



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК

<i>C07D 403/12</i> (2006.01)	<i>C07D 491/048</i> (2006.01)
<i>C07D 401/14</i> (2006.01)	<i>C07D 491/052</i> (2006.01)
<i>C07D 409/14</i> (2006.01)	<i>C07D 513/04</i> (2006.01)
<i>C07D 403/14</i> (2006.01)	<i>A61K 31/506</i> (2006.01)
<i>C07D 405/14</i> (2006.01)	<i>A61K 31/517</i> (2006.01)
<i>C07D 413/14</i> (2006.01)	<i>A61K 31/519</i> (2006.01)
<i>C07D 471/04</i> (2006.01)	<i>A61K 31/5377</i> (2006.01)
<i>C07D 487/04</i> (2006.01)	<i>A61P 35/00</i> (2006.01)
<i>C07D 498/04</i> (2006.01)	<i>A61P 25/28</i> (2006.01)
<i>C07D 491/04</i> (2006.01)	<i>A61P 3/10</i> (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2003110575/04, 14.09.2001

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
14.09.2001(30) Конвенционный приоритет:
15.09.2000 US 60/232,795
21.12.2000 US 60/257,887
27.04.2001 US 60/286,949

(43) Дата публикации заявки: 27.01.2005

(45) Опубликовано: 10.12.2008 Бюл. № 34

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: WO 00/21955 A1, 20.04.2000, примеры 16-20. WO 00/390101 A1, 06.07.2000, формула изобретения. WO 95/15578 A1, 15.06.1995, с. 15, 22, формула изобретения. WO 98/14450 A1, 09.04.1998, п.1 формулы изобретения, примеры. E.W.PARNELL "2-суапо-4-nitrophenylhydrazine and 3-amino-5-nitroindazole", Journal of the chemical society, 1959, p.2363-2365. US 3935183 (см. прод.)

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 15.04.2003

(86) Заявка РСТ:
US 01/28940 (14.09.2001)(87) Публикация РСТ:
WO 02/22607 (21.03.2002)Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной

(72) Автор(ы):

ДЭВИС Роберт (US),
БЕББИНГТОН Дэвид (GB),
НЕГТЕЛ Рональд (GB),
ВЭННАМЭЙКЕР Марион (US),
ЛИ Пэн (US),
ФОРЕСТЕР Корнелия (US),
ПИРС Элберт (US),
КЭЙ Дэвид (GB)

(73) Патентообладатель(и):

ВЕРТЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
ИНКОРПОРЕЙТЕД (US)

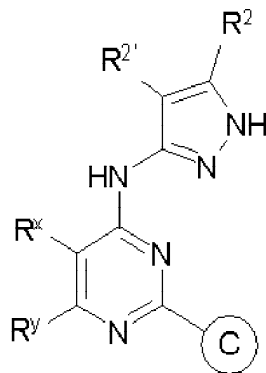
(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРАЗОЛА, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ ПРОТЕИНКИНАЗЫ

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к новым производным пирозола формулы II или его фармацевтически приемлемым солям, где кольцо С выбрано из фенильного или пиридинильного кольца и R², R^{2'}, R^x и R^y - такие, как определено в данном

описании. Кольцо С имеет орто-заместитель и является необязательно замещенным в неорто-положениях. R² и R^{2'}, необязательно взятые вместе с их промежуточными атомами, образуют конденсированную кольцевую систему, такую как индазольное кольцо, и R^x и R^y, необязательно

взятые вместе с их промежуточными атомами, образуют конденсированную кольцевую систему, такую как хиназолиновое кольцо. Соединения могут использоваться как ингибиторы протеинкиназ, в частности как ингибиторы GSK-3 и других киназ, что позволяет их применять для лечения заболеваний, таких как рак, диабет и болезнь Альцгеймера, и других заболеваний, обусловленных протеинкиназами. 19 н. и 22 з.п. ф-лы, 8 табл.



II

(56) (продолжение):

A, 27.01.1976, колонка 5, строка 9. SU 604487 A, 07.09.1982, примеры 7-14, 16, 20, 25, 33-34. US 3133081 A, 12.05.1964, примеры 1, 2, 5 и 6. V.PARTRIDGE ET AL "Cyclic Amidines", Journal of the chemical society, C., N 19, 1970, p.2641-2647, соединение формулы (III)". STN DATABASE Online, соединение с RN 91961-09-0, BAIG, CHOSE UNISSA ET AL "Triazines and related products. Part 27. Thermolysis of 4-anilino-1,2,3-benzotriazines", 1 Chem. Soc. Percin Trans. 1, 1984 (5), 999-1003, реферат 132:93314. STN DATABASE Online, соединение с RN 125904-00-9, MEDWID, JEFREY B. ET AL "Preparation of triazolo[1.5-c]pyrimidines as potential antiasthma agents", J. Med. Chem., 1990, 33(4), p.1230-41, реферат 112:216851. US 3998951 A, 21.12.1976, пример 6. WO 99/62518 A1, 09.12.1999, с.66, строка 1. WO 93/22681 A1, 11.11.1993, пример X. US 5972946 A, 26.10.1999, ссылочные примеры 42 и 44. STN DATABASE Online, соединение с RN 254995-13-6, JP 2000-026421 A, 25.01.2000, реферат 132:93314. WO 0160816 A1, 23.08.2001, пример 10.

RU 2340611 C2

RU 2340611 C2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

<i>C07D 403/12</i> (2006.01)	<i>C07D 491/048</i> (2006.01)
<i>C07D 401/14</i> (2006.01)	<i>C07D 491/052</i> (2006.01)
<i>C07D 409/14</i> (2006.01)	<i>C07D 513/04</i> (2006.01)
<i>C07D 403/14</i> (2006.01)	<i>A61K 31/506</i> (2006.01)
<i>C07D 405/14</i> (2006.01)	<i>A61K 31/517</i> (2006.01)
<i>C07D 413/14</i> (2006.01)	<i>A61K 31/519</i> (2006.01)
<i>C07D 471/04</i> (2006.01)	<i>A61K 31/5377</i> (2006.01)
<i>C07D 487/04</i> (2006.01)	<i>A61P 35/00</i> (2006.01)
<i>C07D 498/04</i> (2006.01)	<i>A61P 25/28</i> (2006.01)
<i>C07D 491/04</i> (2006.01)	<i>A61P 3/10</i> (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2003110575/04, 14.09.2001**(24) Effective date for property rights: **14.09.2001**

(30) Priority:
15.09.2000 US 60/232,795
21.12.2000 US 60/257,887
27.04.2001 US 60/286,949

(43) Application published: **27.01.2005**(45) Date of publication: **10.12.2008 Bull. 34**(85) Commencement of national phase: **15.04.2003**

(86) PCT application:
US 01/28940 (14.09.2001)

(87) PCT publication:
WO 02/22607 (21.03.2002)

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

(72) Inventor(s):

DEhVIS Robert (US),
BEBBINGTON Dehvid (GB),
NEGTEL Ronal'd (GB),
VEhNNAMEhJKER Marion (US),
LI Pehn (US),
FORESTER Kornelija (US),
PIRS Ehlbert (US),
KEhJ Dehvid (GB)

(73) Proprietor(s):

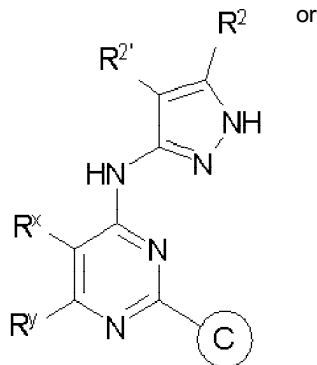
VERTEKS FARMAS'JuTIKALZ INKORPOREJTED
(US)

(54) **PYRAZOLE DERIVATIVES APPLIED AS PROTEIN KINASE INHIBITORS**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: claimed are novel pyrazole derivatives of formula II



II

its pharmaceutically acceptable salts, where C ring is selected from phenyl or pyridinyl ring and R², R^{2'}, R^x and R^y are such as said in given description. C ring has ortho-substituent and is optionally substituted in non-ortho positions. R² and R^{2'}, optionally taken with their intermediate atoms, form condensed ring system, such as indazole ring, and R^x and R^y, optionally taken together with their intermediate atoms, form condensed ring system, such as quinazoline ring.

EFFECT: possibility to use compositions as inhibitors of protein kinases as inhibitors GSK-3 and other kinases and apply them for protein kinase-mediated diseases.

41 cl, 8 tbl, 423 ex

По данной заявке испрашивается приоритет по предварительной заявке на патент США 60/232795, поданной 15 сентября 2000 г., предварительной заявке на патент США 60/257887, поданной 21 декабря 2000 г., и предварительной заявке на патент США 60/286949, поданной 27 апреля 2001 г., содержания которых включены в данное описание

5 путем ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к области медицинской химии и касается соединений, которые являются ингибиторами протеинкиназы, композиций, содержащих такие

10 соединения, и способов их применения. В частности настоящее изобретение относится к соединениям, которые являются ингибиторами протеинкиназ GSK-3 и Aurora-2. Изобретение касается также способов лечения, связанных с указанными протеинкиназами

заболеваний, таких как диабет, рак и болезнь Альцгеймера.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

15 Поиску новых терапевтических средств в последнее время в значительной степени способствовало лучшее понимание структуры ферментов и других биомолекул, связанных с определенными заболеваниями. Важным классом ферментов, являющихся предметом широких исследований, являются протеинкиназы.

Протеинкиназы служат посредниками внутриклеточного преобразования сигналов.

20 Делают они это путем осуществления переноса фосфорила от нуклеозидтрифосфата к акцептору белков, входящему в путь передачи сигналов. Существует много киназ и путей, посредством которых внеклеточные и другие раздражители вызывают разнообразные клеточные ответные реакции, имеющие место в клетке. Примеры таких раздражителей включают сигналы окружающей среды и химического напряжения (например, осмотический удар, тепловой удар, ультрафиолетовое излучение, бактериальный эндотоксин, H₂O₂),

25 цитокины (например, интерлейкин-1 (IL-1) и фактор некроза опухоли α (TNF- α)) и ростовые факторы (например, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) и фибробластный ростовой фактор (FGF)). Внеклеточные раздражители могут вызывать одну или несколько клеточных ответных реакций, связанных с ростом, миграцией и дифференцировкой клеток, секрецией гормонов, активацией

30 транскрипционных факторов, сокращением мышц, метаболизмом глюкозы, управлением синтезом белков и регуляцией клеточного цикла.

Многие заболевания связаны с аномальными клеточными ответными реакциями, инициируемыми событиями, опосредованными протеинкиназой. Указанные заболевания включают аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания, неврологические и

35 невродегенеративные заболевания, рак, сердечно-сосудистые заболевания, аллергии и астму, болезнь Альцгеймера или гормональные заболевания. Поэтому в медицинской химии были приложены значительные усилия, чтобы найти ингибиторы протеинкиназы, эффективные в качестве лекарственных средств.

Aurora-2 представляет собой серин-треонинпротеинкиназу, причастную к возникновению

40 у человека злокачественной опухоли, такой как рак толстой кишки, рак молочной железы и другие твердые опухоли. Полагают, что указанная киназа участвует в актах фосфорилирования белка, регулирующих клеточный цикл. В частности Aurora-2 может играть роль в контролировании правильным расщеплением хромосом во время митоза. Разрегулирование клеточного цикла может привести к пролиферации клеток и другим нарушениям. Установлено, что в ткани злокачественной опухоли толстой кишки человека

45 чрезмерно выражен белок Aurora-2. Смотри Bischoff et al., EMBO J., 1998, 17, 3052-3065; Schumacher et al., J. Cell Biol., 1998, 143, 1635-1646; Kimura et al., J. Biol. Chem., 1997, 272, 13766-13771.

Гликогенсинтаза-киназа-3 (GSK-3) представляет собой серин-треонинпротеинкиназу, состоящую из α и β изоформ, каждая из которых кодирована различающимися генами

50 [Coghlan et al., Chemistry & Biology, 7, 793-803 (2000); Kim and Kimmel, Curr. Opinion Genetics Dev., 10, 508-514 (2000)]. GSK-3 причастна к различным заболеваниям, включающим диабет, болезнь Альцгеймера, расстройства ЦНС, такие как маниакальное депрессивное расстройство и невродегенеративные заболевания, и гипертрофию

сердечной мышцы [WO 99/65897; WO 00/38675; and Haq et al., J. Cell Biol. (2000) 151, 117]. Указанные заболевания могут быть вызваны аномальной работой некоторых клеточных путей передачи сигналов, где играет роль GSK-3, или привести к ней. Как уже установлено, GSK-3 фосфорилирует ряд регуляторных белков и модулирует их активность.

5 Указанные белки включают гликогенсинтазу, которая является ограничивающим фактором ферментом, необходимым для синтеза гликогена, сопутствующий микротрубочкам белок Тау, фактор генной транскрипции β -катенин, фактор иницирования трансляции e1F2B, а также АТФ-цитратлиазу, актин, фактор-1 теплового удара, c-Jun, c-Myc, c-Myb, CREB и СЕРВ α . Различные указанные белки-мишени соучаствуют с GSK-3 во многих аспектах

10 клеточного метаболизма, пролиферации, дифференцировки и развития клеток.

В опосредованном GSK-3 проводящем пути, подходящем для лечения диабета типа II, вызванная инсулином передача сигналов ведет к клеточному усвоению глюкозы и синтезу гликогена. Вдоль по этому пути GSK-3 является негативным регулятором

15 инсулининдуцированного сигнала. Обычно присутствие инсулина вызывает ингибирование опосредованных GSK-3 фосфорилирования и дезактивации гликогенсинтазы.

Ингибирование GSK-3 ведет к увеличению синтеза гликогена и усвоения глюкозы [Klein et al., PNAS, 93, 8455-9 (1996); Cross et al., Biochem. J., 303, 21-26 (1994); Cohen, Biochem. Soc. Trans., 21, 555-567 (1993); Massillon et al., Biochem. J. 299, 123-128 (1994)]. Но у больного диабетом при ослаблении реакции на инсулин синтез гликогена и

20 усвоение глюкозы не способны повышаться несмотря на относительно высокий уровень инсулина в крови. Это приводит к аномально высокому содержанию в крови глюкозы с острыми и долговременными эффектами, которые в конечном счете могут привести к сердечно-сосудистому заболеванию, почечной недостаточности и слепоте. У таких больных не бывает нормального ингибирования GSK-3, вызываемого инсулином. Уже было

25 сообщено о том, что у больных диабетом типа II имеет место чрезмерная выраженность GSK-3 [WO 00/38675]. Таким образом, терапевтические ингибиторы GSK-3 могут быть полезны для лечения больных диабетом с ослабленной реакцией на инсулин.

Активность GSK-3 связывают также с болезнью Альцгеймера. Эта болезнь характеризуется хорошо известным β -амилоидным пептидом и образованием

30 внутриклеточных нейрофибриллярных сплетений. Нейрофибриллярные сплетения содержат гиперфосфорилированный белок Тау, где Тау фосфорилирован на не соответствующих норме участках. Уже показано, что GSK-3 фосфорилирует указанные аномальные участки в клеточных и живодных моделях. Кроме того, показано, что ингибирование GSK-3 предотвращает гиперфосфорилирование Тау в клетках [Lovestone et al., Current Biology 4, 1077-86 (1994); Brownlees et al., Neuroreport 8, 3251-55 (1997)]. Таким образом, по-видимому, активность GSK-3 может способствовать

35 образованию нейрофибриллярных сплетений и развитию болезни Альцгеймера.

Другим субстратом для GSK-3 является β -катенин, который разлагается после фосфорилирования посредством GSK-3. Уже сообщалось, что больные шизофренией

40 имеют пониженный уровень β -катенина, которым сопровождаются также и другие заболевания, связанные с гибелью нейронных клеток [Zhong et al., Nature, 395, 698-702 (1998); Takashima et al., PNAS, 90, 7789-93 (1993); Pei et al., J. Neuropathol. Exp., 56, 70-78 (1997)].

Вследствие биологической важности GSK-3 в настоящее время проявляется интерес к

45 терапевтически эффективным ингибиторам GSK-3. Имеются недавние сообщения [WO 99/65897 (Chiron) and WO 00/38675 (SmithKline Beecham)] о малых молекулах, которые ингибируют GSK-3.

В отношении многих из указанных выше заболеваний, связанных с патологической активностью GSK-3, для их лечения целью являются и другие протеинкиназы. Однако

50 различные протеинкиназы часто действуют по разным биологическим путям. Например, как недавно сообщалось (WO 00/12497 (Scios)), некоторые производные хиназолина являются ингибиторами киназы p38. Было сообщено, что указанные соединения могут использоваться для лечения состояний, характеризующихся повышенной активностью p38- α и/или повышенной активностью TGF- β . Хотя активность p38 сопровождается широким

разнообразием заболеваний, включая диабет, нет сообщения о том, что киназа p38 является составной частью пути передачи инсулининдуцируемого сигнала, которая регулирует синтез гликогена или усвоение глюкозы. Следовательно, не ожидается, что ингибирование p38 в отличие от GSK-3 будет улучшать синтез гликогена и/или усвоение

5

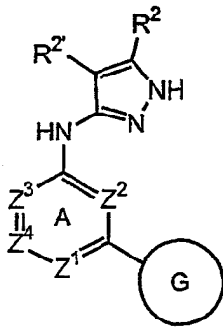
глюкозы. Потребность поиска новых лекарственных средств для лечения болезней человека сохраняется. Протеинкиназы Aurora-2 и GSK-3 особенно привлекательны для открытия новых лекарственных средств вследствие их важной роли в возникновении и развитии рака, диабета, болезни Альцгеймера и других заболеваний.

10

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Было обнаружено, что соединения по настоящему изобретению и содержащие их фармацевтические композиции могут использоваться как ингибиторы протеинкиназ, в частности как ингибиторы протеинкиназ Aurora-2 и GSK-3. Предлагаются соединения, имеющие общую формулу I:

15



20

I

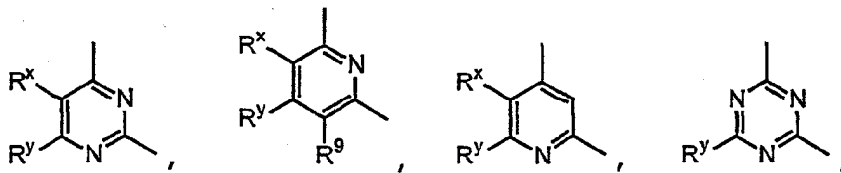
25

или их фармацевтически приемлемые производные или пролекарства, где:

Z¹-Z⁴ - такие, как описано далее;

кольцо A выбрано из группы, включающей:

30



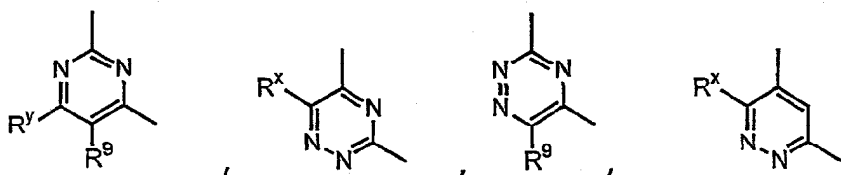
a

b

c

d

35



e

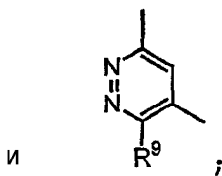
f

g

h

40

45



и

i

50

G представляет собой кольцо C или кольцо D; кольцо C выбрано из фенильного, пиридинильного, пиримидинильного,

пиридазинильного, пиразинильного или 1,2,4-триазинильного кольца, причем указанное кольцо С имеет один или два заместителя в орто-положении, выбранных из $-R^1$, любое замещаемое не орто-положение в кольце С независимо замещено радикалом $-R^5$ и два соседних заместителя в кольце С необязательно объединены вместе с их промежуточными атомами с образованием конденсированного ненасыщенного или частично ненасыщенного 5-6-членного кольца, имеющего 0-3 гетероатома, выбранных из кислорода, серы или азота, причем указанное конденсированное кольцо необязательно замещено галогеном, оксогруппой или радикалом $-R^8$;

кольцо D представляет собой 5-7-членное моноциклическое кольцо или 8-10-членное бициклическое кольцо, выбранное из арильного, гетероарильного, гетероциклического или карбоциклического колец, где гетероарильное или гетероциклическое кольцо имеет 1-4 кольцевых гетероатома, выбранных из азота, кислорода или серы, где кольцо D замещено у любого замещаемого кольцевого углерода оксогруппой или группой $-R^5$ и у любого замещаемого кольцевого азота группой $-R^4$, при условии что, когда кольцо D представляет собой шестичленное арильное или гетероарильное кольцо, $-R^5$ представляет собой водород в каждом орто-положении кольца D;

R^1 выбран из галогена, $-CN$, $-NO_2$, $T-V-R^6$, фенила, 5-6-членного гетероарильного кольца, 5-6-членного гетероциклического кольца или C_{1-6} алифатической группы, причем каждое указанное фенильное, гетероарильное и гетероциклическое кольцо необязательно замещено группами в количестве до трех, выбранными из галогена, оксо или $-R^8$, указанная C_{1-6} алифатическая группа является необязательно замещенной галогеном, циано, нитро или кислородом, или R^1 и соседний заместитель, объединенные вместе с их промежуточными атомами, образуют указанное кольцо, конденсированное с кольцом С;

R^x и R^y независимо выбраны из $T-R^3$, или R^x и R^y объединены вместе с их промежуточными атомами с образованием конденсированного ненасыщенного или частично ненасыщенного 5-8-членного кольца, имеющего 0-3 кольцевых гетероатома, выбранных из кислорода, серы или азота, где любой замещаемый атом углерода в указанном конденсированном кольце, образованном радикалами R^x и R^y , замещен оксогруппой или $T-R^3$ и любой замещаемый атом азота в указанном кольце, образованном радикалами R^x и R^y , замещен радикалом R^4 ;

T представляет собой связь или C_{1-4} алкилиденовую цепь;

R^2 и $R^{2'}$ независимо выбраны из $-R$, $-T-W-R^6$, или R^2 и $R^{2'}$ объединены вместе с их промежуточными атомами с образованием конденсированного 5-8-членного ненасыщенного или частично ненасыщенного кольца, имеющего 0-3 кольцевых гетероатома, выбранных из азота, кислорода или серы, где любой замещаемый атом углерода в указанном конденсированном кольце, образованном радикалами R^2 и $R^{2'}$, замещен галогеном, оксогруппой, $-CN$, NO_2 , $-R^7$ или $V-R^6$, и любой замещаемый атом азота в указанном кольце, образованном радикалами R^2 и $R^{2'}$, замещен радикалом R^4 ;

R^3 выбран из $-R$, галогена, $-OR$, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$, $-COCH_2COR$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^7)_2$, $-SO_2N(R^7)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^7)COR$, $-N(R^7)CO_2$ (необязательно замещенная C_{1-6} алифатическая группа), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^7)CON(R^7)_2$, $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$, $-N(R^4)SO_2R$ или $-OC(=O)N(R^7)_2$;

каждый R независимо выбран из водорода или необязательно замещенной группы, выбранной из C_{1-6} алифатической группы, C_{6-10} арила, гетероарильного кольца, имеющего 5-10 кольцевых атомов, или гетероциклического кольца, имеющего 5-10 кольцевых атомов;

каждый R^4 независимо выбран из $-R^7$, $-COR^7$, $-CO_2(C_{1-6}$ алифатическая группа), $-CON(R^7)_2$ или $-SO_2R^7$ или два радикала R^4 у одного и того же атома азота, взятые вместе друг с другом, образуют 5-8-членное гетероциклическое или гетероарильное кольцо;

каждый R^5 независимо выбран из $-R$, галогена, $-OR$, $-C(=O)R$,

-CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂,
-SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂ (необязательно замещенная C₁₋₆

алифатическая группа), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂,

-C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R или

5 -OC(=O)N(R⁴)₂, или R⁵ и соседний заместитель, взятые вместе с их промежуточными атомами, образуют указанное кольцо, конденсированное с кольцом C;

V представляет собой -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N(R⁶)SO₂-,

-SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -N(R⁶)CO-, -N(R⁶)C(O)O-,

10 -N(R⁶)CON(R⁶)-, -N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)-,

-OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-,

-C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)-,

-C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-, -C(R⁶)=N-O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-

, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)- или -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-;

15 W представляет собой -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-,

-C(R⁶)₂SO₂-, -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-,

-C(R⁶)OC(O)-, -C(R⁶)OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)CO-,

-C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-, -C(R⁶)=N-O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-

, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)- или -CON(R⁶)-;

20 каждый R⁶ независимо выбран из водорода или необязательно замещенной C₁₋₄

алифатической группы, или две группы R⁶ у одного и того же атома азота объединены вместе с атомом азота с образованием 5-6-членного гетероциклического или гетероарильного кольца;

25 каждый R⁷ независимо выбран из водорода или необязательно замещенной C₁₋₆

алифатической группы, или два R⁷ у одного и того же атома азота объединены вместе с атомом азота с образованием 5-8-членного гетероциклического или гетероарильного кольца;

каждый R⁸ независимо выбран из необязательно замещенной C₁₋₄ алифатической

30 группы, -OR⁶, -SR⁶, -COR⁶, -SO₂R⁶, -N(R⁶)₂,

-N(R⁶)N(R⁶)₂, -CN, -NO₂, -CON(R⁶)₂ или -CO₂R⁶; и

R⁹ выбран из -R, галогена, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR,

-NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂,

-OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂ (необязательно замещенная C₁₋₆ алифатическая

35 группа), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR,

-N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R или -OC(=O)N(R⁴)₂.

