo skupina -X¹R¹⁴, kde X¹ a R¹⁴ sú definované v nároku 1;

R⁶⁷ je alkoxyskupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka prípadne substituovaná atómom fluóru alebo skupina X¹R³⁸, kde X¹ a R³⁸ sú definované v nároku 1; pod podmienkou, že najmenej jedna skupina R⁶⁶ a R⁶⁷ je iná ako nesubstituovaná metoxyskupina; alebo

zlúčenina vzorca IIIB

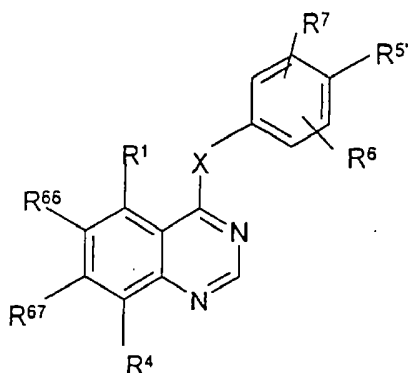


(III B)

alebo jej soľ, ester, amid alebo preliečivo;

kde X, Z, R⁹, R⁶ a R⁷ a n sú definované v nároku 1 a R⁶⁶ a R⁶⁷ sú už skôr definované a R⁵ je definovaná podľa nároku 7; alebo

zlúčenina vzorca IVB

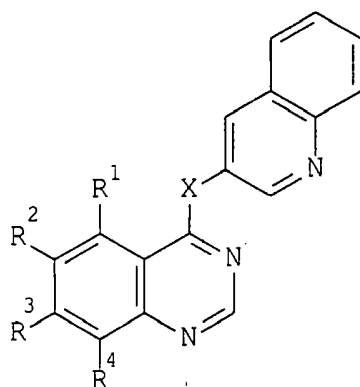


(IV B)

alebo jej soľ, ester, amid alebo preliečivo,

kde X, R¹, R⁴, R⁶ a R⁷ a n sú definované v nároku 1, R⁵ je definovaná podľa nároku 9 a R⁶⁶ a R⁶⁷ sú už skôr definované; alebo

zlúčenina vzorca IVC

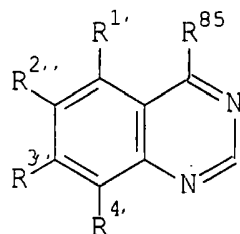


(IVC)

alebo jej soľ, ester, amid alebo preliečivo,

kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a X n sú definované v nároku 1.

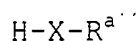
12. Spôsob prípravy zlúčeniny podľa nároku 11, v y z n a -
č u j ú c i s a t ý m, že reaguje zlúčenina všeobecného
vzorca VII



(VIIC)

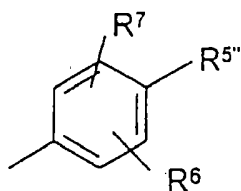
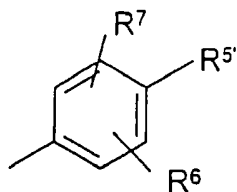
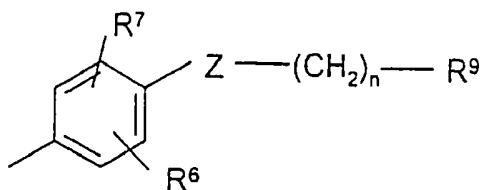
kde R^1 , R^2 , R^3 a R^4 sú v tomto poradí rovnaké, ako skupiny
 R^1 , R^{66} , R^{67} a R^4 definované v nároku 11, alebo ich prekursor, a
 R^{85} je odstupujúca skupina,

so zlúčeninou vzorca VIII

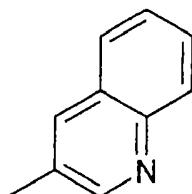


(VIII)

kde X je definovaná podľa nároku 1 a R^a je vybraná zo skupín



alebo



kde Z, n, R⁶, R⁷ a R⁹ sú definované v nároku 1, R^{5'} je definovaná podľa nároku 7 a R^{5''} je definovaná podľa nároku 9;

a potom, pokiaľ je to vhodné alebo potrebné, skupina R^{1'}, R^{2''}, R^{3''} alebo R^{4'} sa konvertuje na skupinu R¹, R², R³ a R⁴ v tomto poradí alebo na inú takúto skupinu.

13. Spôsob inhibície aurora 2 kinázy u teplokrvných živočíchov, ako je človek, ak takúto liečbu potrebujú, ktorý zahŕňa podanie účinného množstva zlúčeniny všeobecného vzorca I definované v nároku 1, alebo jej soli, ésteru, amidu alebo

preliečiva živočíchovi.

14. Zlúčenina všeobecného vzorca IIB, IIIB, IVB alebo IVC definovaná podľa nároku 11, alebo jej soľ, ester, amid alebo preliečivo, na použitie pri spôsoboch liečenia človeka alebo živočícha.

15. Farmaceutická kompozícia, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že obsahuje zlúčeninu vzorca IIB, IIIB, IVB alebo IVC definovanú podľa nároku 11, alebo jej soľ, ester, amid alebo preliečivo, v kombinácii s farmaceuticky prijateľným nosičom.