В данном описании следует употреблять, если не указано иное, следующие определения использованных терминов. Словосочетание «необязательно замещенная» используют взаимозаменяемо с выражением «замещенная или незамещенная» или с термином «(не)замещенная». Если не указано иное, необязательно замещенная группа может иметь заместитель в каждом замещаемом положении группы и каждое замещение не зависит от другого.

Термин «алифатическая» при использовании в данном описании означает неразветвленные, разветвленные или циклические C₁-C₁₂ углеводороды, которые являются

45 полностью насыщенными или которые содержат одну или несколько единиц ненасыщенности, но не являются ароматическими. Например, подходящие алифатические группы включают замещенные или незамещенные неразветвленные, разветвленные или циклические алкильные, алкенильные, алкинильные группы или их гибриды, такие как (циклоалкил)алкил, (циклоалкенил)алкил или (циклоалкил)алкенил. Термины «алкил», «алкокси», «гидроксиалкил», «алкоксиалкил» и «алкоксикарбонил», используемые как таковые или как часть большего фрагмента, охватывают как неразветвленные, так и разветвленные цепи, содержащие один-двенадцать углеродных атомов. Термины «алкенил» и «алкинил», используемые как таковые или как часть большего фрагмента,

охватывают как неразветвленные, так и разветвленные цепи, содержащие два-двенадцать углеродных атомов. Термин «циклоалкил», используемый как таковой или как часть большего фрагмента, включает циклические C₃-C₁₂ углеводороды, которые являются полностью насыщенными или которые содержат одну или несколько единиц ненасыщенности, но не являются ароматическими.

Термины «галогеналкил», «галогеналкенил» и «галогеналкокси» означают соответственно алкил, алкенил или алкокси, замещенный одним или несколькими атомами галогена. Термин «галоген» означает F, Cl, Br или I. Термин «гетероатом» означает азот, кислород или серу и охватывает всякую окисленную форму азота и серы и кватернизованную форму всякого азотистого основания. Термин «азот» также включает замещаемый азот в гетероциклическом кольце. Например, в насыщенном или частично ненасыщенном кольце, имеющем 0-3 гетероатома, выбранных из кислорода, серы или азота, азот может находиться в форме N (как в 3,4-дигидро-2H-пирролиле), NH (как в пирролидиниле) или NR⁺ (как в N-замещенном пирролидиниле).

Термины «карбоцикл», «карбоциклильный», «карбоцикло» или «карбоциклический» при использовании в данном описании означают алифатическую кольцевую систему, имеющую от трех до четырнадцати членов. Термины «карбоцикл», «карбоциклильный», «карбоцикло» или «карбоциклический», насыщенный ли или частично ненасыщенный, также относятся к кольцам, которые являются необязательно замещенными. Термины «карбоцикл», «карбоциклильный», «карбоцикло» или «карбоциклический» охватывают также алифатические кольца, конденсированные с одним или несколькими ароматическими или неароматическими кольцами, такими как в декагидронафтиле или тетрагидронафтиле, где радикал или точка присоединения находится в алифатическом кольце.

Термин «арил», использованный в данном описании в отдельности или как часть большего фрагмента, как в «аралкиле», «аралкокси» или «арилоксиалкиле», относится к ароматическим кольцевым группам, имеющим от пяти до четырнадцати членов, таким как фенил, бензил, фенетил, 1-нафтил, 2-нафтил, 1-антрацил и 2-антрацил. Термин «арил» относится также к кольцам, которые являются необязательно замещенными. Термин «арил» можно применять взаимозаменяемо с термином «арильное кольцо». «Арил» охватывает также конденсированные полициклические ароматические кольцевые системы, в которых ароматическое кольцо конденсировано с одним или несколькими кольцами. Примеры включают 1-нафтил, 2-нафтил, 1-антрацил и 2-антрацил. В объем термина «арил» при использовании его в данном описании входит также группа, в которой ароматическое кольцо конденсировано с одним или несколькими неароматическими кольцами, такая как инданил, фенантридинил или тетрагидронафтил, где радикал или точка присоединения находится в ароматическом кольце.

Термин «гетероцикл», «гетероциклильный» или «гетероциклический» при использовании в данном описании включает неароматические кольцевые системы, имеющие от пяти до четырнадцати членов, предпочтительно от пяти до десяти, в которых один или несколько кольцевых углеродных атомов, предпочтительно от одного до четырех, заменены каждый гетероатомом, таким как N, O или S. Примеры гетероциклических колец включают 3-1H-бензимидазол-2-он, (1-замещенный)-2-оксобензимидазол-3-ил, 2-тетрагидрофуранил, 3-тетрагидрофуранил, 2-тетрагидропиранил, 3-тетрагидропиранил, 4-тетрагидропиранил, [1,3]-диоксанил, [1,3]-дитиоланил, [1,3]-диоксанил, 2-тетрагидротиофенил, 3-тетрагидротиофенил, 2-морфолинил, 3-морфолинил, 4-морфолинил, 2-тиоморфолинил, 3-тиоморфолинил, 4-тиоморфолинил, 1-пирролидинил, 2-пирролидинил, 3-пирролидинил, 1-пиперазинил, 2-пиперазинил, 1-пиперидинил, 2-пиперидинил, 3-пиперидинил, 4-пиперидинил, 4-тиазолидинил, диазолонил, N-замещенный диазолонил, l-фталиминил, бензоксанил, бензопирролидинил, бензопиперидинил, бензоксоланил, бензотиоланил и бензотианил. В объем термина «гетероциклильный» или «гетероциклический» при использовании в данном описании входит также группа, в которой неароматическое кольцо, содержащее гетероатом, конденсировано с одним или несколькими ароматическими или неароматическими кольцами, такая как индолинил, хроманил, фенантридинил или тетрагидрохинолинил, где радикал или точка присоединения находится

в неароматическом содержащем гетероатом кольце. Термин «гетероцикл», «гетероциклический» или «гетероциклический», насыщенный ли или частично ненасыщенный, также относится к кольцам, которые являются необязательно замещенными.

5 Термин «гетероарил», использованный в отдельности или как часть большего фрагмента, как в «гетероаралкиле» или «гетероарилалкокси», относится к гетероароматическим кольцевым группам, имеющим от пяти до четырнадцати членов. Примеры гетероарильных колец включают 2-фуранил, 3-фуранил, N-имидазолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил, 5-имидазолил, 3-изоксазолил, 4-изоксазолил, 5-изоксазолил, 10 2-оксадиазолил, 5-оксадиазолил, 2-оксазолил, 4-оксазолил, 5-оксазолил, 1-пирролил, 2-пирролил, 3-пирролил, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 2-пиримидил, 4-пиримидил, 5-пиримидил, 3-пиридазинил, 2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил, 5-тетразолил, 2-триазолил, 5-триазолил, 2-тиенил, 3-тиенил, карбазолил, бензимидазолил, бензотиенил, бензофуранил, индолил, хинолинил, бензотриазолил, бензотиазолил, бензоксазолил, 15 бензимидазолил, изохинолинил, индолил, изоиндолил, акридинил или бензизоксазолил. В объем термина «гетероарил» при использовании в данном описании входит также группа, в которой гетероциклическое кольцо конденсировано с одним или несколькими ароматическими или неароматическими кольцами, где радикал или точка присоединения находится в гетероароматическом кольце. Примеры включают тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил и пиридо[3,4-d]пиримидинил. Термин «гетероарил» относится 20 также к кольцам, которые являются необязательно замещенными. Термин «гетероарил» может быть использован взаимозаменяемо с термином «гетероарильное кольцо» или термином «гетероароматический».

Арильная (включая аралкил, аралкокси, арилоксиалкил и тому подобное) или гетероарильная (включая гетероаралкил и гетероарилалкокси и тому подобное) группа 25 может содержать один или несколько заместителей. Примеры подходящих заместителей у ненасыщенного углеродного атома арильной, гетероарильной, аралкильной или гетероаралкильной группы включают галоген, R° , $-OR^\circ$, SR° , 1,2-метилендиокси, 1,2-этилендиокси, защищенный OH (такой как ацилокси), фенил (Ph), замещенный Ph, $-O(Ph)$, замещенный

30 $-O(Ph)$, $-CH_2(Ph)$, замещенный $-CH_2(Ph)$, $-CH_2CH_2(Ph)$, замещенный

$-CH_2CH_2(Ph)$, $-NO_2$, $-CN$, $-N(R^\circ)_2$, $-NR^\circ C(O)R^\circ$, $-NR^\circ C(O)N(R^\circ)_2$,

$-NR^\circ CO_2R^\circ$, $-NR^\circ NR^\circ C(O)R^\circ$, $-NR^\circ NR^\circ C(O)N(R^\circ)_2$, $-NR^\circ NR^\circ CO_2R^\circ$,

$-C(O)C(O)R^\circ$, $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$, $-CO_2R^\circ$, $-C(O)R^\circ$, $-C(O)N(R^\circ)_2$,

35 $-OC(O)N(R^\circ)_2$, $-S(O)_2R^\circ$, $-SO_2N(R^\circ)_2$, $-S(O)R^\circ$, $-NR^\circ SO_2N(R^\circ)_2$,

$-NR^\circ SO_2R^\circ$, $-C(=S)N(R^\circ)_2$, $-C(=NH)-N(R^\circ)_2$, $-(CH_2)_y NHC(O)R^\circ$,

$-(CH_2)_y NHC(O)CH(V-R^\circ)(R^\circ)$, где R° представляет собой водород, замещенную или

незамещенную алифатическую группу, незамещенное гетероарильное или

гетероциклическое кольцо, фенил (Ph), замещенный Ph, $-O(Ph)$,

40 замещенный $-O(Ph)$, $-CH_2(Ph)$ или замещенный $-CH_2(Ph)$, у представляет собой 0-6 и V

представляет собой связывающую группу. Примеры заместителей в алифатической группе

или фенильном кольце радикала R° включают amino, алкиламино, диалкиламино,

аминокарбонил, галоген, алкил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил,

алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, алкокси, нитро, циано, карбокси,

45 алкоксикарбонил, алкилкарбонил, гидроксильный, галогеналкокси или галогеналкил.

Алифатическая группа или неароматическое гетероциклическое кольцо может содержать

один или несколько заместителей. Примеры подходящих заместителей у насыщенного

углеродного атома алифатической группы или неароматического гетероциклического

кольца включают перечисленные выше для ненасыщенного углеродного атома арильной

50 или гетероарильной группы и следующие: $=O$, $=S$, $=NNHR^*$, $=NN(R^*)_2$, $=N-$, $=NHC(O)R^*$, $=$

$NNHCO_2$ (алкил), $=NNHSO_2$ (alkyl) или $=NR^*$, где каждый R^* независимо выбран из водорода,

незамещенной алифатической группы или замещенной алифатической группы. Примеры

заместителей в алифатической группе включают amino, алкиламино, диалкиламино,

аминокарбонил, галоген, алкил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, алкиламинокарбонилокси, диалкиламинокарбонилокси, алкокси, нитро, циано, карбокси, алкоксикарбонил, алкилкарбонил, гидроксид, галогеналкокси или галогеналкил.

Подходящие заместители у атома азота неароматического гетероциклического кольца
 5 включают $-R^+$, $-N(R^+)_2$, $-C(O)R^+$, $-CO_2R^+$, $-C(O)C(O)R^+$, $-C(O)CH_2C(O)R^+$, $-SO_2R^+$, $-SO_2N(R^+)_2$,
 $-C(=S)N(R^+)_2$, $-C(=NH)-N(R^+)_2$ и $-NR^+SO_2R^+$, где R^+ представляет собой водород,
 алифатическую группу, замещенную алифатическую группу, фенил (Ph), замещенный
 Ph, $-O(Ph)$, замещенный $-O(Ph)$, $-CH_2(Ph)$, замещенный $-CH_2(Ph)$ или незамещенное
 10 гетероарильное или гетероциклическое кольцо. Примеры заместителей в алифатической
 группе или фенильном кольце включают амина, алкиламина, диалкиламина,
 аминокарбонил, галоген, алкил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил,
 алкиламинокарбонилокси, диалкиламинокарбонилокси, алкокси, нитро, циано, карбокси,
 алкоксикарбонил, алкилкарбонил, гидроксид, галогеналкокси или галогеналкил.

Термин «связывающая группа» или «линкер» означает органический фрагмент, который
 15 соединяет две части соединения. Линкеры обычно состоят из атома, такого как атом
 кислорода или атом серы, звена, такого как $-NH-$, $-CH_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)NH-$, или цепи
 атомов, такой как алкилиденная цепь. Молекулярная масса линкера находится в
 диапазоне обычно примерно 14-200, предпочтительно 14-96, при длине до примерно шести
 атомов. Примеры связывающих групп включают насыщенную или ненасыщенную C_{1-6}
 20 алкилиденную цепь, которая является необязательно замещенной и в которой один или
 два насыщенных углерода необязательно замещены группой $-C(O)-$, $-C(O)C(O)-$, $-CONH-$,
 $-CONHNH-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-NHCO_2-$, $-O-$, $-NHCONH-$, $-OC(O)NH-$, $-NHNH-$, $-NHCO-$, $-S-$,
 $-SO-$, $-SO_2-$, $-NH-$, $-SO_2NH$ или $-NHSO_2-$.

Термин «алкилиденная цепь» относится к необязательно замещенной неразветвленной
 25 или разветвленной углеродной цепи, которая может быть полностью насыщенной или
 может иметь одну или несколько единиц ненасыщенности. Необязательные заместители -
 такие, как описанные выше для алифатической группы.

Допустимо сочетание заместителей или переменных, только если такое сочетание дает
 устойчивое или химически возможное соединение. Устойчивое или химически возможное
 30 соединение - это соединение, химическая структура которого по существу не изменяется
 при выдерживании при температуре 40°C или ниже в отсутствие влаги или других
 химически активных соединений в течение по крайней мере недели.

Если не указано иное, то подразумевается, что показанные в данном описании
 структуры включают все их стереохимические формы, т.е. R и S конфигурации для каждого
 35 асимметрического центра. Следовательно, одиночные стереохимические изомеры, а также
 энантиомерные и дистереомерные смеси предлагаемых соединений находятся в объеме
 настоящего изобретения. Если не указано иное, то подразумевается, что показанные в
 данном описании структуры включают соединения, которые различаются только по
 наличию одного или нескольких изотопически обогащенных атомов. Например, соединения,
 40 имеющие предлагаемые структуры, если исключить замену водорода на дейтерий или
 тритий или замену углерода на ^{13}C - или ^{14}C -обогащенный углерод, находятся в объеме
 настоящего изобретения.

Из соединений формулы I или их солей могут быть составлены композиции.
 Предпочтительной является фармацевтическая композиция. В одном варианте композиция
 45 содержит количество ингибитора протеинкиназы, эффективное для ингибирования
 протеинкиназы, в частности GSK-3, в биологическом образце или у пациента. В другом
 варианте соединения по настоящему изобретению и их фармацевтические композиции,
 которые содержат количество ингибитора протеинкиназы, эффективное для лечения или
 профилактики GSK-3-опосредованного состояния, и фармацевтически приемлемый
 50 носитель, вспомогательное вещество или наполнитель, могут быть изготовлены в форме,
 пригодной для введения пациенту.

Термин «GSK-3-опосредованное состояние» или «заболевание» при использовании в
 данном описании означает всякое заболевание или другое ухудшенное состояние, в
 котором, как известно, играет роль GSK-3. Такие заболевания или состояния включают,

без ограничения, диабет, болезнь Альцгеймера, болезнь Хантингтона, болезнь Паркинсона, обусловленную СПИД-ом деменцию, боковой амиотрофический склероз (АМЛ), рассеянный склероз (MS), шизофрению, гипертрофию сердечной мышцы, реперфузию с ишемией и облысение.

5 Одним объектом настоящего изобретения является способ усиления синтеза гликогена и/или снижения уровня глюкозы в крови у пациента, нуждающегося в этом, который
включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения
формулы I или его фармацевтической композиции. Этот способ особенно полезен для
10 больных диабетом. Другой способ относится к ингибированию продукции
гиперфосфорилированного белка Tau, которое полезно для остановки или замедления
развития болезни Альцгеймера. Еще один способ относится к ингибированию
фосфорилирования β -катенина, которое полезно для лечения шизофрении. Другим
объектом настоящего изобретения является способ ингибирования активности GSK-3 в
15 биологическом образце, который включает осуществление контактирования биологического
образца с ингибитором GSK-3 формулы I.

Еще одним объектом настоящего изобретения является способ ингибирования активности Aurora-2 у пациента, который включает введение пациенту соединения формулы I или композиции, содержащей указанное соединение.

Еще одним объектом настоящего изобретения является способ лечения или
20 профилактики Aurora-2-опосредованного заболевания ингибитором Aurora-2, который
включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически
эффективного количества соединения формулы I или содержащей его композиции.

Термин «Aurora-2-опосредованное состояние» или «заболевание» при использовании в
данном описании означает всякое заболевание или другое ухудшенное состояние, в
25 котором, как известно, играет роль Aurora-2. Термин «Aurora-2-опосредованное
состояние» или «заболевание» означает также те заболевания или состояния, которые
облегчает лечение ингибитором Aurora-2. Такие состояния включают, без ограничения,
рак. Термин «рак» охватывает, но не ограничивается ими, следующие виды рака: рак
толстой кишки и рак яичника.

Еще одним объектом настоящего изобретения является способ ингибирования
30 активности Aurora-2 в биологическом образце, который включает осуществление
контактирования биологического образца с ингибитором Aurora-2 формулы I или
содержащей его композицией. Еще одним объектом настоящего изобретения является
способ лечения или профилактики CDK-2-опосредованных заболеваний ингибитором CDK-
2, который включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически
35 эффективного количества соединения формулы I или содержащей его композиции.

Термин «CDK-2-опосредованное состояние» или «заболевание» при использовании в
данном описании означает всякое заболевание или другое ухудшенное состояние, в
котором, как известно, играет роль CDK-2. Термин «CDK-2-опосредованное состояние» или
40 «заболевание» означает также те заболевания или состояния, которые облегчает лечение
ингибитором CDK-2. Такие состояния включают, без ограничения, рак, болезнь
Альцгеймера, рестеноз, ангиогенез, гломерулонефрит, цитомегаловирус, ВИЧ, герпес,
псориаз, атеросклероз, алопецию и аутоиммунные заболевания, такие как ревматоидный
артрит. См. Fischer, P.M. and Lane, D.P., *Current Medicinal Chemistry*, 1, 1213-
1245 (2000); Mani, S., Wang, C., Wu, K., Francis, R. and Pestell, R., *Exp. Opin.*
45 *Invest. Drugs*, 9, 1849 (2000); Fry, D.W. and Garrett, M.D., *Current Opinion in*
Oncologic, Endocrine & Metabolic Investigational Drugs, 2, 40-59 (2000).

Еще одним объектом настоящего изобретения является способ ингибирования активности CDK-2 в биологическом образце или у пациента, который включает введение пациенту соединения формулы I или композиции, содержащей указанное соединение.

Еще одним объектом настоящего изобретения является способ лечения или
50 профилактики ERK-2-опосредованных заболеваний ингибитором ERK-2, который включает
введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного
количества соединения формулы I или содержащей его композиции.

Термин «ERK-2-опосредованное состояние» при использовании в данном описании означает всякое болезненное состояние или другое ухудшенное состояние, в котором, как известно, играет роль ERK-2. Термин «ERK-2-опосредованное состояние» или «заболевание» означает также те заболевания или состояния, которые облегчает лечение ингибитором ERK-2. Такие состояния включают, без ограничения, рак, шок, диабет, гепатомегалию, сердечно-сосудистое заболевание, включая кардиомегалию, болезнь Альцгеймера, кистозный фиброз, вирусное заболевание, аутоиммунные заболевания, атеросклероз, рестеноз, псориаз, аллергические нарушения, включая астму, воспаление, неврологические нарушения и гормональные заболевания. Термин «рак» включает, но не ограничивается ими, следующие виды рака: рак молочной железы, яичника, шейки матки, предстательной железы, яичка, мочеполовых путей, пищевода, гортани, глиобластома, нейробластома, рак желудка, рак кожи, кератоакантома, рак легкого, эпидермоидную карциному, крупноклеточную карциному, мелкоклеточную карциному, аденокарциному легкого, рак кости, рак ободочной кишки, аденому, рак поджелудочной железы, аденокарциному, рак щитовидной железы, фолликулярную карциному, недифференцированную карциному, папиллярную карциному, семиному, меланому, саркому, рак мочевого пузыря, рак печени и жёлчных протоков, рак почки, миелоидные нарушения, лимфоидные нарушения, волосяные клетки Ходжкина, рак преддверия рта и глотки (ротовой части), рак губы, языка, полости рта, глотки, тонкой кишки, ободочной и прямой кишок, толстой кишки, прямой кишки, мозга и центральной нервной системы и лейкоз. Протеинкиназа ERK-2 и ее роль в различных заболеваниях уже описаны [Vokemeyer et al. 1996, *Kidney Int.* 49, 1187; Anderson et al., 1990, *Nature* 343, 651; Crews et al., 1992, *Science* 258, 478; Bjarbaek et al., 1995, *J. Biol. Chem.* 270, 18848; Rouse et al., 1994, *Cell* 78, 1027; Raingeaud et al., 1996, *Mol. Cell Biol.* 16, 1247; Raingeaud et al. 1996; Chen et al., 1993 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90, 10952; Oliver et al., 1995, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 210, 162; Moodie et al., 1993, *Science* 260, 1658; Frey and Mulder, 1997, *Cancer Res.* 57, 628; Sivaraman et al., 1997, *J Clin. Invest.* 99, 1478; Whelchel et al., 1997, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 16, 589].

Еще одним объектом настоящего изобретения является способ ингибирования активности ERK-2 в биологическом образце или у пациента, который включает введение пациенту соединения формулы I или композиции, содержащей указанное соединение.

Еще одним объектом настоящего изобретения является способ лечения или профилактики АКТ-опосредованных заболеваний ингибитором АКТ, который включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы I или содержащей его композиции.

Термин «АКТ-опосредованное состояние» при использовании в данном описании означает всякое болезненное состояние или другое ухудшенное состояние, в котором, как известно, играет роль АКТ. Термин «АКТ-опосредованное состояние» или «заболевание» означает также те заболевания или состояния, которые облегчает лечение ингибитором АКТ. АКТ-опосредованные заболевания или состояния включают, но не ограничиваются ими, пролиферативные нарушения, рак и невродегенеративные нарушения. Связь АКТ, известной также как протеинкиназа B, с различными заболеваниями уже описана [Khwaja, A., *Nature*, pp. 33-34, 1990; Zang, Q.Y., et al, *Oncogene*, 19 2000; Kazuhiko, N., et al, *The Journal of Neuroscience*, 20 2000].

Еще одним объектом настоящего изобретения является способ ингибирования активности АКТ в биологическом образце или у пациента, который включает введение пациенту соединения формулы I или композиции, содержащей указанное соединение.

Еще одним объектом настоящего изобретения является способ лечения или профилактики Src-опосредованных заболеваний ингибитором Src, который включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы I или содержащей его композиции.

Термин «Src-опосредованное состояние» при использовании в данном описании означает всякое болезненное состояние или другое ухудшенное состояние, в котором, как известно, играет роль Src. Термин «Src-опосредованное состояние» или «заболевание»

означает также те заболевания или состояния, которые облегчает лечение ингибитором Src. Такие состояния включают, но не ограничиваются ими, гиперкальцемию, остеопороз, остеоартрит, симптоматическое лечение метастаза в кость и болезнь Педжета.

Протеинкиназа Src и ее роль в различных заболеваниях уже описаны [Soriano, Cell, 69, 551 (1992); Soriano et al., Cell, 64, 693 (1991); Takayanagi, J. Clin. Invest., 104, 137 (1999); Boschelli, Drugs of the Future 2000, 25(7), 717, (2000); Talamonti, J. Clin. Invest., 91, 53 (1993); Lutz, Biochem. Biophys. Res. 243, 503 (1998); Rosen, J. Biol. Chem., 261, 13754 (1986); Bolen, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84, 2251 (1987); Masaki, Hepatology, 27, 1257 (1998); Biscardi, Adv. Cancer Res., 76, 61 (1999); Lynch, Leukemia, 7, 1416 (1993); Wiener, Clin. Cancer Res., 5, 2164 (1999); Staley, Cell Growth Diff., 8, 269 (1997)].

Еще одним объектом настоящего изобретения является способ ингибирования активности Src в биологическом образце или у пациента, который включает введение пациенту соединения формулы I или композиции, содержащей указанное соединение.

Термин «фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или наполнитель» относится к нетоксическому носителю, вспомогательному веществу или наполнителю, который(ое) можно вводить пациенту вместе с соединением по настоящему изобретению и который(ое) не нарушает фармакологической активности указанного соединения.

Термин «пациент» охватывает человека и субъектов ветеринарии.

Термин «биологический образец» при использовании в данном описании включает, без ограничения, культуры клеток или их экстракты, препараты фермента, пригодного для исследования *in vitro*, биобтат, взятый у млекопитающего, или его экстракты и кровь, слюну, мочу, кал, сперму, слезы и другие жидкости организма или их экстракты.

Количество, эффективное для ингибирования протеинкиназы, например GSK-3 и Aurora-2, представляет собой количество, которое в значительной мере ингибирует активность киназы по сравнению с активностью фермента в отсутствие ингибитора. Для определения ингибирования можно использовать любой способ, такой как, например, в описанных ниже примерах биологических испытаний.

Фармацевтически приемлемые носители, которые могут быть использованы в указанных фармацевтических композициях, включают, но не ограничиваются ими, ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновую кислоту, сорбат калия, неполный глицерид, смеси насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как протаминсульфат, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, полиакрилаты, воски, полиэтилен-полиоксипропиленовые блок-полимеры, полиэтиленгликоль и ланолин.

Композиции по настоящему изобретению могут быть введены перорально, парентерально, с помощью аэрозоля для ингаляции, местно, ректально, назально, трансбуккально, вагинально или через имплантированный резервуар. Термин «парентеральный» включает подкожный, внутривенный, внутримышечный, внутрисуставной, интрасиновиальный, внутригрудинный, внутриболоочечный, внутривисцеральный, интралиезиональный и интракраниальный способы инъекции или вливания. Предпочтительно композиции вводят перорально, внутрибрюшинно или внутривенно. Стерильные инъекционные формы композиций по настоящему изобретению могут представлять собой водную или масляную суспензию. Указанные суспензии могут быть изготовлены известными в данной области способами с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих средств и суспендирующих средств. Стерильный инъекционный препарат может быть также стерильным раствором или суспензией в нетоксическом парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых наполнителей и растворителей, которые могут быть использованы, находятся вода, раствор Рингера и изотонический

раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды удобно использовать стерильные нелетучие масла. Для этой цели можно использовать любое легкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Пригодны для изготовления инъекционных лекарственных форм жирные кислоты, такие как

5 олеиновая кислота и ее глицеридные производные, а также натуральные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое или касторовое масло, в частности их полиоксиэтилированные версии. Указанные масляные растворы или суспензии могут также содержать длинноцепочечный спиртовой разбавитель или диспергатор, такой как карбоксиметилцеллюлоза, или подобные диспергирующие средства, которые обычно
10 используют для изготовления фармацевтически приемлемых лекарственных форм, включающих эмульсии и суспензии. Для получения лекарственных форм можно также использовать другие обычно применяемые поверхностно-активные вещества, такие как Твины, Спаны и другие эмульгирующие средства или усилители биодоступности, которые обычно используют для изготовления фармацевтически приемлемых твердых, жидких или
15 других лекарственных форм.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть введены перорально в виде любой приемлемой для перорального применения лекарственной формы, включая, но не ограничиваясь ими, капсулы, таблетки, водные суспензии или растворы. В случае таблеток для перорального применения обычно используемые
20 носители включают лактозу и кукурузный крахмал. Обычно добавляют также смазывающие вещества, такие как стеарат магния. Для перорального введения в форме капсул подходящие разбавители включают лактозу и высушенный кукурузный крахмал. Когда для перорального применения нужны водные суспензии, активный компонент смешивают с эмульгирующим и суспендирующим веществами. При необходимости могут быть также
25 добавлены какие-либо подслащивающие, корригирующие или красящие вещества.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть также введены в форме суппозитория для ректального применения. Суппозитории могут быть изготовлены смешиванием активного компонента с подходящим нераздражающим эксципиентом, который является твердым при комнатной температуре, но жидким при температуре в
30 прямой кишке и, следовательно, будет плавиться в прямой кишке с высвобождением лекарственного вещества. Такие материалы включают масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоль.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть также введены местно, в частности, когда целью лечения являются места или органы, легко доступные для местного применения, например при болезнях глаз, кожи или нижней части кишечного
35 тракта. Подходящие лекарственные формы для местного применения легко получают для каждого из указанных мест или органов.

Местное применение для нижней части кишечного тракта может быть осуществлено посредством ректальной лекарственной формы в виде суппозитория (смотри выше) или посредством подходящего состава для клизмы. Можно также использовать пластыри для
40 местного чрескожного введения.

Для местного применения фармацевтические композиции могут быть изготовлены в виде подходящей мази, содержащей активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или нескольких носителях. Носители для местного введения соединений по настоящему изобретению включают, но не ограничиваются ими, минеральное масло, вазелиновое масло, белый вазелин, пропиленгликоль, полиоксиэтилен, полиоксипропилен, эмульгирующий воск и воду. В соответствии с другим вариантом фармацевтические композиции могут быть изготовлены в подходящей форме лосьона или крема, содержащего активные компоненты, суспендированные или растворенные в одном или нескольких фармацевтически приемлемых носителях. Подходящие носители включают, но не
45 ограничиваются ими, минеральное масло, сорбитанмоностеарат, полисорбат 60, воск из сложных цетиловых эфиров, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду.

Для офтальмологического применения фармацевтические композиции могут быть

изготовлены в форме тончайших суспензий в изотоническом стерильном солевом растворе с отрегулированным рН или, предпочтительно, в форме растворов в изотоническом стерильном солевом растворе с отрегулированным рН с консервантом, таким как хлорид бензалкония, или без него. В соответствии с другим вариантом фармацевтические композиции для офтальмологического применения могут быть изготовлены в виде мази, такой как вазелин.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть также введены путем аэрозольного распыления в нос или путем ингаляции. Такие композиции получают в соответствии с технологией, хорошо известной в области изготовления лекарственных форм, и они могут быть изготовлены в виде растворов в солевом растворе с использованием бензилового спирта или других подходящих консервантов, промоторов абсорбции для улучшения биодоступности, фторуглеродов и/или других традиционных солюбилизующих или диспергирующих веществ.

Кроме соединений по настоящему изобретению в композициях для лечения и предупреждения указанных выше заболеваний и нарушений могут быть также использованы фармацевтически приемлемые производные или пролекарства соединений по настоящему изобретению.

«Фармацевтически приемлемое производное или пролекарство» означает любое фармацевтически приемлемое производное в виде соли, сложного эфира, соли сложного эфира или другого производного соединения по настоящему изобретению, которое при введении реципиенту способно давать, прямо или косвенно, соединение по настоящему изобретению или ингибиторно активный метаболит или его остаток. Особенно подходящими производными или пролекарствами являются те, которые повышают биодоступность соединений по настоящему изобретению при введении их пациенту (например, обеспечивая перорально введенному соединению возможность более легкого всасывания в кровь) или улучшают доставку исходного соединения в биологические пункты (например, головной мозг или лимфатическую систему) относительно других исходных видов соединения.

Фармацевтически приемлемые пролекарства соединений по настоящему изобретению включают, без ограничения, сложные эфиры, аминокислотные сложные эфиры, фосфатные сложные эфиры, соли металлов и сульфонатные сложные эфиры.

Фармацевтически приемлемые соли соединений по настоящему изобретению включают соли, произведенные от фармацевтически приемлемых неорганических и органических кислот и оснований. Примеры подходящих кислотных солей включают ацетат, адипат, альгинат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат, бисульфат, бутират, цитрат, камфорат, камфорсульфонат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептаноат, глицерофосфат, гликолат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидрохлорид, гидробромид, гидроиодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, оксалат, пальмоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, салицилат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, тозилат и ундеканоат. Другие кислоты, например щавелевая, хотя сами и не являются фармацевтически приемлемыми, могут быть использованы для получения солей, полезных в качестве промежуточных соединений для получения соединений по настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей.

Соли, произведенные от подходящих оснований, включают соли щелочных металлов (например, натрия и калия), соли щелочноземельных металлов (например, магния), соли аммония и соли $N^+(C_{1-4} \text{ алкил})_4$. Настоящее изобретение предусматривает также кватернизацию основных азотсодержащих групп соединений по настоящему изобретению. Путем такой кватернизации могут быть получены продукты, растворимые в воде или масле, или диспергируемые продукты.

Количество ингибитора протеинкиназы, которое может быть смешано с носителем для получения разовой лекарственной формы, может изменяться в зависимости от подвергаемого лечению пациента и от конкретного способа введения. Предпочтительно

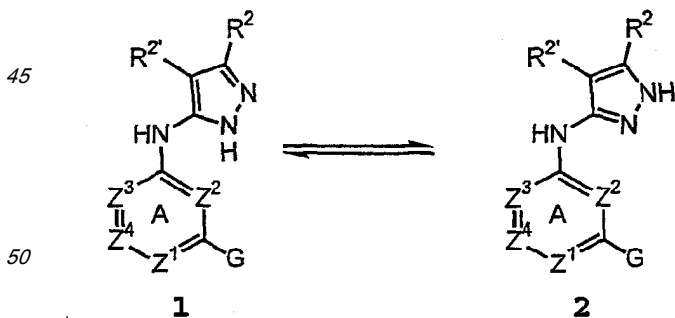
композиции должны быть изготовлены так, чтобы пациенту, принимающему указанные композиции, можно было вводить дозу ингибитора в диапазоне 0,01-100 мг/кг массы тела/сутки.

Следует также понимать, что конкретная доза и схема лечения конкретного пациента будет зависеть от множества факторов, включающих активность конкретного применяемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, режим питания, время введения, скорость выведения, комбинацию лекарств и оценку лечащего врача и тяжесть конкретной болезни, подлежащей лечению. Количество ингибитора будет зависеть также от конкретного соединения в композиции. В зависимости от конкретного опосредованного протеинкиназой состояния, которое нужно лечить или предупреждать, вместе с ингибиторами по настоящему изобретению могут быть введены дополнительные лекарственные средства, которые обычно вводят для лечения или предупреждения данного состояния. Например, при лечении диабета с ингибиторами GSK-3 по настоящему изобретению, предназначенными для лечения диабета, могут быть скомбинированы другие противодиабетические средства. Такие средства включают, но не ограничиваются ими, инсулин или аналоги инсулина в форме для инъекций или для ингаляции, глитазоны, ингибиторы альфа-глюкозидазы, бигуаниды, сенсibiliзаторы инсулина и сульфонилмочевины.

Другие примеры средств, с которыми также могут быть скомбинированы ингибиторы по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, химиотерапевтические средства или другие антипролиферативные средства, такие как адриамицин, дексаметазон, винкристин, циклофосфамид, фторурацил, топотекан, таксол, интерфероны и производные платины; противовоспалительные средства, такие как кортикостероиды, блокаторы TNF, IL-1 RA, азатиоприн, циклофосфамид и сульфасалазин; иммуномоделирующие и иммуносупрессивные средства, такие как циклоспорин, такролимус, рапамицин, мукофенолят мофетил, интерфероны, кортикостероиды, циклофосфамид, азатиоприн и сульфасалазин; нейротрофические факторы, такие как ингибиторы ацетилхолинэстеразы, ингибиторы MAO, интерфероны, противосудорожные средства, блокаторы ионных каналов, рилузол и средства против болезни Паркинсона; средства для лечения сердечно-сосудистого заболевания, такие как бета-блокаторы, ингибиторы АПФ (ACE), диуретики, нитраты, блокаторы кальциевых каналов и статины; средства для лечения болезни печени, такие как кортикостероиды, холестирамин, интерфероны и противовирусные средства; средства для лечения заболевания крови, такие как кортикостероиды, противолейкозные средства и ростовые факторы, и средства для лечения иммунодефицитных нарушений, такие как гаммаглобулин.

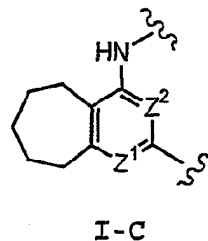
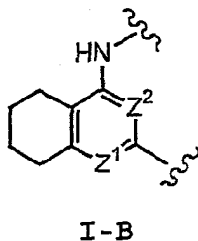
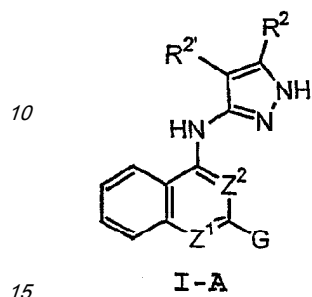
Указанные дополнительные средства могут быть введены отдельно от композиции, содержащей ингибитор протеинкиназы, как часть схемы приема нескольких лекарственных средств. В соответствии с другим вариантом указанные средства могут быть частью разовой лекарственной формы, смешанной с ингибитором протеинкиназы по настоящему изобретению в одной композиции.

Соединения по настоящему изобретению могут существовать в альтернативных таутомерных формах, как у таутомеров 1 и 2, показанных ниже. Если не указано иное, представление одного таутомера подразумевает и включение другого.



R^x и R^y (в положениях Z^3 и Z^4 соответственно) могут быть взяты вместе с образованием

конденсированного кольца, что дает бициклическую кольцевую систему, содержащую кольцо А. Предпочтительные кольца R^x-R^y включают 5-, 6-, 7- или 8-членное ненасыщенное или частично ненасыщенное кольцо, имеющее 0-2 гетероатома причем указанное кольцо R^x-R^y является необязательно замещенным. Ниже показаны примеры систем с кольцом А в соединениях I-A - I-DD, где Z¹ представляет собой азот или C(R⁹) и Z² представляет собой азот или C(H).



20

25

30

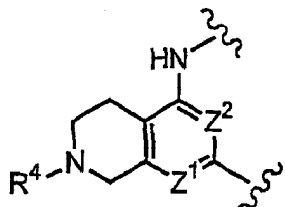
35

40

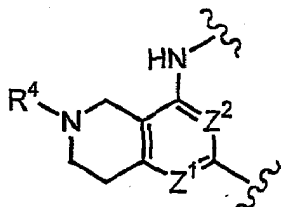
45

50

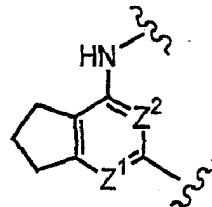
5



I-D

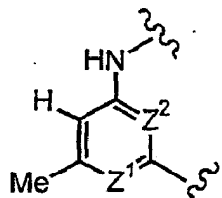


I-E

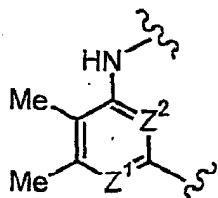


I-F

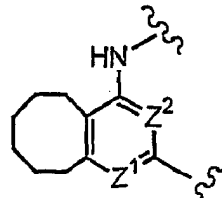
10



I-G

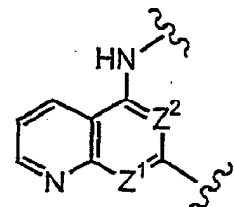


I-H

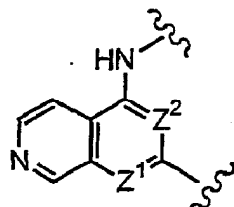


I-I

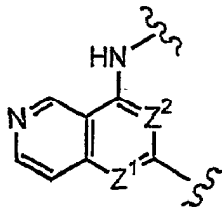
20



I-J

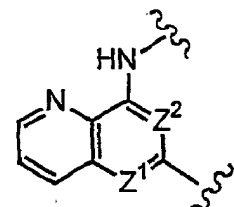


I-K

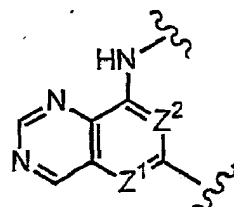


I-L

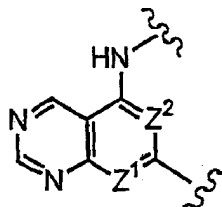
30



I-M

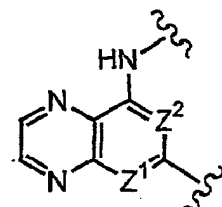


I-N

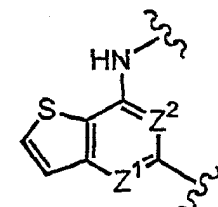


I-O

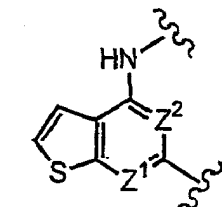
40



I-P

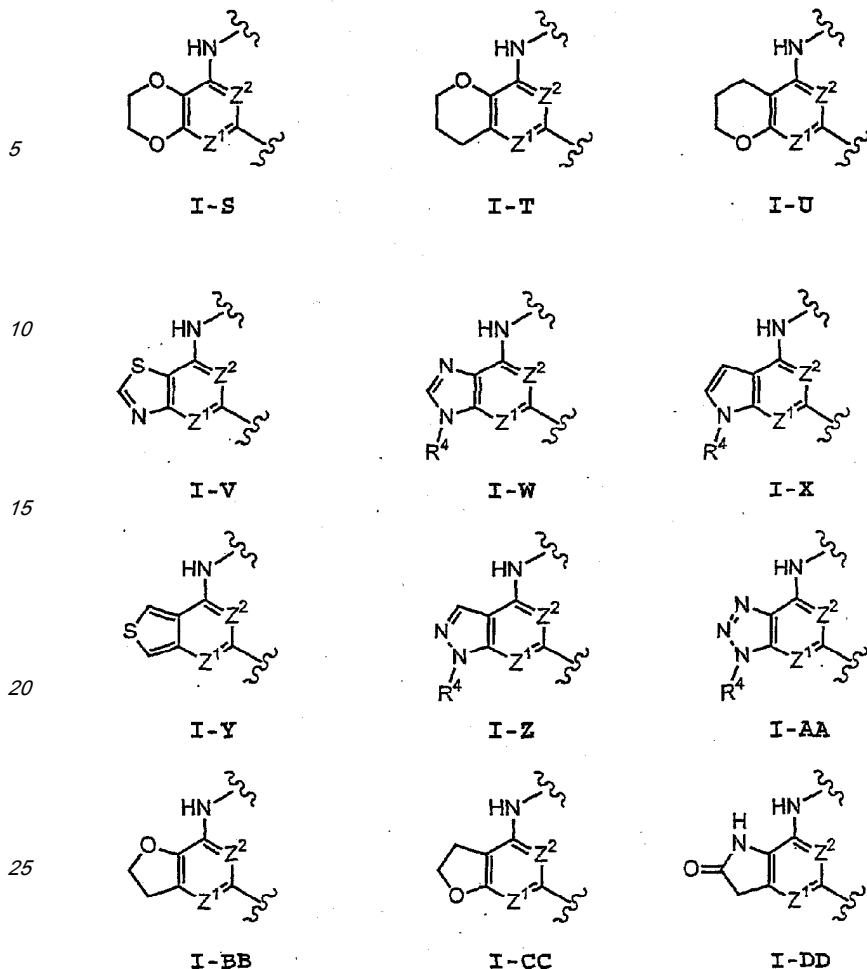


I-Q



I-R

50



30 Предпочтительные бициклические системы с кольцом А включают I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, I-G, I-H, I-I, I-J, I-K, I-L и I-M, более предпочтительно I-A, I-B, I-C, I-F и I-H и наиболее предпочтительно I-A, I-B и I-H.

В моноциклической системе с кольцом А предпочтительные группы R^x , когда они присутствуют, включают водород, алкил- или диалкиламино, ацетамидо или C_{1-4} алифатическую группу, такую, как метил, этил, циклопропил, изопропил или трет-бутил.

35 Предпочтительные группы R^y , когда они присутствуют, включают $T-R^3$, где Т представляет собой связь или метилен, и R^3 представляет собой $-R$, $-N(R^4)_2$ или $-OR$. Примеры предпочтительной группы R^y включают 2-пиридил, 4-пиридил, пиперидинил, метил, этил, циклопропил, изопропил, трет-бутил, алкил- или диалкиламино, ацетамидо, необязательно замещенный фенил, такой как фенил или галогензамещенный фенил, и метоксиметил.

40

В бициклической системе с кольцом А кольцо, образованное взятыми вместе R^x и R^y , может быть замещенным или незамещенным. Подходящие заместители включают $-R$, галоген, $-OR$, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-SO_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$ (необязательно замещенная C_{1-6} алифатическая группа), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$ или $-OC(=O)N(R^4)_2$, где R и R^4 определены выше. Предпочтительные заместители в

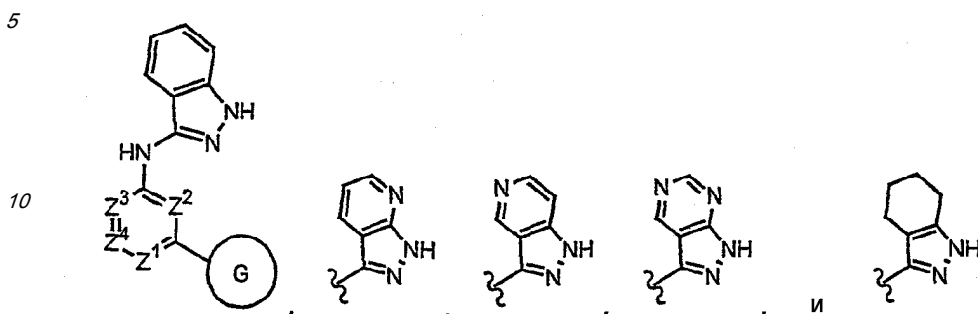
45

кольце R^x-R^y включают галоген, $-R$, $-OR$, $-COR$, $-CO_2R$, $-CON(R^4)_2$, $-CN$ или $-N(R^4)_2$, где R представляет собой водород или необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу.

50

R^2 и $R^{2'}$ могут быть взяты вместе с образованием конденсированного кольца, что дает бициклическую кольцевую систему, содержащую пиразольное кольцо. Предпочтительные конденсированные кольца включают бензо, пиридо, пиримидо и частично ненасыщенное 6-

членное карбоциклическое кольцо, причем указанное конденсированное кольцо является необязательно замещенным. Примеры указанных конденсированных колец представлены в следующих соединениях формулы I, имеющих пиразолсодержащую бициклическую кольцевую систему:



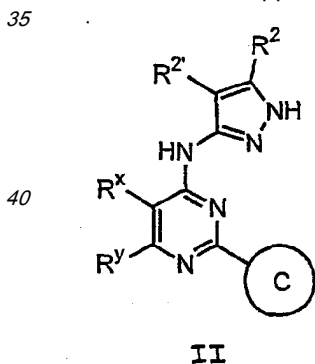
15 Предпочтительные заместители в конденсированном кольце R^2 - $R^{2'}$ включают один или несколько из следующих заместителей: галоген, $-N(R^4)_2$, $-C_{1-3}$ алкил, $-C_{1-3}$ галогеналкил, $-NO_2$, $-O(C_{1-3}$ алкил), $-CO_2(C_{1-3}$ алкил), $-CN$, $-SO_2(C_{1-3}$ алкил), $-SO_2NH_2$, $-OC(O)NH_2$, $-NH_2SO_2(C_{1-3}$ алкил), $-NHC(O)(C_{1-3}$ алкил), $-C(O)NH_2$ и $-CO(C_{1-3}$ алкил), где $(C_{1-3}$ алкил) наиболее предпочтительно представляет собой метил.

20 Когда пиразольная кольцевая система является моноциклической, группы R^2 включают водород, C_{1-4} алифатическую группу, алкоксикарбонил, (не)замещенный фенил, гидроксилалкил, алкоксиалкил, аминокарбонил, моно- или диалкиламинокарбонил, аминокалкил, алкиламиноалкил, диалкиламиноалкил, фениламинокарбонил и (N-гетероцикл)карбонил. Примеры таких предпочтительных заместителей R^2 включают

25 метил, циклопропил, этил, изопропил, пропил, трет-бутил, циклопентил, фенил, CO_2H , CO_2CH_3 , CH_2OH , CH_2OCH_3 , $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $CH_2CH_2CH_2OCH_2Ph$, $CH_2CH_2CH_2NH_2$, $CH_2CH_2CH_2NHCOOC(CH_3)_3$, $CONHCH(CH_3)_2$, $CONHCH_2CH=CH_2$, $CONHCH_2CH_2OCH_3$, $CONHCH_2Ph$, $CONH$ (циклогексил), $CON(Et)_2$, $CON(CH_3)CH_2Ph$, $CONH(n-C_3H_7)$, $CON(Et)CH_2CH_2CH_3$, $CONHCH_2CH(CH_3)_2$, $CON(n-C_3H_7)_2$, CO (3-

30 метоксиметилпирролидин-1-ил), $CONH$ (3-толил), $CONH$ (4-толил), $CONHCH_3$, CO (морфолин-1-ил), CO (4-метилпиперазин-1-ил), $CONHCH_2CH_2OH$, $CONH_2$ и CO (пиперидин-1-ил). Предпочтительным R^2 является водород.

Вариант, который особенно полезен для лечения GSK-3-опосредованных заболеваний, относится к соединениям формулы II:



или их фармацевтически приемлемым производным или пролекарствам, где: кольцо С выбрано из фенильного, пиридинового, пиримидинового, пиридазинового, пиазининового или 1,2,4-триазинового кольца, причем указанное кольцо С имеет один или два заместителя в орто-положении, выбранных из $-R^1$, любое замещаемое неорто-положение в кольце С независимо замещено радикалом $-R^5$, и два соседних заместителя в кольце С необязательно объединены вместе с их промежуточными атомами с образованием конденсированного ненасыщенного или частично ненасыщенного 5-6-членного кольца, имеющего 0-3 гетероатома, выбранных из кислорода, серы или

50

азота, причем указанное конденсированное кольцо является необязательно замещенным галогеном, оксогруппой или радикалом $-R^8$;

R^1 выбран из галогена, $-CN$, $-NO_2$, $T-V-R^6$, фенила, 5-6-членного гетероарильного кольца, 5-6-членного гетероарильного кольца, 5-6-членного гетероциклического кольца или C_{1-6} алифатической группы, причем указанные фенильное, гетероарильное и гетероциклическое кольца являются необязательно замещенными каждая группами в количестве до трех, выбранными из галогена, оксо или $-R^8$, указанная C_{1-6} алифатическая группа является необязательно замещенной галогеном, циано, нитро или кислородом, или R^1 и соседний заместитель, объединенные вместе с их промежуточными атомами, образуют указанное кольцо, конденсированное с кольцом C;

R^x и R^y независимо выбраны из $T-R^3$, или R^x и R^y объединены вместе с их промежуточными атомами с образованием конденсированного ненасыщенного или частично ненасыщенного 5-8-членного кольца, имеющего 0-3 кольцевых гетероатома, выбранных из кислорода, серы или азота, где любой замещаемый атом углерода в указанном конденсированном кольце, образованном радикалами R^x и R^y , замещен оксогруппой или $T-R^3$ и любой замещаемый атом азота в указанном кольце, образованном радикалами R^x и R^y , замещен радикалом R^4 ;

T представляет собой связь или C_{1-4} алкилиденовую цепь;

R^2 и $R^{2'}$ независимо выбраны из $-R$, $-T-W-R^6$, или R^2 и $R^{2'}$ объединены вместе с их промежуточными атомами с образованием конденсированного 5-8-членного ненасыщенного или частично ненасыщенного кольца, имеющего 0-3 кольцевых гетероатома, выбранных из азота, кислорода или серы, где любой замещаемый атом углерода в указанном конденсированном кольце, образованном радикалами R^2 и $R^{2'}$, замещен галогеном, оксогруппой, $-CN$, NO_2 , $-R^7$ или $V-R^6$, и любой замещаемый атом азота в указанном кольце, образованном радикалами R^2 и $R^{2'}$, замещен радикалом R^4 ; R^3 выбран из $-R$, галогена, $-OR$, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$,

$-COCH_2COR$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^7)_2$,

$-SO_2N(R^7)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^7)COR$, $-N(R^7)CO_2$ (необязательно замещенная C_{1-6}

алифатическая группа), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$,

$-C=N-OR$, $-N(R^7)CON(R^7)_2$, $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$, $-N(R^4)SO_2R$ или

$-OC(=O)N(R^7)_2$;

каждый R независимо выбран из водорода или необязательно замещенной группы, выбранной из C_{1-6} алифатической группы, C_{6-10} арила, гетероарильного кольца, имеющего 5-10 кольцевых атомов, или гетероциклического кольца, имеющего 5-10 кольцевых атомов;

каждый R^4 независимо выбран из $-R^7$, $-COR^7$, $-CO_2$ (необязательно замещенная C_{1-6} алифатическая группа), $-CON(R^7)_2$ или $-SO_2R^7$ или два радикала R^4 у одного и того же атома азота, взятые вместе друг с другом, образуют 5-8-членное гетероциклическое или гетероарильное кольцо;

каждый R^5 независимо выбран из $-R$, галогена, $-OR$, $-C(=O)R$,

$-CO_2R$, $-COCOR$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-SO_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$,

$-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$ (необязательно замещенная C_{1-6}

алифатическая группа), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$,

$-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$ или

$-OC(=O)N(R^4)_2$, или R^5 и соседний заместитель, взятые вместе с их промежуточными атомами, образуют указанное кольцо, конденсированное с кольцом C;

V представляет собой $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-N(R^6)SO_2-$,

$-SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-N(R^6)CO-$, $-N(R^6)C(O)O-$,

$-N(R^6)CON(R^6)-$, $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)N(R^6)-$, $-C(O)N(R^6)-$,

$-OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$,

$-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$,

$-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$

, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ или $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$;

W представляет собой $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{O}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{S}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}-$,

$-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{CO}-$, $-\text{CO}_2-$,

$-\text{C}(\text{R}^6)\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{R}^6)\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CO}-$,

5 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{NN}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$

, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$ или $-\text{CON}(\text{R}^6)-$;

каждый R^6 независимо выбран из водорода или необязательно замещенной C_{1-4} алифатической группы, или две группы R^6 у одного и того же атома азота объединены вместе с атомом азота с образованием 5-6-членного гетероциклического или гетероарильного кольца;

каждый R^7 независимо выбран из водорода или необязательно замещенной C_{1-6} алифатической группы, или два R^7 у одного и того же атома азота объединены вместе с атомом азота с образованием 5-8-членного гетероциклического или гетероарильного кольца; и

каждый R^8 независимо выбран из необязательно замещенной C_{1-4} алифатической группы, $-\text{OR}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{COR}^6$, $-\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^6)_2$,

$-\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CON}(\text{R}^6)_2$ или $-\text{CO}_2\text{R}^6$.

Когда группы R^x и R^y в формуле II, взятые вместе с образованием конденсированного кольца, предпочтительные кольца R^x-R^y включают 5-, 6-, 7- или 8-членное ненасыщенное или частично ненасыщенное кольцо, имеющее 0-2 гетероатома, причем указанное кольцо R^x-R^y является необязательно замещенным. Это дает бициклическую кольцевую систему, содержащую пиримидиновое кольцо. Примерами предпочтительных пиримидиновых кольцевых систем формулы II являются моно- или бициклические системы, показанные ниже.

30

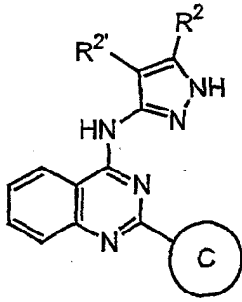
35

40

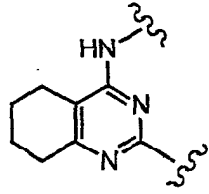
45

50

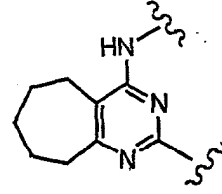
5



II-A

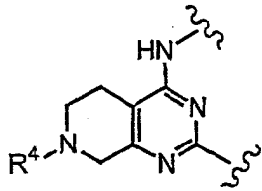


II-B

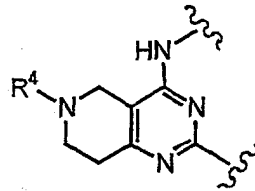


II-C

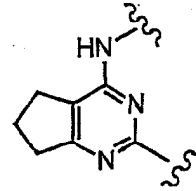
10



II-D



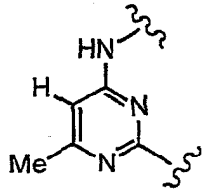
II-E



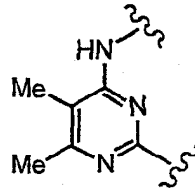
II-F

15

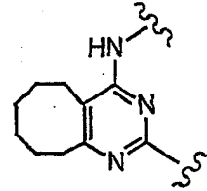
20



II-G



II-H



II-I

25

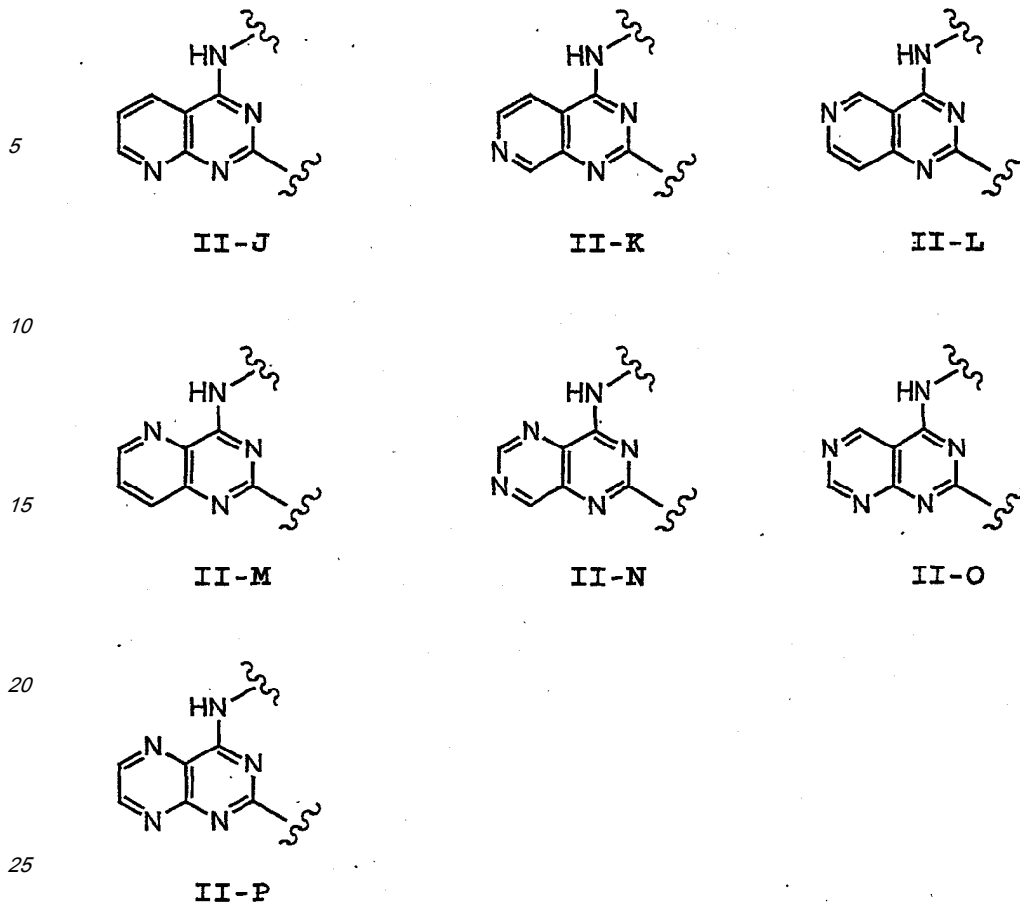
30

35

40

45

50



Более предпочтительные пиримидиновые кольцевые системы формулы II включают II-A, II-B, II-C, II-F и II-H, наиболее предпочтительно II-A, II-B и II-H.

В моноциклической пиримидиновой кольцевой системе формулы II предпочтительные группы R^x включают водород, алкил- или диалкиламино, ацетамино или C_{1-4} алифатическую группу, такую, как метил, этил, циклопропил, изопропил или трет-бутил. Предпочтительные группы R^y включают $T-R^3$, где T представляет собой связь или метилен, и R^3 представляет собой -R,

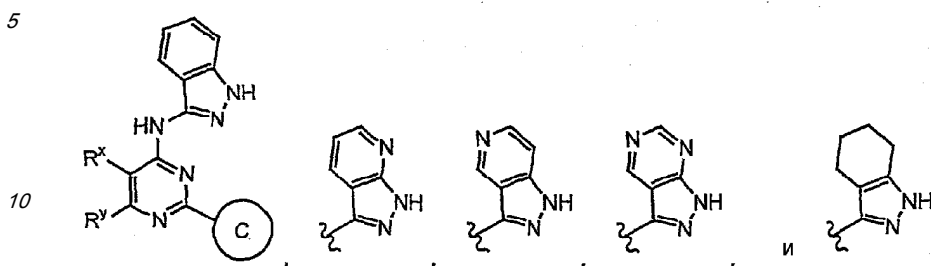
- $N(R^4)_2$ или -OR. Когда R^3 представляет собой -R или -OR, предпочтительный R представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила или 5-6 членного гетероарильного или гетероциклического кольца. Примеры предпочтительной группы R^y включают 2-пиридил, 4-пиридил, пиперидинил, метил, этил, циклопропил, изопропил, трет-бутил, алкил- или диалкиламино, ацетамино, необязательно замещенный фенил, такой как фенил или галогензамещенный фенил, и метоксиметил.

В бициклической пиримидиновой кольцевой системе формулы II кольцо, образованное взятыми вместе R^x и R^y , может быть замещенным или незамещенным. Подходящие заместители включают -R, галоген, -OR, -C(=O)R, - CO_2R , -COCOR, - NO_2 , -CN, -S(O)R, - SO_2R ,

-SR, - $N(R^4)_2$, - $CON(R^4)_2$, - $SO_2N(R^4)_2$, -OC(=O)R, - $N(R^4)COR$, - $N(R^4)CO_2$ (необязательно замещенная C_{1-6} алифатическая группа), - $N(R^4)N(R^4)_2$, - $C=NN(R^4)_2$, - $C=N-OR$, - $N(R^4)CON(R^4)_2$, - $N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, - $N(R^4)SO_2R$ или -OC(=O) $N(R^4)_2$, где R и R^4 - такие как определенные выше. Предпочтительные заместители в кольце R^x-R^y включают галоген, -R, -OR, -COR, - CO_2R , - $CON(R^4)_2$, -CN или - $N(R^4)_2$, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу.

Группы R^2 и R^2 формулы II могут быть взяты вместе с образованием конденсированного кольца, что дает бициклическую кольцевую систему, содержащую пиразольное кольцо.

Предпочтительные конденсированные кольца включают бензо, пиридо, пиримидо и частично ненасыщенное 6-членное карбоциклическое кольцо. Примеры указанных конденсированных колец представлены в следующих соединениях формулы II, имеющих пиразолсодержащую бициклическую кольцевую систему:



Предпочтительные заместители в конденсированном кольце R^2 - R^2' формулы II включают один или несколько из следующих заместителей:

15 галоген, $-N(R^4)_2$, $-C_{1-4}$ алкил, $-C_{1-4}$ галогеналкил, $-NO_2$, $-O(C_{1-4}$ алкил), $-CO_2(C_{1-4}$ алкил), $-CN$, $-SO_2(C_{1-4}$ алкил), $-SO_2NH_2$, $-OC(O)NH_2$, $-NH_2SO_2(C_{1-4}$ алкил), $-NHC(O)(C_{1-4}$ алкил), $-C(O)NH_2$ и $-CO(C_{1-4}$ алкил), где $(C_{1-4}$ алкил) представляет собой неразветвленную, разветвленную или циклическую алкильную группу. Предпочтительно C_{1-4} алкильная группа представляет собой метил.

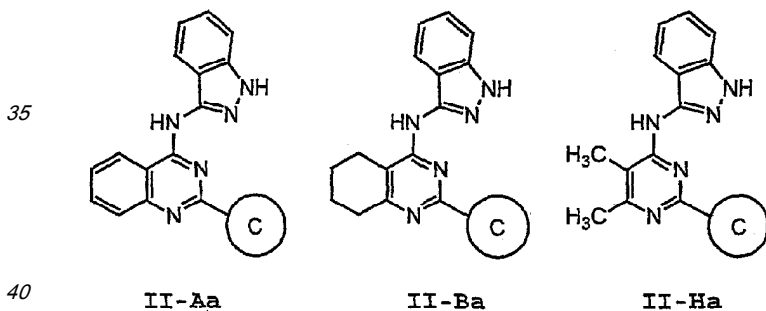
20

Когда пиразольная кольцевая система формулы II является моноциклической, предпочтительные группы R^2 включают водород, замещенную или незамещенную группу, выбранную из арильной, гетероарильной или C_{1-6} алифатической группы. Примеры таких предпочтительных групп R^2 включают метил, трет-бутил, $-CH_2OCH_3$, циклопропил, фуранил, тиенил и фенил. Предпочтительной группой R^2 является водород.

25

Более предпочтительными кольцевыми системами формулы II являются приведенные ниже системы, которые могут быть замещенными так, как описано выше, где R^2 и R^2' , взятые вместе с пиразольным кольцом, образуют индазольное кольцо, и R^x и R^y представляют каждый метил, или R^x и R^y , взятые вместе с пиримидиновым кольцом, образуют хиназолиновое или тетрагидрохиназолиновое кольцо:

30



Особенно предпочтительными являются те соединения формулы II-Aa, II-Ba или II-Ha, в которых кольцо С представляет собой фенильное кольцо и R^1 представляет собой галоген, метил или трифторметил.

45 Предпочтительными группами для кольца С в формуле II являются фенил и пиридинил. Когда два соседних заместителя в кольце С взяты вместе друг с другом с образованием конденсированного кольца, кольцо С представляет собой бициклическую кольцевую систему. Предпочтительные конденсированные кольца включают бензольное или пиридиновое кольцо. Такие кольца предпочтительно конденсированы в орто- и мета-положениях кольца С. Примеры предпочтительных бициклических систем для кольца С

50

включают нафтил, хинолинил и изохинолинил.

Важной особенностью соединений формулы II является орто-заместитель R^1 в кольце С. Орто-положение в кольце С или кольце D определяется относительно положения, где

присоединено кольцо А. Предпочтительные группы включают галоген, необязательно замещенную C₁₋₆ алифатическую группу, фенил, -COR⁶, -OR⁶, -CN, -SO₂R⁶, -SO₂NH₂, -N(R⁶)₂, -CO₂R⁶, -CONH₂, -NHCOR⁶, -OC(O)NH₂ или -NHSO₂R⁶. Когда R¹ представляет собой необязательно замещенную

5 C₁₋₆ алифатическую группу, наиболее предпочтительными необязательными заместителями являются галогены. Примеры предпочтительных групп R¹ включают -CF₃, -Cl, -F, -CN, COCH₃, -OCH₃, -OH, -CH₂CH₃, -OCH₂CH₃, -CH₃, -CF₂CH₃, циклогексил, трет-бутил, изопропил,

10 циклопропил, -C≡, -C≡CH₃, -SO₂CH₃, -SO₂NH₂, -N(CH₃)₂, -CO₂CH₃, -CONH₂, -NHCOCH₃, -OC(O)NH₂, -NHSO₂CH₃ и -OCF₃.

В кольце С формулы II предпочтительные заместители R⁵, когда они присутствуют, включают галоген, -CN, -NO₂, -N(R⁴)₂, необязательно замещенную C₁₋₆ алифатическую 15 группу, -OR, -C(O)R, -CO₂R, -CONH(R⁴), -N(R⁴)COR, -SO₂N(R⁴)₂ и -N(R⁴)SO₂R. Более предпочтительные заместители R⁵ включают -Cl, -F, -CN, -CF₃, -NH₂, NH(C₁₋₄ алифатическую группу), -N(C₁₋₄ алифатическую группу)₂, -O(C₁₋₄ алифатическую группу), C₁₋₄ алифатическую группу и -CO₂(C₁₋₄ алифатическую группу). Примеры таких предпочтительных заместителей включают -Cl, -F, -CN, -CF₃, -NH₂, -NHMe, -NMe₂, -OEt, 20 метил, этил, циклопропил, изопропил, трет-бутил и -CO₂Et.

Предпочтительные соединения формулы II имеют один или несколько, а более предпочтительно все признаки, выбранные из группы, состоящей из:

(а) кольцо С представляет собой фенильное или пиридинильное кольцо, необязательно замещенное группой -R⁵, причем когда кольцо С и два соседних заместителя в нем 25 образуют бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система выбрана из нафтильного, хинолинильного или изохинолинильного кольца;

(b) R^x представляет собой водород или C₁₋₄ алифатическую группу и R^y представляет собой T-R³, или R^x и R^y взяты вместе с их промежуточными атомами с образованием 30 необязательно замещенного 5-7-членного ненасыщенного или частично ненасыщенного кольца, имеющего 0-2 кольцевых атома азота;

(с) R¹ представляет собой галоген, необязательно замещенную C₁₋₆ алифатическую группу, фенил, -COR⁶, -OR⁶, -CN, -SO₂R⁶, -SO₂NH₂, -N(R⁶)₂, -CO₂R⁶, -CONH₂, -NHCOR⁶, -OC(O)NH₂ 35 или -NHSO₂R⁶; и

(d) R² представляет собой водород и R² представляет собой водород или замещенную или незамещенную группу, выбранную из арильной, гетероарильной или C₁₋₆ алифатической группы, или R² и R^{2'} взяты вместе с их промежуточными атомами с образованием замещенного или незамещенного бензольного, пиридинового, 40 пиримидинового или частично ненасыщенного 6-членного карбоциклического кольца.

Более предпочтительные соединения формулы II имеют один или несколько, а более предпочтительно все признаки, выбранные из группы, состоящей из:

(а) кольцо С представляет собой фенильное или пиридинильное кольцо, необязательно замещенное группой -R⁵, причем когда кольцо С и два соседних заместителя в нем 45 образуют бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система представляет собой нафтильное кольцо;

(b) R^x представляет собой водород или метил и R^y представляет собой -R, N(R⁴)₂ или -OR, или R^x и R^y взяты вместе с их промежуточными атомами с образованием 5-7-членного ненасыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца, 50 необязательно замещенного группой -R, галогеном, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂,

-CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂ (необязательно замещенная C₁₋₆ алифатическая группа),

$-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$,
 $-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$ или
 $-OC(=O)N(R^4)_2$;

5 (с) R^1 представляет собой галоген, C_{1-6} галогеналифатическую группу, C_{1-6} алифатическую группу, фенил или $-CN$;

(d) R^2 представляет собой водород и R^2 представляет собой водород или замещенную или незамещенную группу, выбранную из арильной или C_{1-6} алифатической группы, или R^2 и $R^{2'}$ взяты вместе с их промежуточными атомами с образованием замещенного или незамещенного бензольного, пиридинового, пиримидинового или частично ненасыщенного 6-членного карбоциклического кольца; и

(е) каждый R^5 независимо выбран из галогена, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, необязательно замещенной C_{1-6} алифатической группы, $-OR$, $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)_2$, $-N(R^4)COR$, $-SO_2N(R^4)_2$ или $-N(R^4)SO_2R$.

15 Еще более предпочтительные соединения формулы II имеют один или несколько, а более предпочтительно все признаки, выбранные из группы, состоящей из:

(а) кольцо С представляет собой фенильное кольцо, необязательно замещенное группой $-R^5$;

(b) R^x представляет собой водород или метил, и R^y представляет собой метил, метоксиметил, этил, циклопропил, изопропил, трет-бутил, алкил- или необязательно замещенную группу, выбранную из 2-пиридила, 4-пиридила, пиперидинила или фенила, или R^x и R^y взяты вместе с их промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного бензольного кольца или частично ненасыщенного 6-членного карбоциклического кольца;

25 (с) R^1 представляет собой галоген, C_{1-4} алифатическую группу, необязательно замещенную галогеном, или $-CN$;

(d) R^2 и $R^{2'}$ взяты вместе с их промежуточными атомами с образованием бензольного, пиридинового, пиримидинового или частично ненасыщенного 6-членного карбоциклического кольца, необязательно замещенного галогеном, $-N(R^4)_2$, $-C_{1-4}$ алкилом, $-C_{1-4}$ галогеналкилом, $-NO_2$, $-O(C_{1-4}$ алкилом), $-CO_2(C_{1-4}$ алкилом), $-CN$, $-SO_2(C_{1-4}$ алкилом), $-SO_2NH_2$, $-OC(O)NH_2$, $-NH_2SO_2(C_{1-4}$ алкилом), $-NHC(O)(C_{1-4}$ алкилом), $-C(O)NH_2$ или $-CO(C_{1-4}$ алкилом), где $(C_{1-4}$ алкил) представляет собой неразветвленную, разветвленную или циклическую алкильную группу; и

(е) каждый R^5 независимо выбран из $-Cl$, $-F$, $-CN$, $-CF_3$, $-NH_2$, $NH(C_{1-4}$ алифатической группы), $-N(C_{1-4}$ алифатической группы) $_2$, $-O(C_{1-4}$ алифатической группы), C_{1-4} алифатической группы и $-CO_2(C_{1-4}$ алифатической группы).

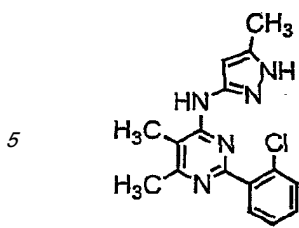
Представительные соединения формулы II показаны ниже в таблице 1.

Таблица 1

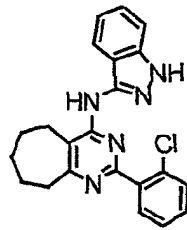
40

45

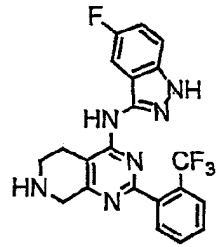
50



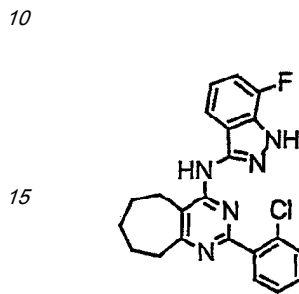
II-1



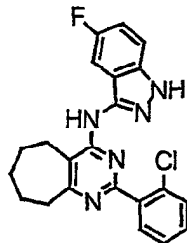
II-2



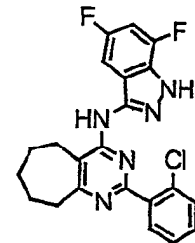
II-3



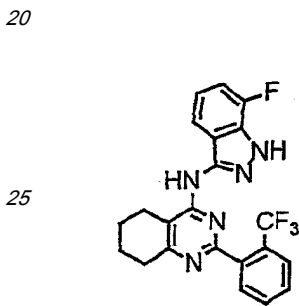
II-4



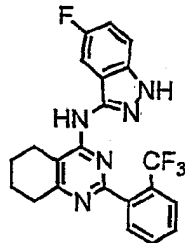
II-5



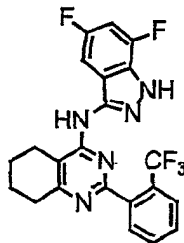
II-6



25



30



35

40

45

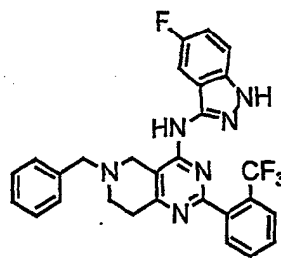
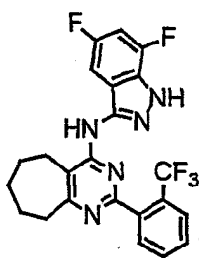
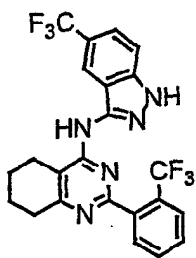
50

II-7

II-8

II-9

5

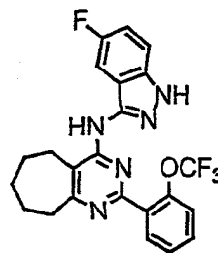
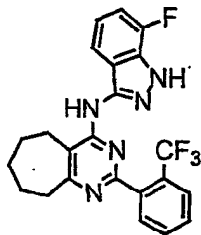
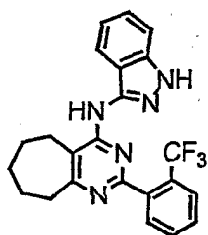


II-10

II-11

II-12

15

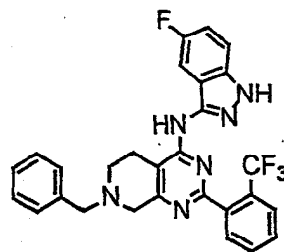
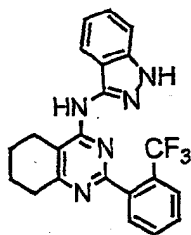
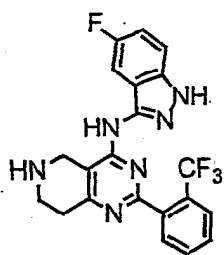


II-13

II-14

II-15

25

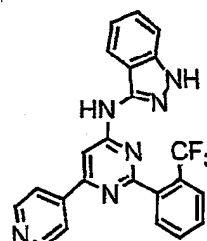
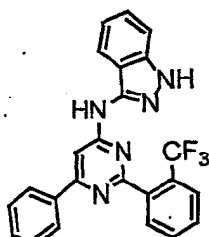
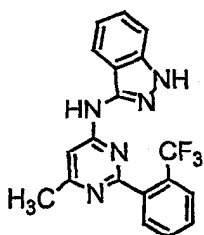


II-16

II-17

II-18

35



II-19

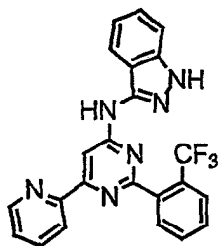
II-20

II-21

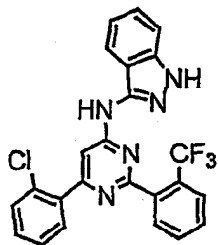
45

50

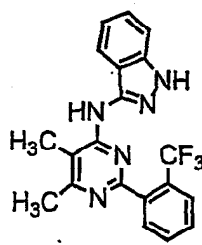
5



II-22

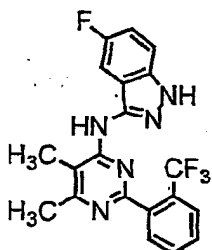


II-23

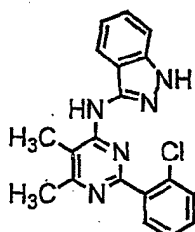


II-24

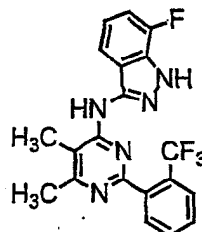
10



II-25

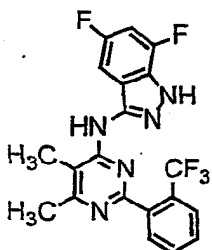


II-26

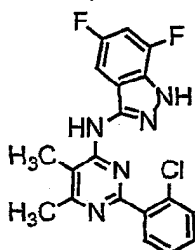


II-27

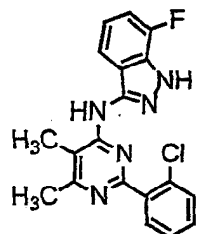
20



II-28

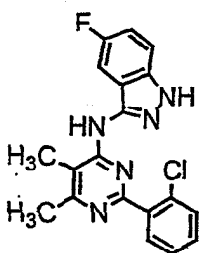


II-29

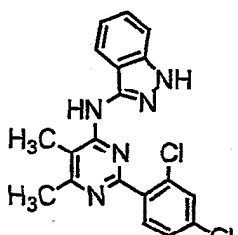


II-30

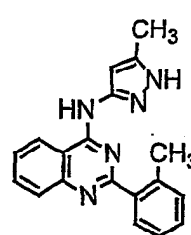
30



II-31

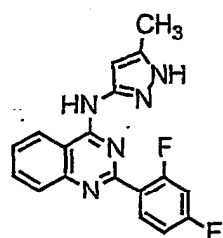


II-32

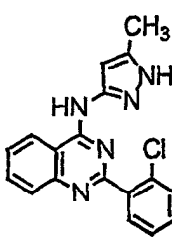
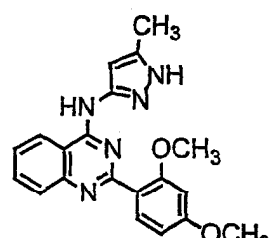


II-33

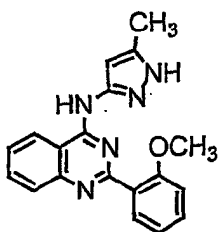
40



50

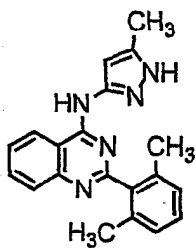


II-34



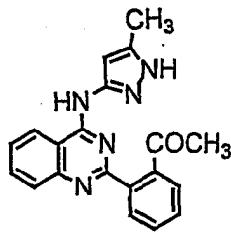
II-37

II-35



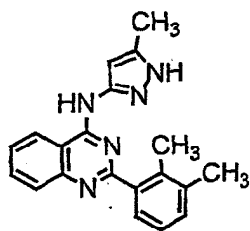
II-38

II-36

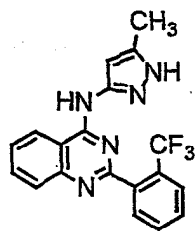


II-39

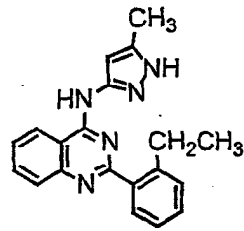
15



II-40

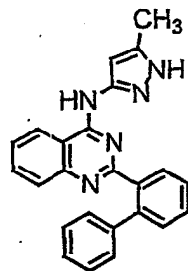


II-41

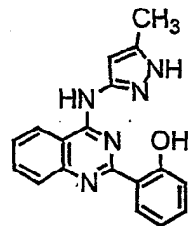


II-42

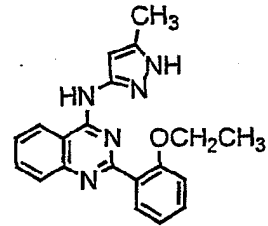
25



II-43

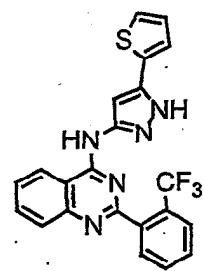


II-44

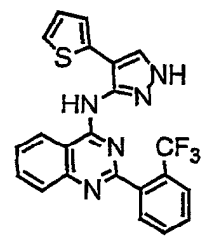


II-45

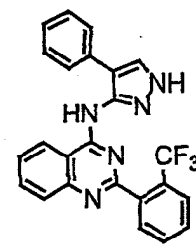
35



II-46



II-47

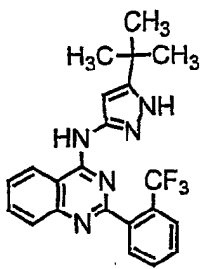


II-48

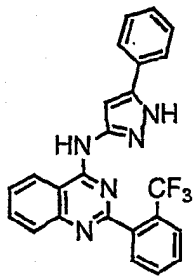
45

50

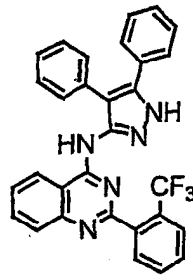
5



II-49

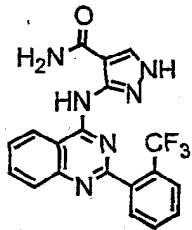


II-50

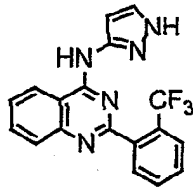


II-51

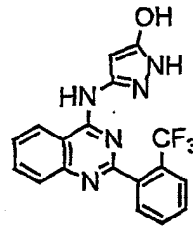
10



II-52



II-53

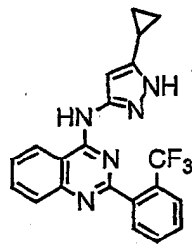


II-54

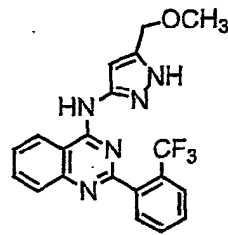
15

20

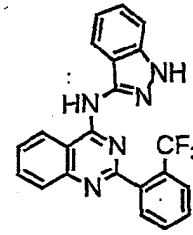
25



II-55



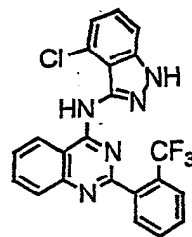
II-56



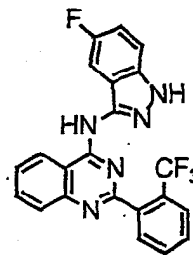
II-57

30

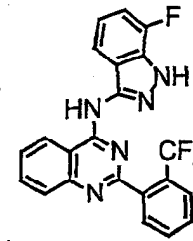
35



II-58



II-59

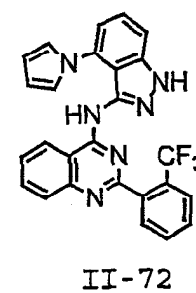
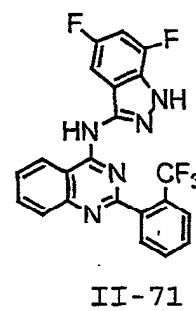
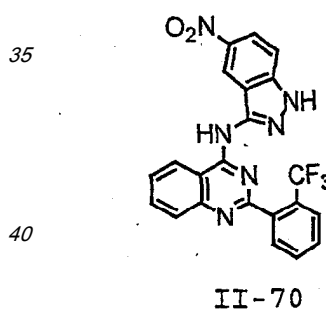
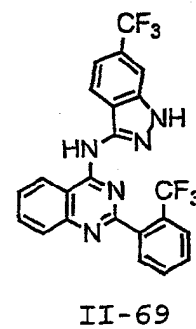
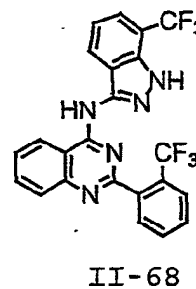
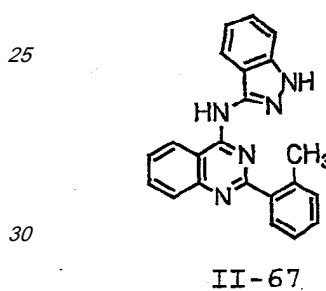
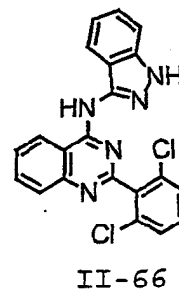
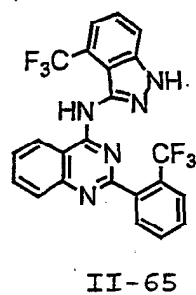
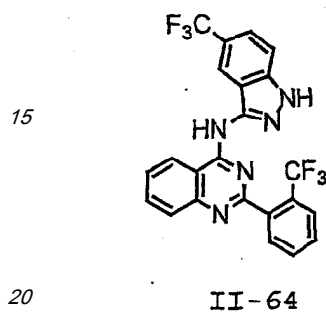
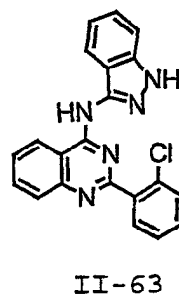
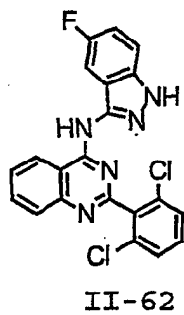
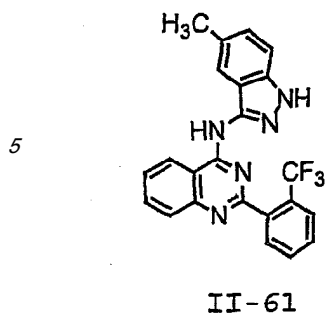


II-60

40

45

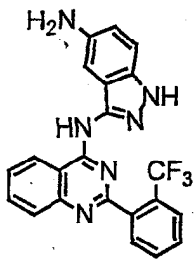
50



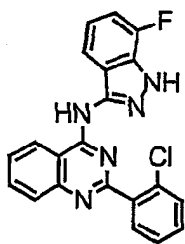
45

50

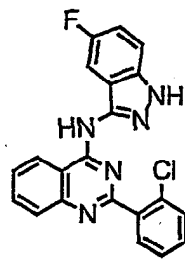
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50



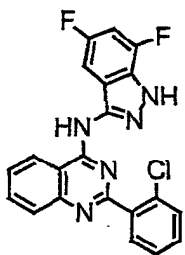
II-73



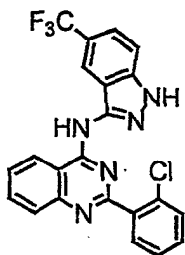
II-74



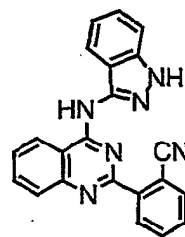
II-75



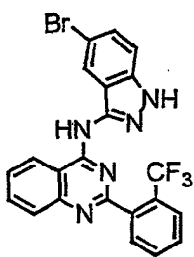
II-76



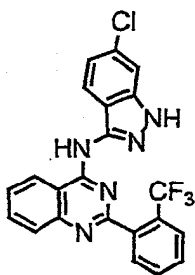
II-77



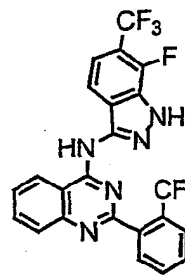
II-78



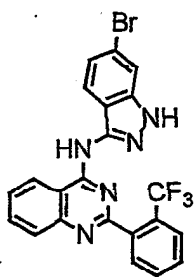
II-79



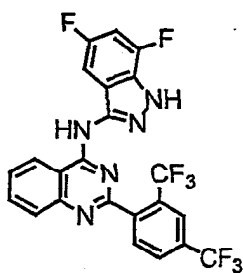
II-80



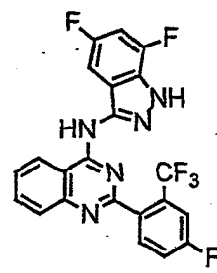
II-81



II-82

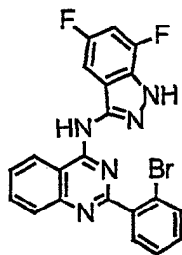


II-83

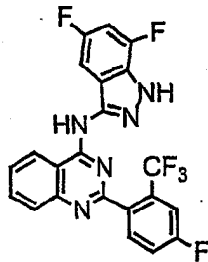


II-84

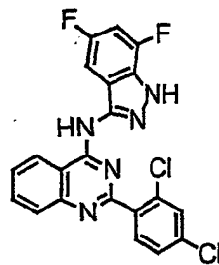
5



II-85

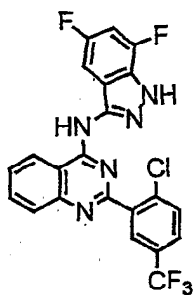


II-86

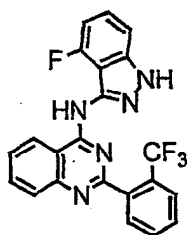


II-87

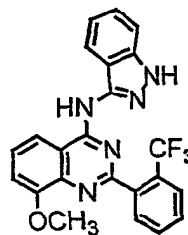
10



II-88



II-89



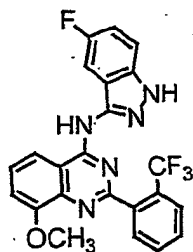
II-90

15

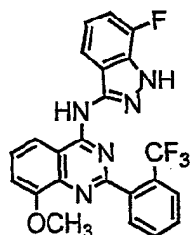
20

25

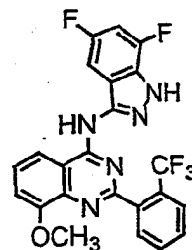
30



II-91



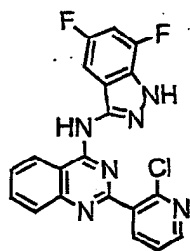
II-92



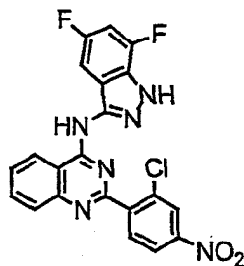
II-93

35

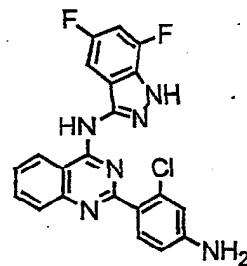
40



II-94



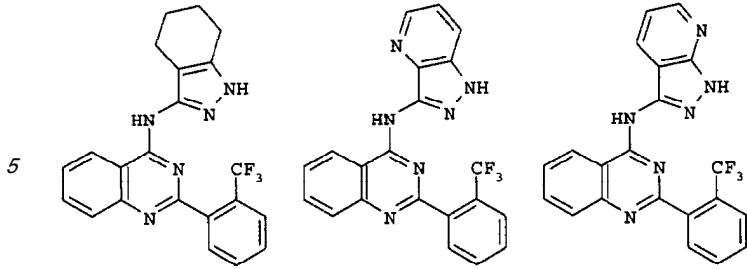
II-95



II-96

45

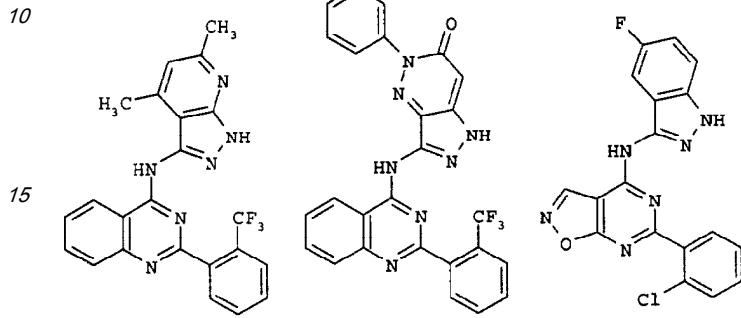
50



II-97

II-98

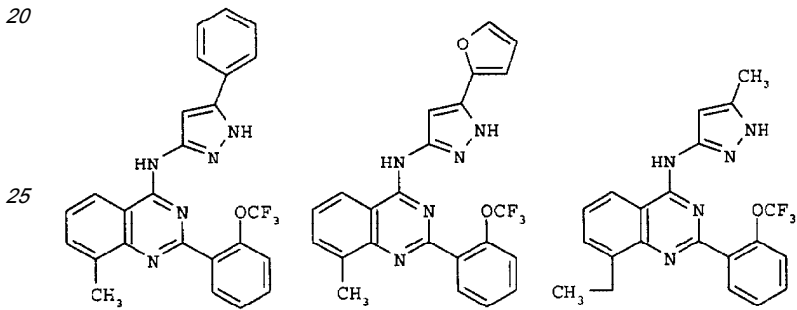
II-99



II-100

II-101

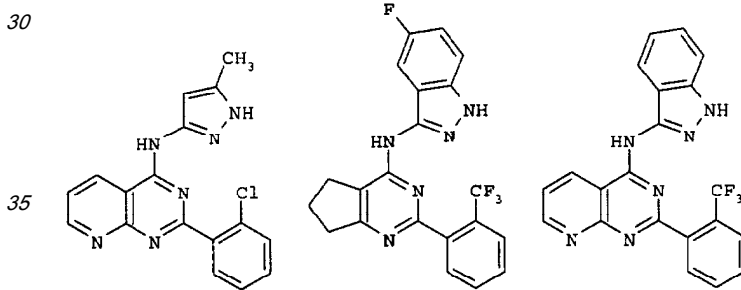
II-102



II-103

II-104

II-104



II-105

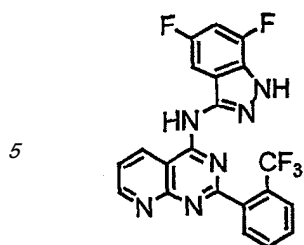
II-107

II-108

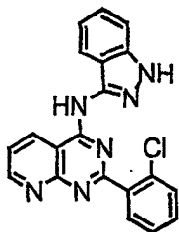
40

45

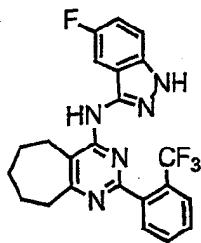
50



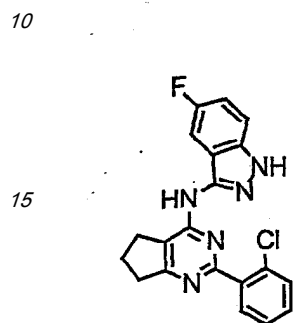
II-109



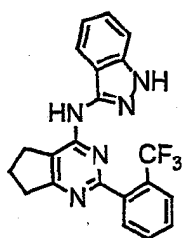
II-110



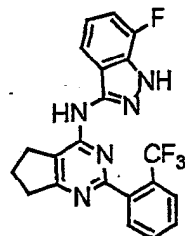
II-111



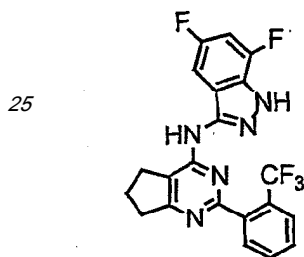
II-112



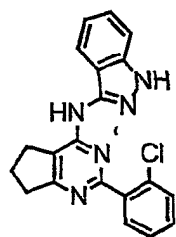
II-113



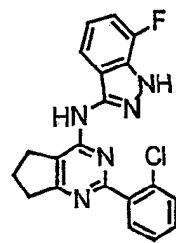
II-114



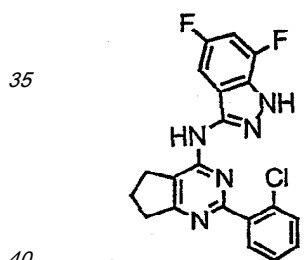
II-115



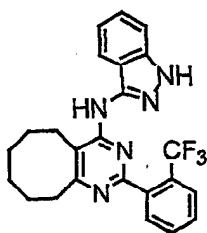
II-116



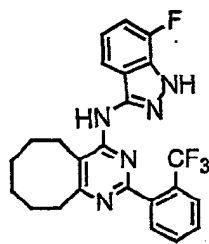
II-117



II-118



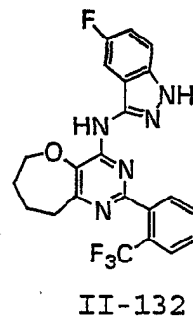
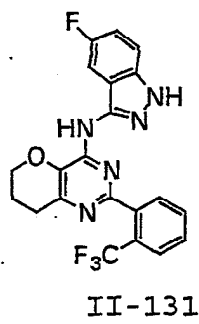
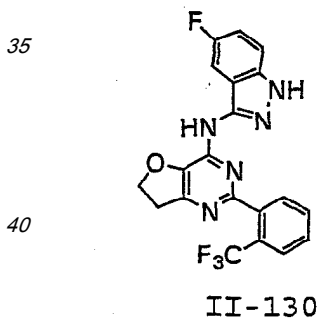
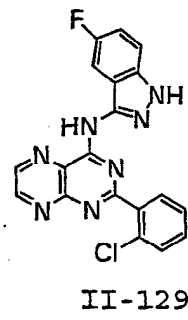
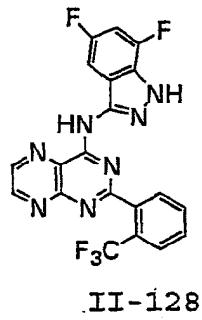
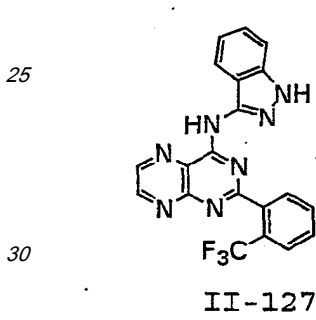
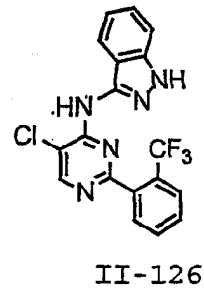
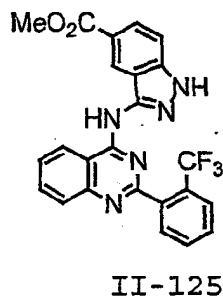
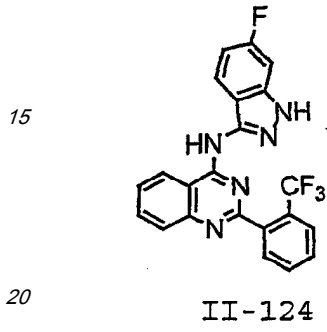
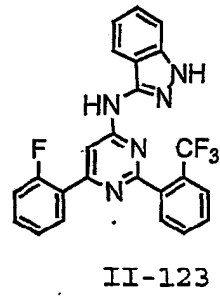
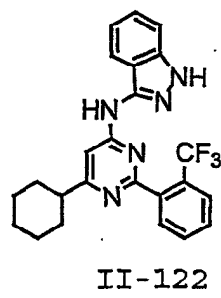
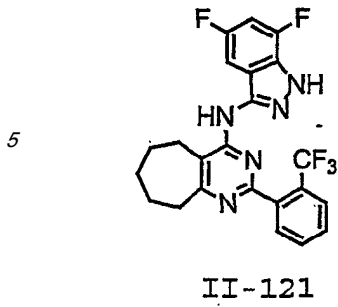
II-119



II-120

45

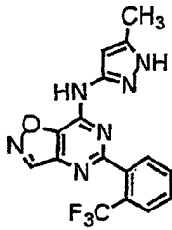
50



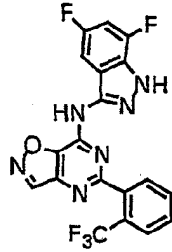
45

50

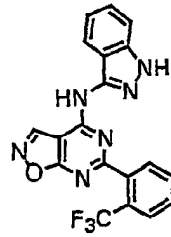
5



II-133

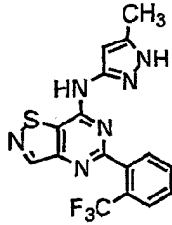


II-134

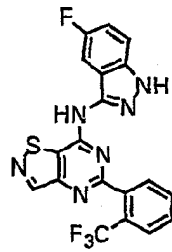


II-135

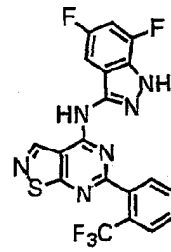
10



II-136



II-137

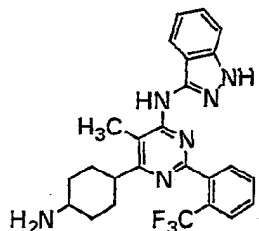


II-138

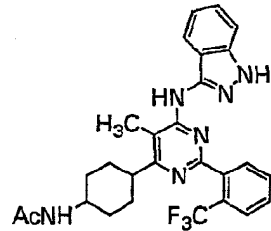
20

25

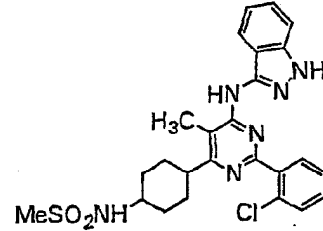
30



II-139



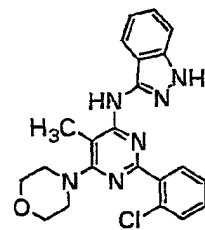
II-140



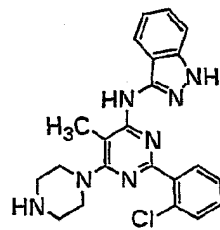
II-141

35

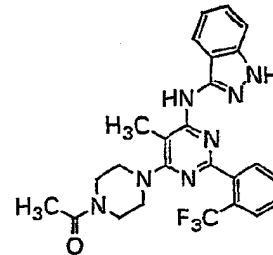
40



II-142



II-143

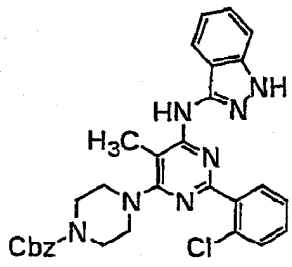


II-144

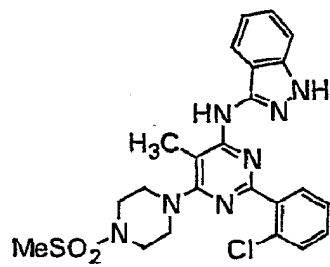
45

50

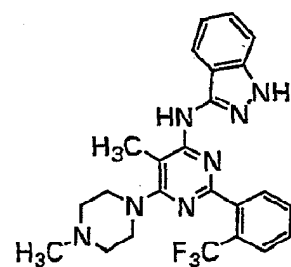
5



II-145



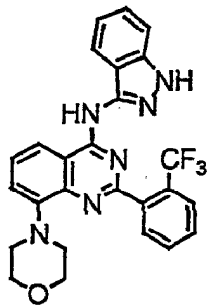
II-146



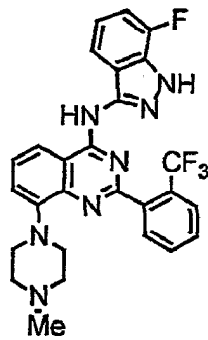
II-147

10

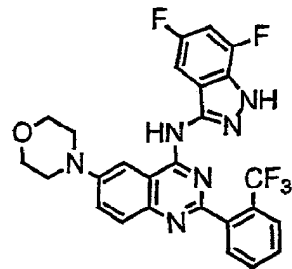
15



II-148



II-149

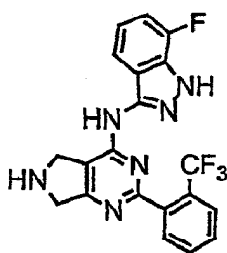


II-150

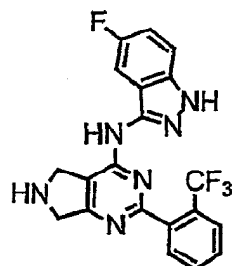
20

25

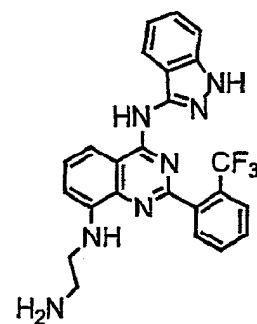
30



II-151



II-152



II-153

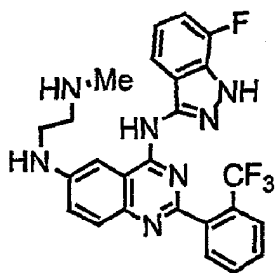
35

40

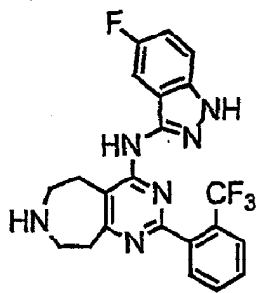
45

50

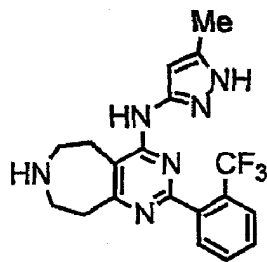
5



II-154

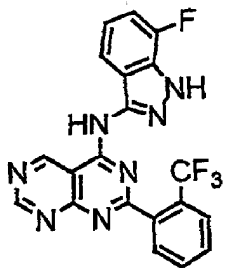


II-155

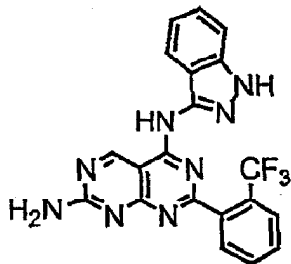


II-156

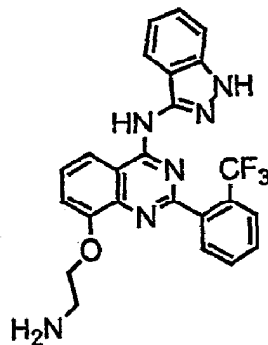
10



II-157



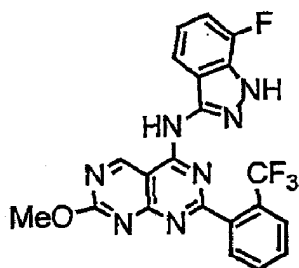
II-158



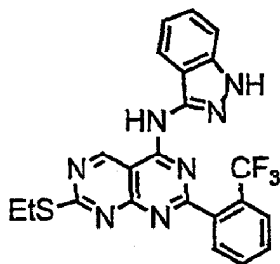
II-159

20

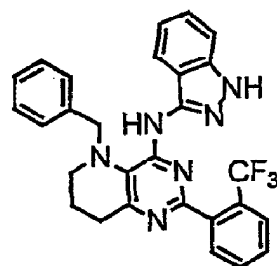
25



II-160



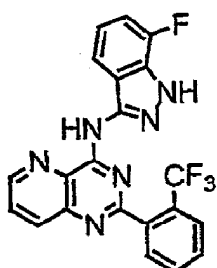
II-161



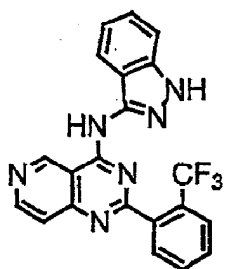
II-162

35

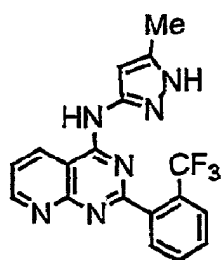
40



II-163



II-164

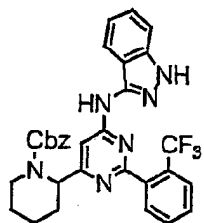


II-165

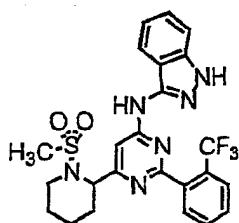
45

50

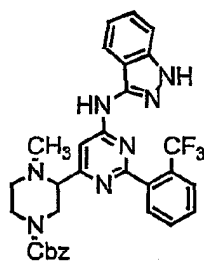
5



II-166

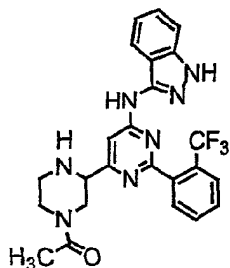


II-167

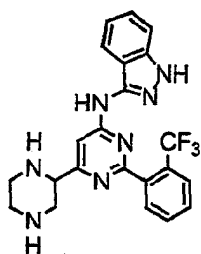


II-168

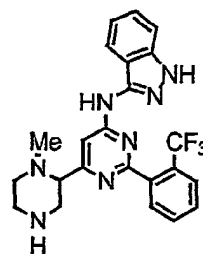
10



II-169

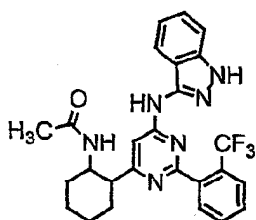


II-170

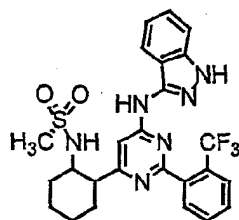


II-171

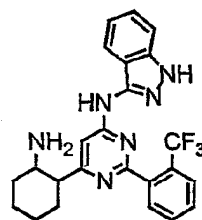
20



II-172

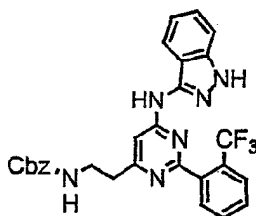


II-173

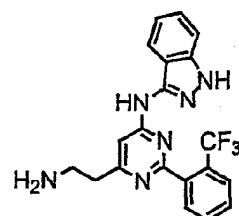


II-174

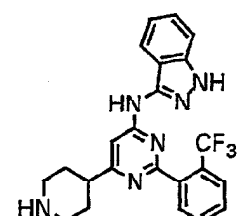
30



II-175

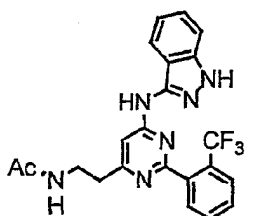


II-176

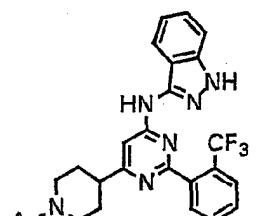
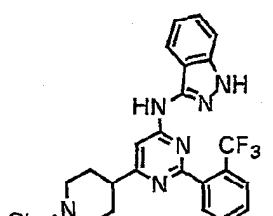


II-177

40



45



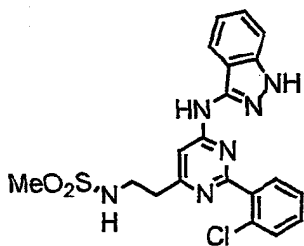
50

II-178

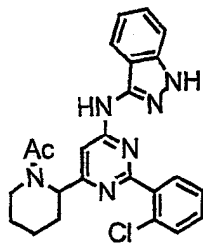
II-179

II-180

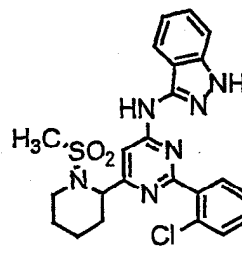
5



II-181



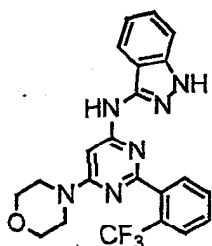
II-182



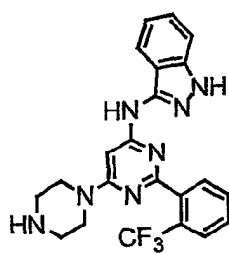
II-183

10

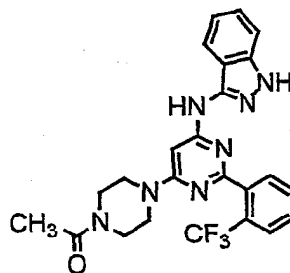
15



II-184



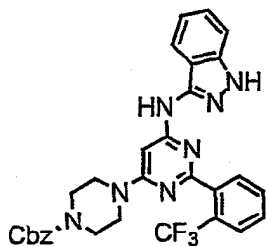
II-185



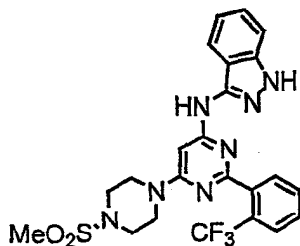
II-186

20

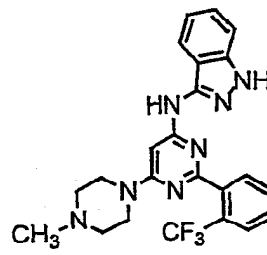
25



II-187



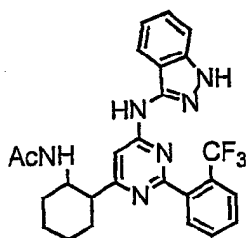
II-188



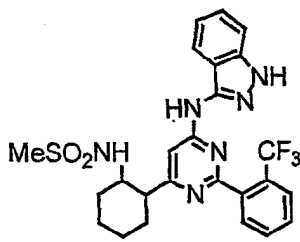
II-189

30

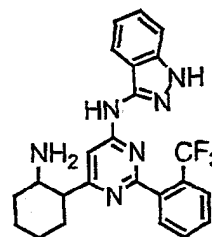
35



II-190



II-191



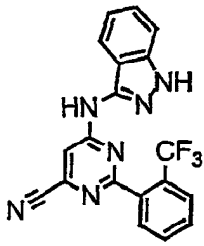
II-192

40

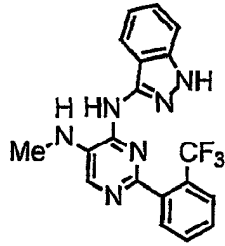
45

50

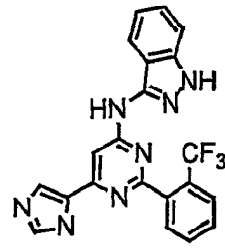
5



II-193

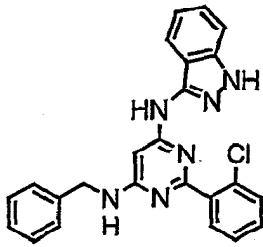


II-194

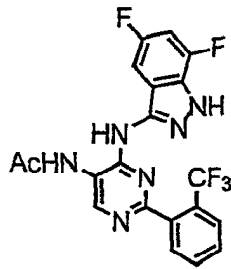


II-195

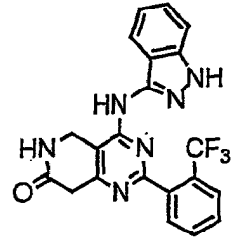
10



II-196



II-197

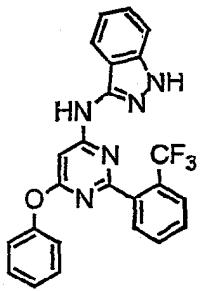


II-198

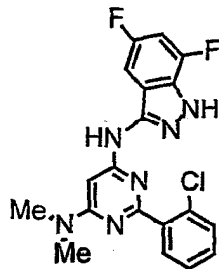
15

20

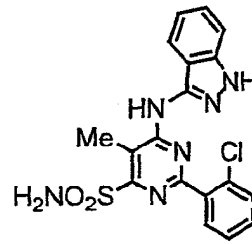
25



II-199



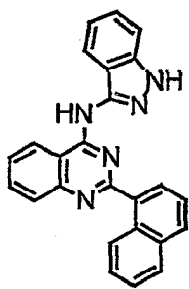
II-200



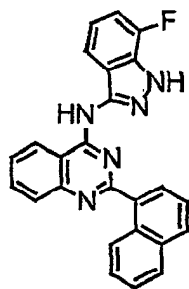
II-201

30

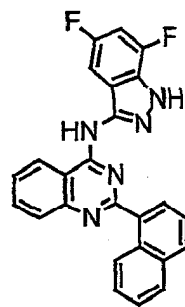
35



II-202



II-203



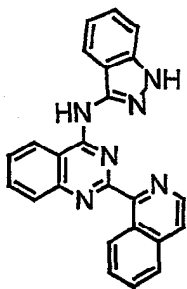
II-204

40

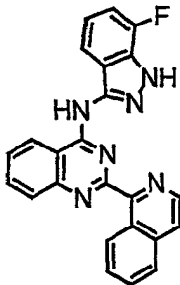
45

50

5



II-205



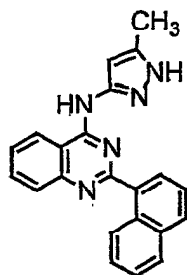
II-206



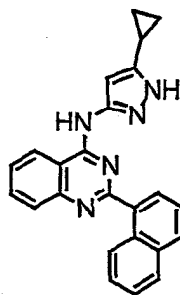
II-207

10

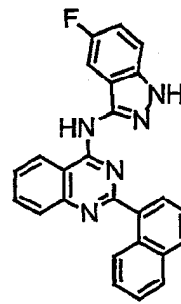
15



II-208



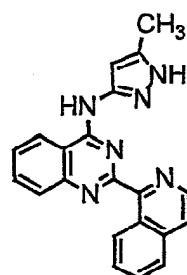
II-209



II-210

20

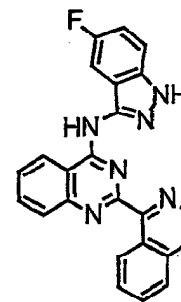
25



II-211



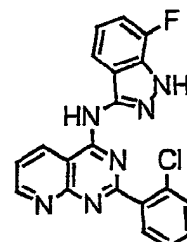
II-212



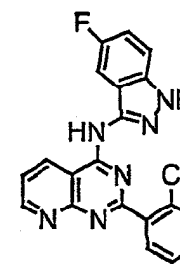
II-213

30

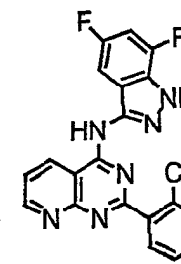
35



II-214



II-215

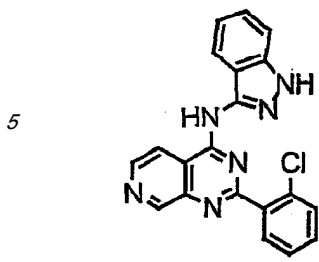


II-216

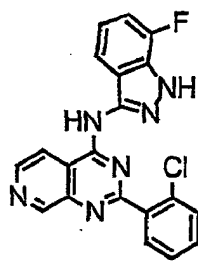
40

45

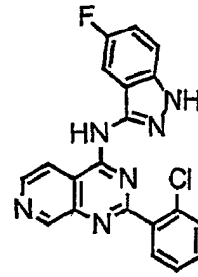
50



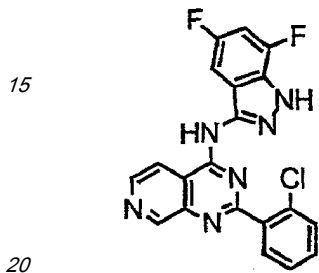
II-217



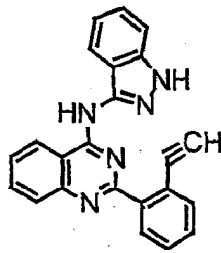
II-218



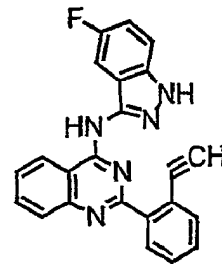
II-219



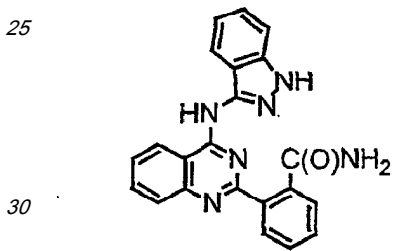
II-220



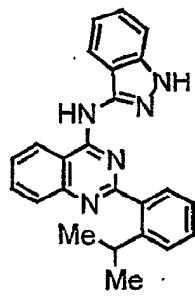
II-221



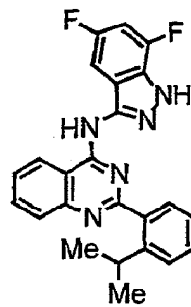
II-222



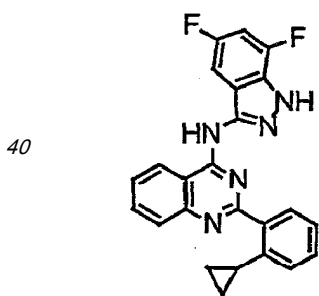
II-223



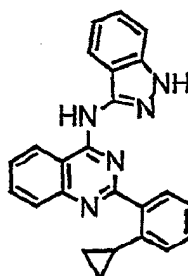
II-224



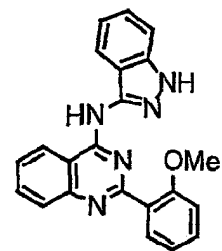
II-225



II-226

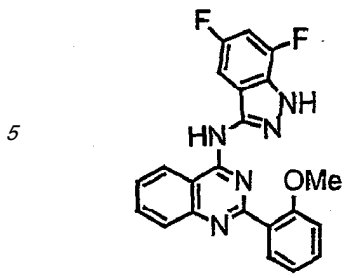


II-227

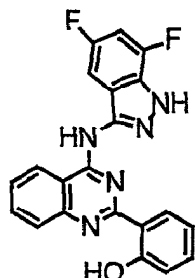


II-228

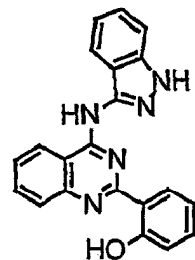
50



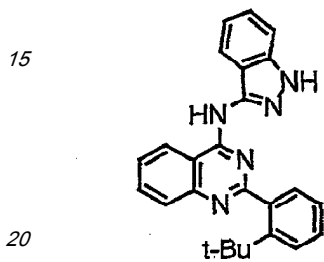
II-229



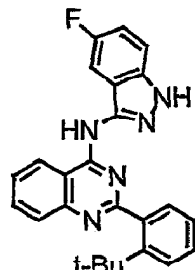
II-230



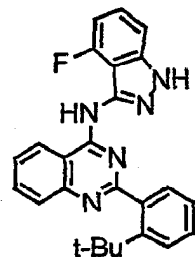
II-231



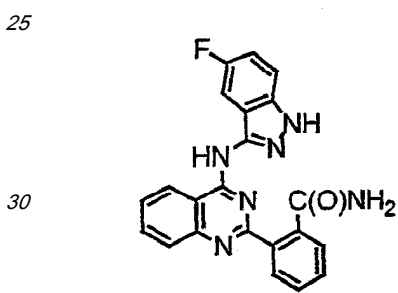
II-232



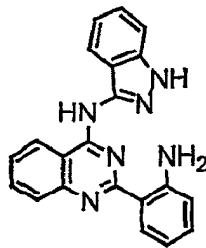
II-233



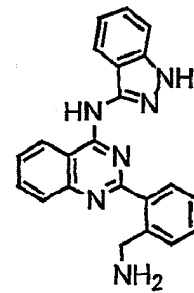
II-234



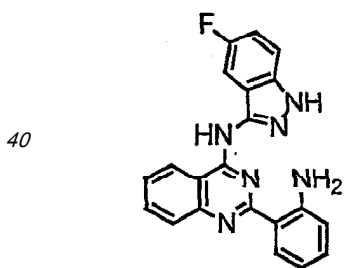
II-235



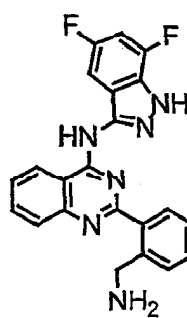
II-236



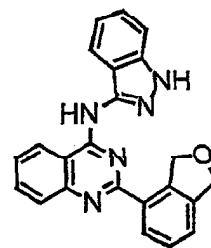
II-237



II-238



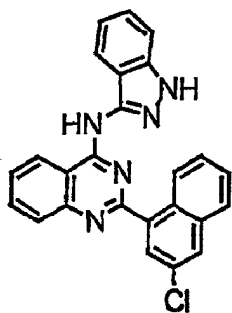
II-239



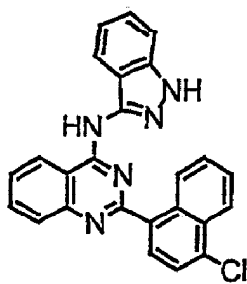
II-240

50

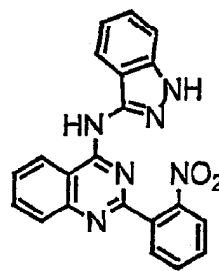
5



II-241



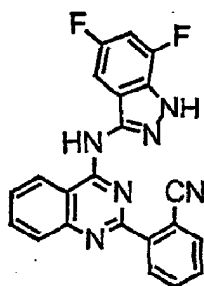
II-242



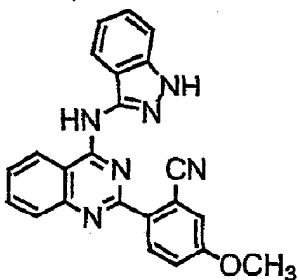
II-243

10

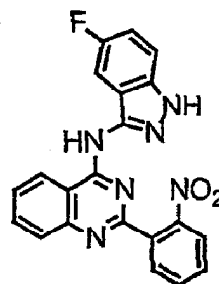
15



II-244



II-245

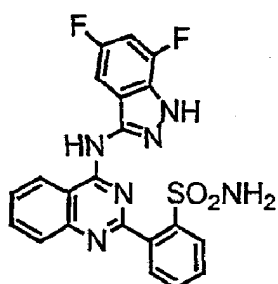


II-246

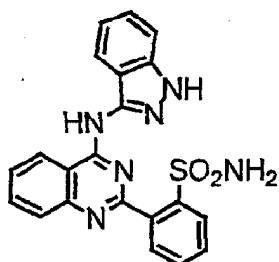
20

25

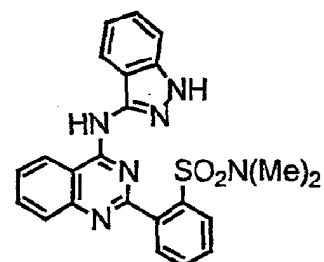
30



II-247



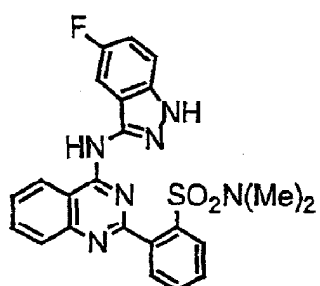
II-248



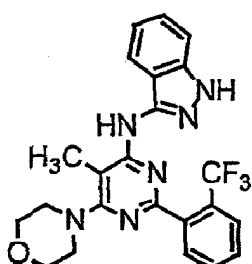
II-249

35

40



II-250



II-251

45

В другом варианте настоящее изобретение представляет композицию, содержащую соединение формулы II и фармацевтически приемлемый носитель.

Одним объектом настоящего изобретения является способ ингибирования активности протеинкиназы GSK-3 у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы II.

Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения заболевания, которое облегчает лечение ингибитором GSK-3, включающий стадию введения пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы II.

5 Еще одним объектом настоящего изобретения является способ усиления синтеза гликогена и/или снижения уровня глюкозы в крови у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы II. Данный способ особенно полезен для больных диабетом.

10 Еще одним объектом настоящего изобретения является способ ингибирования продукции гиперфосфорилированного белка Tau у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы II. Данный способ особенно полезен для остановки или замедления развития болезни Альцгеймера.

15 Еще одним объектом настоящего изобретения является способ ингибирования фосфорилирования β -катенина у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы II. Данный способ особенно полезен для лечения шизофрении.

20 Одним объектом настоящего изобретения является способ ингибирования активности протеинкиназы Aurora у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы II.

25 Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения заболевания, облегчаемого лечением ингибитором протеинкиназы Aurora, включающий стадию введения пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы II. Данный способ особенно полезен для лечения рака, такого как рак ободочной кишки, рак яичника и рак легкого.

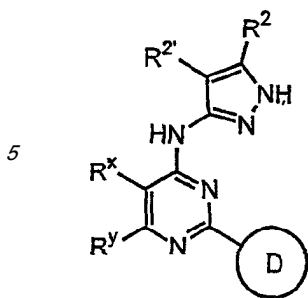
Одним объектом настоящего изобретения является способ ингибирования активности протеинкиназы CDK-2 у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы II.

30 Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения заболевания, облегчаемого лечением ингибитором протеинкиназы CDK-2, включающий стадию введения пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы II. Данный способ особенно полезен для лечения рака, болезни Альцгеймера, рестеноза, ангиогенеза, гломерулонефрита, цитомегаловируса, ВИЧ, герпеса, псориаза, атеросклероза, алопеции и аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит.

35 Еще одним объектом настоящего изобретения является способ ингибирования активности GSK-3, Aurora или CDK-2 в биологическом образце, включающий осуществление контактирования биологического образца с ингибитором GSK-3, Aurora или CDK-2 формулы II или с содержащей его фармацевтической композицией в количестве, эффективном для ингибирования GSK-3, Aurora или CDK-2.

40 Каждый из указанных выше способов, направленных на ингибирование GSK-3, Aurora или CDK-2 или лечение заболевания, облегчаемого указанным ингибированием, предпочтительно осуществляют с использованием предпочтительного соединения формулы II, такого, как описанные выше соединения.

45 Другой вариант настоящего изобретения относится к соединениям формулы III:



10 III

или их фармацевтически приемлемым производным или пролекарствам, где:
 кольцо D представляет собой 5-7-членное моноциклическое кольцо или 8-10-членное
 бициклическое кольцо, выбранное из арильного, гетероарильного, гетероциклического или
 карбоциклического колец, из которых гетероарильное или гетероциклическое кольцо имеет 1-
 4 кольцевых гетероатома, выбранных из азота, кислорода или серы, где кольцо D
 замещено у любого замещаемого кольцевого углерода оксогруппой или группой

-R⁵ и у любого замещаемого кольцевого азота группой -R⁴, при условии что, когда
 кольцо D представляет собой шестичленное арильное или гетероарильное кольцо, -R⁵
 представляет собой водород в каждом орто-положении кольца D;

R^x и R^y, взятые вместе с их промежуточными атомами, образуют конденсированное
 бензольное кольцо или 5-8-членное карбоциклическое кольцо, где любой замещаемый
 атом углерода в указанном конденсированном кольце, образованном радикалами R^x и R^y,
 замещен оксогруппой или группой T-R³;

T представляет собой связь или C₁₋₄ алкилиденовую цепь;

R² и R^{2'} независимо выбраны из -R, -T-W-R⁶, или R² и R^{2'} объединены вместе с их
 промежуточными атомами с образованием конденсированного 5-8-членного
 ненасыщенного или частично ненасыщенного кольца, имеющего 0-3 кольцевых
 гетероатома, выбранных из азота, кислорода или серы, где любой замещаемый атом
 углерода в указанном конденсированном кольце, образованном радикалами R² и R^{2'},
 замещен галогеном, оксогруппой, -CN, -NO₂,

-R⁷ или -V-R⁶ и любой замещаемый атом азота в указанном кольце, образованном
 радикалами R² и R^{2'}, замещен радикалом R⁴;

R³ выбран из -R, галогена, =O, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR,
 -COCH₂COR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -S(O)₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂,
 -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂ (необязательно замещенная C₁₋₆
 алифатическая группа), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂,
 -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R или
 -OC(=O)N(R⁴)₂;

каждый R независимо выбран из водорода или необязательно замещенной группы,
 выбранной из C₁₋₆ алифатической группы, C₆₋₁₀ арила, гетероарильного кольца, имеющего
 5-10 кольцевых атомов, или гетероциклического кольца, имеющего 5-10 кольцевых атомов;

каждый R⁴ независимо выбран из -R⁷, -COR⁷, -CO₂ (необязательно замещенная C₁₋₆
 алифатическая группа), -CON(R⁷)₂ или -SO₂R⁷ или два R⁴ у одного и того же атома
 азота, взятые вместе друг с другом, образуют 5-8-членное гетероциклическое или
 гетероарильное кольцо;

каждый R⁵ независимо выбран из -R, галогена, -OR, -C(=O)R,
 -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂,
 -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂ (необязательно замещенная C₁₋₆
 алифатическая группа), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂,
 -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R или
 -OC(=O)N(R⁴)₂;

V представляет собой -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N(R⁶)SO₂-,
 -SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -N(R⁶)CO-, -N(R⁶)C(O)O-,
 -N(R⁶)CON(R⁶)-, -N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)-,
 -OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-,
 5 -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-,
 , -C(R⁶)=N-O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)- или -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-;

W представляет собой -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-,
 -C(R⁶)₂SO₂-, -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-,
 10 -C(R⁶)OC(O)-, -C(R⁶)OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)CO-,
 -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-, -C(R⁶)=N-O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-,
 , -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)- или -CON(R⁶)-;

каждый R⁶ независимо выбран из водорода или необязательно замещенной C₁₋₄
 алифатической группы или две группы R⁶ у одного и того же атома азота объединены
 15 вместе с атомом азота с образованием 5-6-членного гетероциклического или
 гетероарильного кольца; и

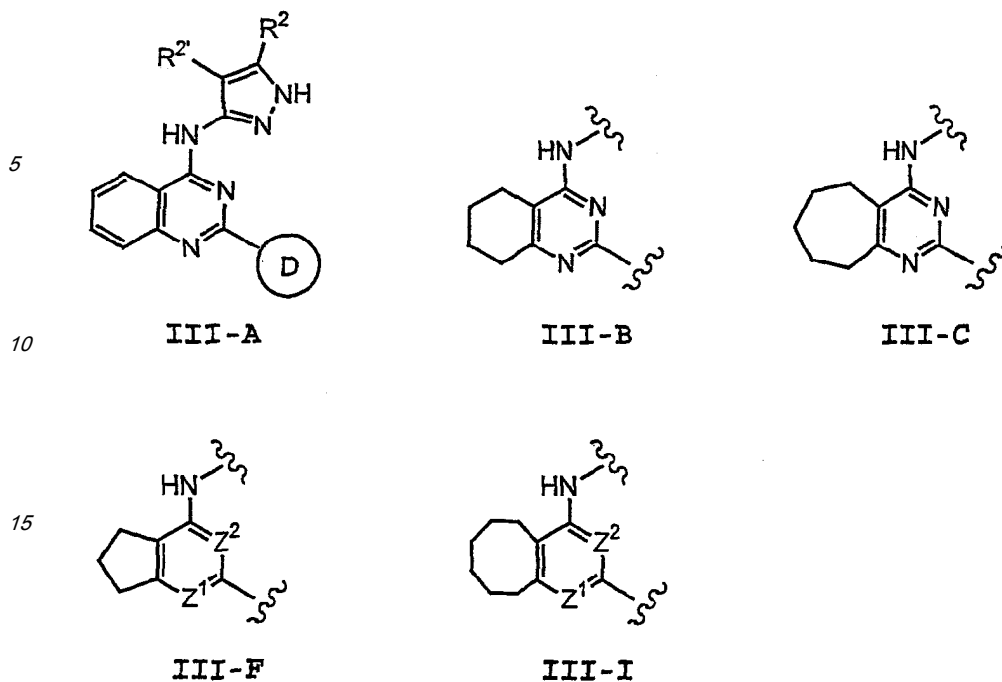
каждый R⁷ независимо выбран из водорода или необязательно замещенной C₁₋₆
 алифатической группы, или два R⁷ у одного и того же атома азота объединены вместе с
 атомом азота с образованием 5-8-членного гетероциклического или гетероарильного
 20 кольца.

Предпочтительные моноциклические кольца для кольца D в формуле III включают
 замещенные и незамещенные фенильное, пиридинильное, пиперидинильное,
 пиперазинильное, пирролидинильное, тиенильное, азепанильное и морфолинильное
 кольца. Когда два соседних заместителя в кольце D взяты вместе друг с другом с
 25 образованием конденсированного кольца, кольцевая система D является бициклической.
 Предпочтительные бициклические кольца для кольца D в формуле III включают 1,2,3,4-
 тетрагидроизохинолинил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, 2,3-дигидро-1H-изоиндолил, 2,3-
 дигидро-1H-индолил, изохинолинил, хинолинил и нафтил. Примеры более
 предпочтительных бициклических систем для кольца D включают нафтил и изохинолинил.

Предпочтительные заместители R⁵ в кольце D формулы III включают галоген, оксо,
 CN, -NO₂, -N(R⁴)₂, -CO₂R, -CONH(R⁴), -N(R⁴)COR, -SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂
 R, -SR, -OR, -C(O)R или замещенную или незамещенную группу, выбранную из 5-6-членной
 гетероциклической, C₆₋₁₀ арильной или C₁₋₆ алифатической группы. Более предпочтительные
 30 заместители R⁵ включают галоген, -CN,

-оксо, -SR, -OR, -N(R⁴)₂, -C(O)R или замещенную или незамещенную группу, выбранную
 из 5-6-членной гетероциклической, C₆₋₁₀ арильной или C₁₋₆ алифатической группы. Примеры
 заместителей в кольце D включают -OH, фенил, метил, CH₂OH, CH₂CH₂OH, пирролидинил,
 OPh, CF₃, C≡, Cl, Br, F, I, NH₂, C(O)CH₃, изопропил, трет-бутил, SEt, OMe, N(Me)₂,
 метилendiокси и этилендиокси.

Предпочтительные кольца, образованные, когда R^x и R^y, взятые вместе, образуют
 конденсированное кольцо, включают 5-, 6- или 7-членное ненасыщенное или частично
 ненасыщенное карбоциклическое кольцо, где любой замещаемый углеродный атом в
 данном конденсированном кольце замещен оксогруппой или группой T-R³. Примеры
 45 предпочтительных бициклических кольцевых систем показаны ниже:



Предпочтительные заместители в конденсированном кольце R^X-R^Y в формуле III включают -R, оксо, галоген, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂ (необязательно

замещенная C₁₋₆ алифатическая группа), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R или -OC(=O)N(R⁴)₂, где R и R⁴ - такие, как определенные выше. Более предпочтительные заместители в конденсированном

30

предпочтительных заместителей включают метокси, метил, изопропил, метилсульфонил, циано, хлор, пирролил, метокси, этокси, этиламино, ацетил и ацетамидо.

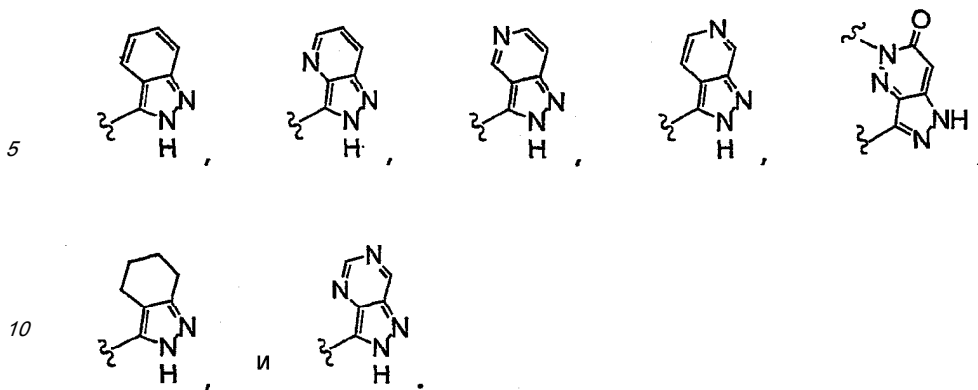
Предпочтительные заместители R² в формуле III включают водород, C₁₋₄ алифатическую группу, алкоксикарбонил, (не)замещенный фенил, гидроксильный алкил, алкоксильный алкил, аминокарбонил, моно- или диалкиламинокарбонил, аминоалкил, алкиламиноалкил, диалкиламиноалкил, фениламинокарбонил и (N-гетероцикл)карбонил. Примеры таких

35

предпочтительных заместителей R² включают метил, циклопропил, этил, изопропил, пропил, трет-бутил, циклопентил, фенил, CO₂H, CO₂CH₃, CH₂OH, CH₂OCH₃, CH₂CH₂CH₂OH, CH₂CH₂CH₂OCH₃, CH₂CH₂CH₂OCH₂Ph, CH₂CH₂CH₂NH₂, CH₂CH₂CH₂NHCOOC(CH₃)₃, CONHCH(CH₃)₂, CONHCH₂CH=CH₂, CONHCH₂CH₂OCH₃, CONHCH₂Ph, CONH(циклогексил), CON(Et)₂, CON(CH₃)CH₂Ph, CONH(n-C₃H₇), CON(Et)CH₂CH₂CH₃, CONHCH₂CH(CH₃)₂, CON(n-C₃H₇)₂, CO(3-метоксиметилпирролидин-1-ил), CONH(3-толил), CONH(4-толил), CONHCH₃, CO(морфолин-1-ил), CO(4-метилпиперазин-1-ил), CONHCH₂CH₂OH, CONH₂ и CO(пиперидин-1-ил).

Когда группы R² и R^{2'} в формуле III, взятые вместе, образуют кольцо, предпочтительные кольцевые системы R²-R^{2'}, содержащие пиразольное кольцо, включают бензо, пиридо, пиримидо, 3-оксо-2H-пиридазино и частично ненасыщенное 6-членное карбоциклическое кольцо. Примеры указанных предпочтительных кольцевых систем R²-R^{2'}, содержащих пиразольное кольцо, включают:

50



Предпочтительные заместители в конденсированном кольце R^2 - R^2 в формуле III
 15 включают один или несколько из следующих заместителей:
 галоген, $-N(R^4)_2$, $-C_{1-4}$ алкил, $-C_{1-4}$ галогеналкил,
 $-NO_2$, $-O(C_{1-4}$ алкил), $-CO_2(C_{1-4}$ алкил), $-CN$, $-SO_2(C_{1-4}$ алкил),
 $-SO_2NH_2$, $-OC(O)NH_2$, $-NH_2SO_2(C_{1-4}$ алкил), $-NHC(O)(C_{1-4}$ алкил),
 $-C(O)NH_2$ и $-CO(C_{1-4}$ алкил), где (C_{1-4} алкил) представляет собой неразветвленную,
 20 разветвленную или циклическую алкильную группу. Предпочтительно C_{1-4} алкильная
 группа представляет собой метил.

Предпочтительные соединения формулы III имеют один или несколько, и более
 предпочтительно все признаки, выбранные из группы, включающей:

(а) кольцо D представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из
 25 фенильного, пиридинильного, пиперидинильного, пиперазинильного, пирролидинильного,
 тиенильного, азепанильного, морфолинийного, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинийного,
 1,2,3,4-тетрагидрохинолинийного, 2,3-дигидро-1H-изоиндолийного, 2,3-дигидро-1H-
 индолийного, изохинолинийного, хинолинийного или нафтильного кольца;

(b) R^x и R^y , взятые вместе с их промежуточными атомами, образуют необязательно
 30 замещенное бензольное кольцо или 5-7-членное карбоциклическое кольцо; и

(с) R^2 представляет собой водород или метил и R^2 представляет собой T-W- R^6 или R,
 где W представляет собой $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-C(R^6)OC(O)-$,
 $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ или $-CON(R^6)-$ и R представляет собой
 35 необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы или фенила,
 или R^2 и R^2 взяты вместе с их промежуточными атомами с образованием замещенного или
 незамещенного бензольного, пиридинового, пиримидинового или частично ненасыщенного
 6-членного карбоциклического кольца.

Более предпочтительные соединения формулы III имеют один или несколько, и более
 предпочтительно все признаки, выбранные из группы, состоящей из:

(а) кольцо D представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из
 40 фенила, пиридинила, пиперидинила, пиперазинила, пирролидинила, морфолинила, 1,2,3,4-
 тетрагидроизохинолинила, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинила, 2,3-дигидро-1H-изоиндолила,
 2,3-дигидро-1H-индолила, изохинолинила, хинолинила или нафтила;

(b) R^x и R^y , взятые вместе с их промежуточными атомами, образуют бензольное кольцо
 45 или 5-7-членное карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное группой -R, оксо,
 галогеном, $-OR$, $-C(=$
 $O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-SO_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=$
 $O)R$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$ (необязательно замещенная C_{1-6} алифатическая
 группа), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$
 50 или $-OC(=O)N(R^4)_2$; и

(с) каждый R^5 независимо выбран из галогена, оксо, CN,
 NO_2 , $-N(R^4)_2$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, $-SR$, $-OR$, $-C(O)R$

или замещенной или незамещенной группы, выбранной из 5-6-членной гетероциклической, C₆₋₁₀ арильной или C₁₋₆ алифатической группы.

Еще более предпочтительные соединения формулы III имеют один или несколько, а более предпочтительно все признаки, выбранные из группы, состоящей из:

5 (a) R^x и R^y взяты вместе с их промежуточными атомами с образованием бензольного или 6-членного частично ненасыщенного карбоциклического кольца, необязательно замещенного галогеном, CN, оксо, C₁₋₆ алкилом, C₁₋₆ алкокси, (C₁₋₆ алкил)карбонилем, (C₁₋₆ алкил)сульфонилем, моно- или диалкиламино, моно- или диалкиламинокарбонилем, моно- или диалкиламинокарбонилокси или 5-6-членным гетероарилем;

10 (b) каждый R⁵ независимо выбран из галогена, -CN, оксо, -SR, -OR, -N(R⁴)₂, -C(O)R или замещенной или незамещенной группы, выбранной из 5-6-членной гетероциклической, C₆₋₁₀ арильной или C₁₋₆ алифатической группы; и

(c) R^{2'} представляет собой водород или метил и R² представляет собой T-W-R⁶ или R, где W представляет собой -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -C(R⁶)OC(O)-
15 , -C(R⁶)₂N(R⁶)CO- или -CON(R⁶)-, и R представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C₁₋₆ алифатической группы или фенила, или R² и R^{2'}, взятые вместе с их промежуточными атомами, образуют бензольное, пиридиновое или частично ненасыщенное 6-членное карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное галогеном,

20 -N(R⁴)₂, -C₁₋₄ алкилом, -C₁₋₄ галогеналкилом, -NO₂, -O(C₁₋₄ алкилом), -CO₂(C₁₋₄ алкилом), -CN, -SO₂(C₁₋₄ алкилом), -SO₂NH₂,

-OC(O)NH₂, -NH₂SO₂(C₁₋₄ алкилом), -NHC(O)(C₁₋₄ алкилом), -C(O)NH₂ или -CO(C₁₋₄ алкилом), где (C₁₋₄ алкил) представляет собой неразветвленную, разветвленную или циклическую алкильную группу.

25 Представительные соединения формулы III показаны ниже в таблице 2.
Таблица 2

30

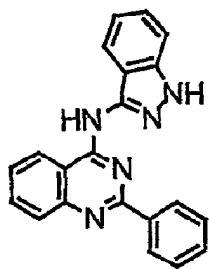
35

40

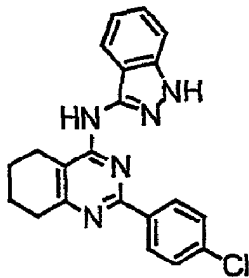
45

50

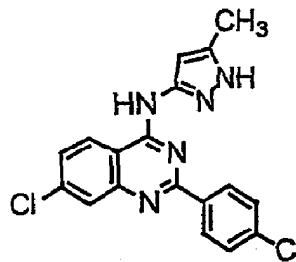
5



III-1

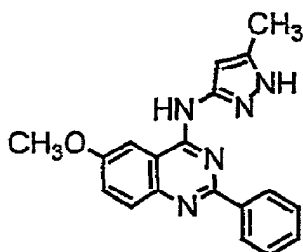


III-2

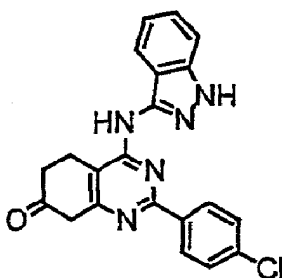


III-3

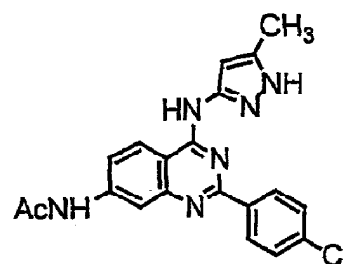
10



III-4



III-5



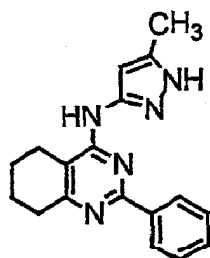
III-6

15

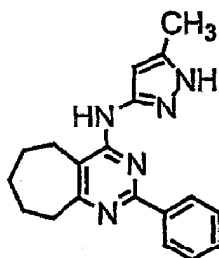
20

25

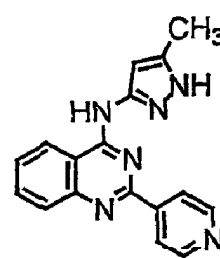
30



III-7



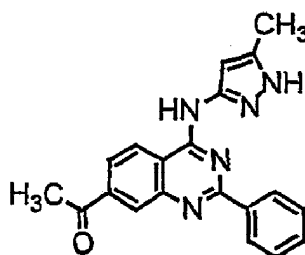
III-8



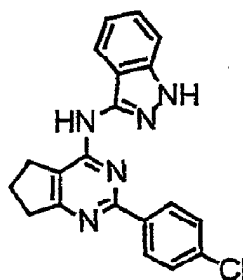
III-9

35

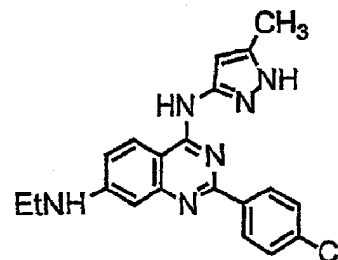
40



III-10



III-11

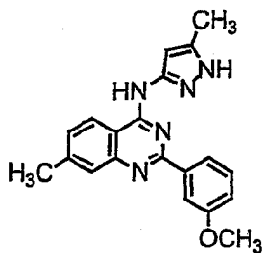


III-12

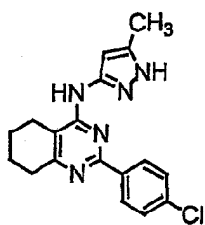
45

50

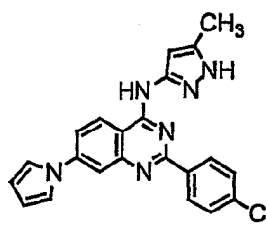
5



III-13

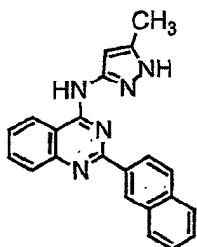


III-14

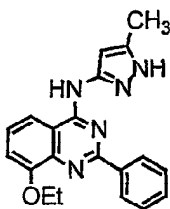


III-15

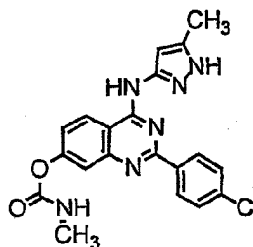
10



III-16



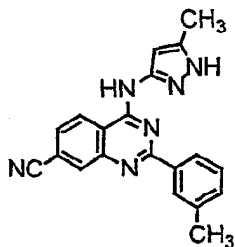
III-17



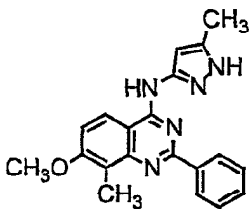
III-18

15

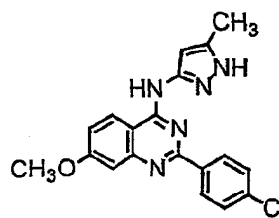
20



III-19



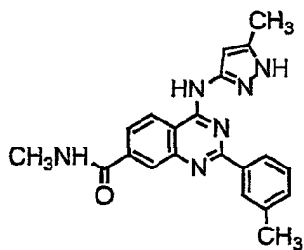
III-20



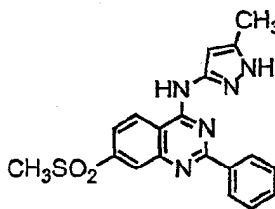
III-21

25

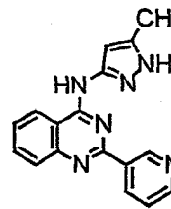
30



III-22



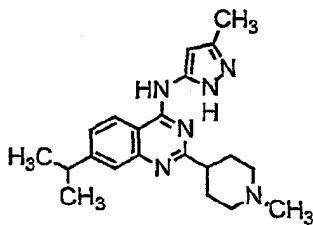
III-23



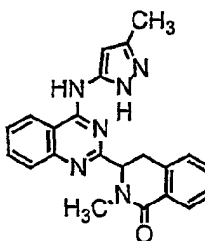
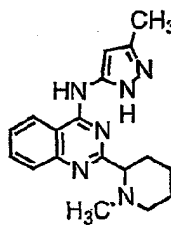
III-24

35

40



45



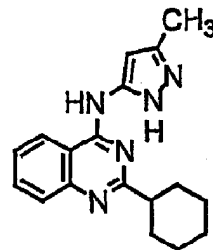
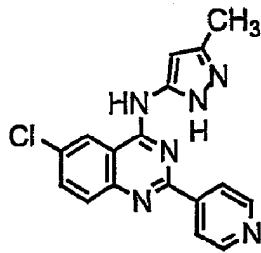
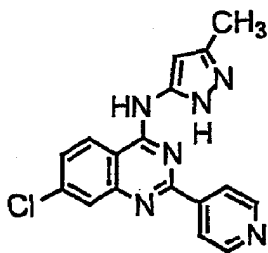
50

III-25

III-26

III-27

5



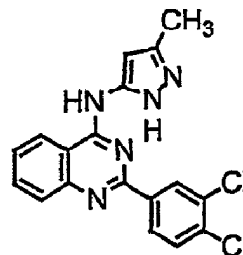
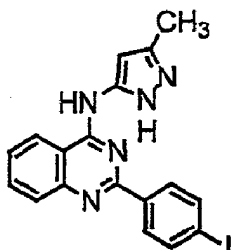
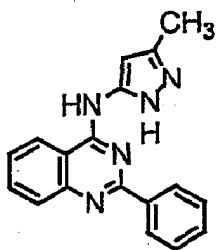
10

III-28

III-29

III-30

15



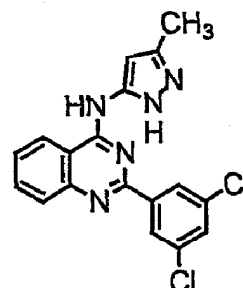
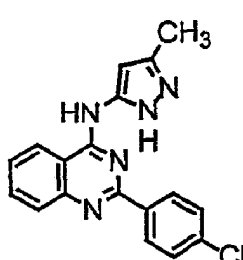
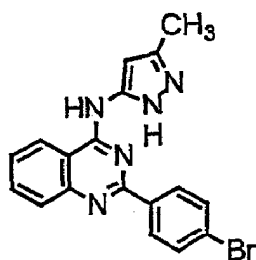
20

III-31

III-32

III-33

25



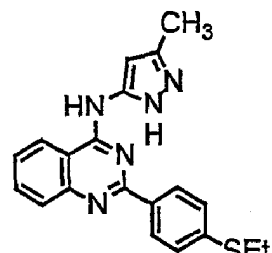
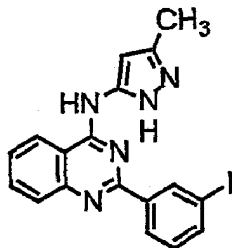
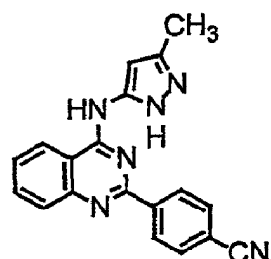
30

III-34

III-35

III-36

35



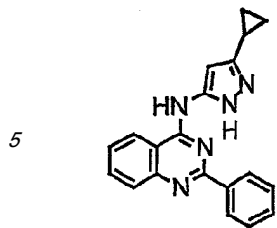
40

III-37

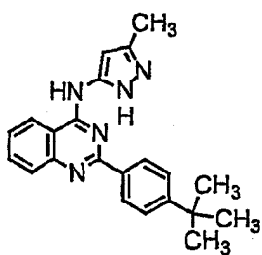
III-38

III-39

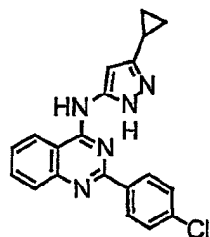
50



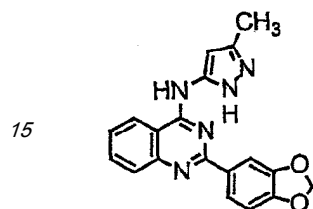
III-40



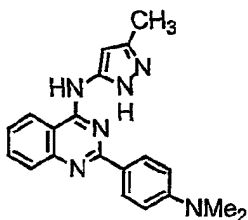
III-41



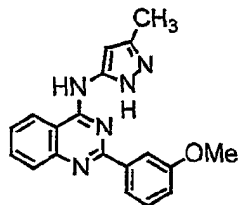
III-42



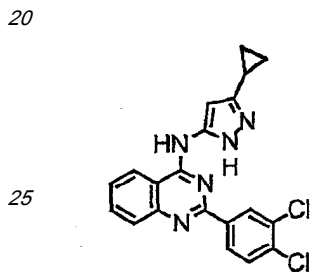
III-43



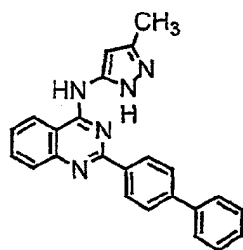
III-44



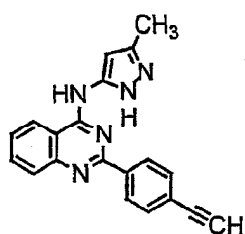
III-45



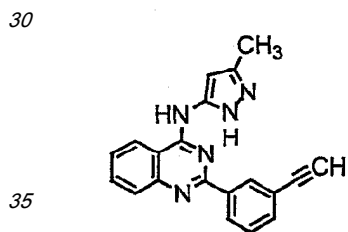
III-46



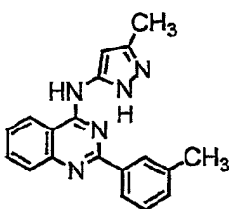
III-47



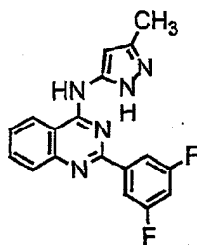
III-48



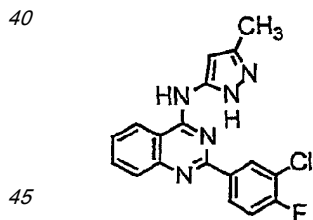
III-49



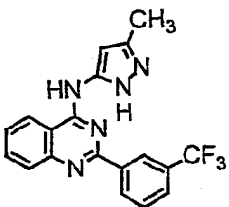
III-50



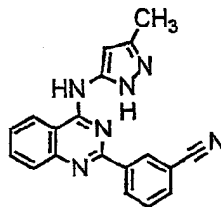
III-51



III-52

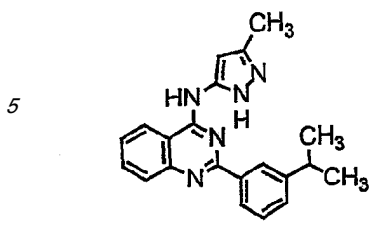


III-53

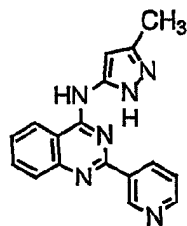


III-54

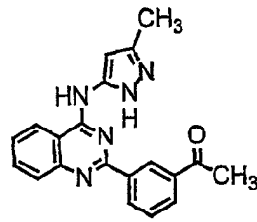
50



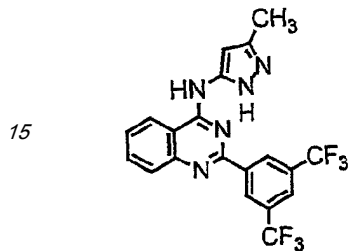
III-55



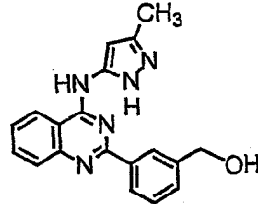
III-56



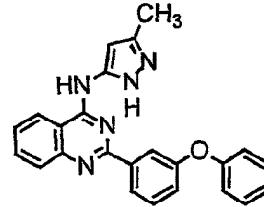
III-57



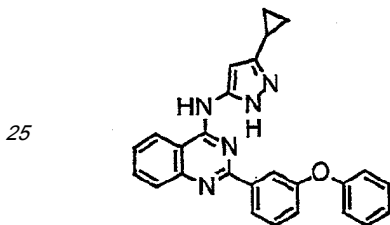
III-58



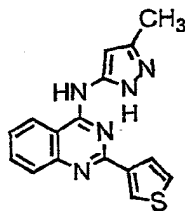
III-59



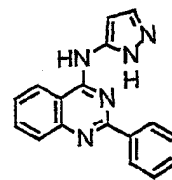
III-60



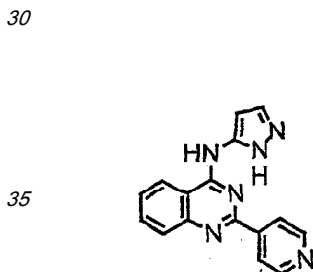
III-61



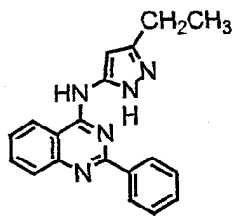
III-62



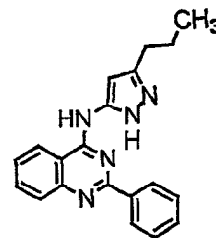
III-63



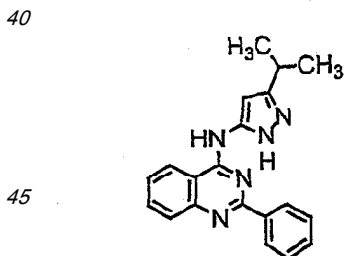
III-64



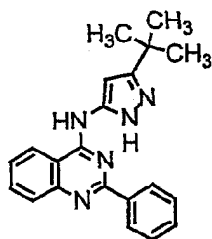
III-65



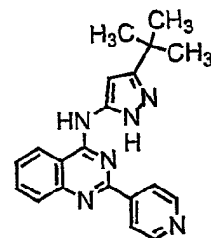
III-66



45



50

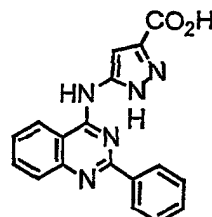
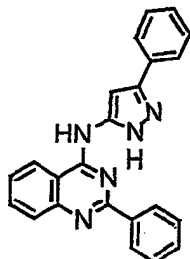
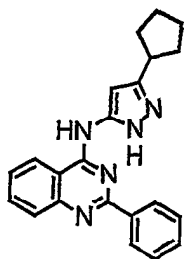


III-67

III-68

III-69

5



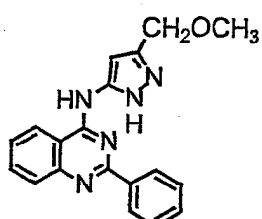
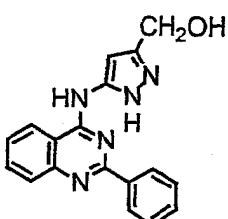
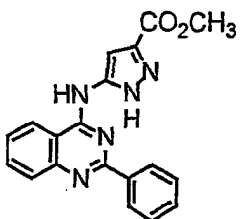
10

III-70

III-71

III-72

15



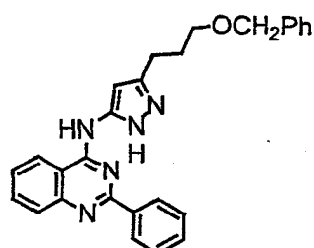
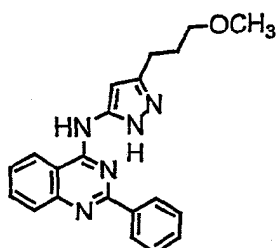
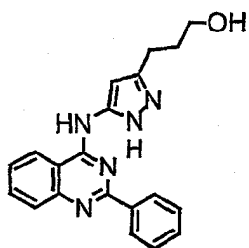
20

III-73

III-74

III-75

25



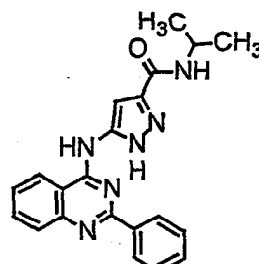
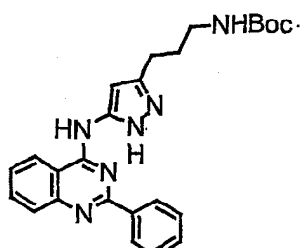
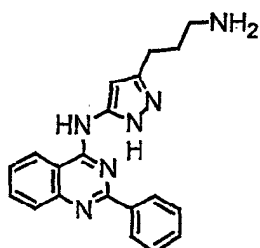
30

III-76

III-77

III-78

35



40

III-79

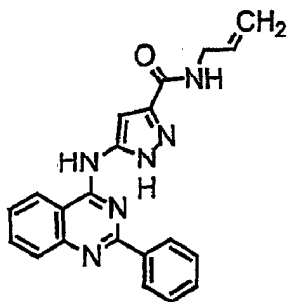
III-80

III-81

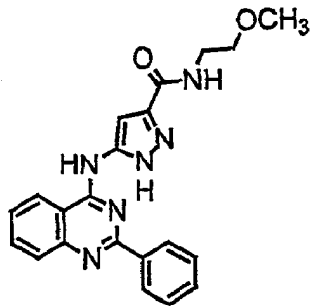
45

50

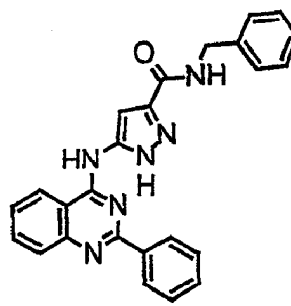
5



III-82



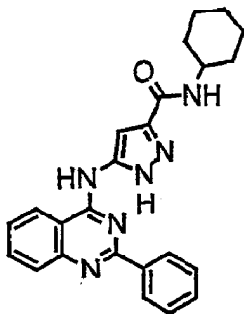
III-83



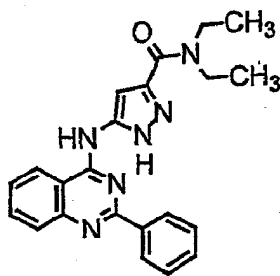
III-84

10

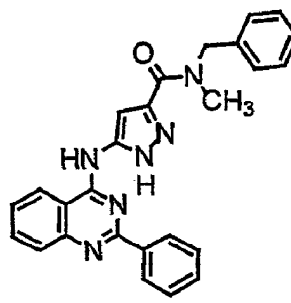
15



III-85



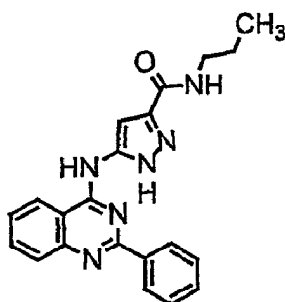
III-86



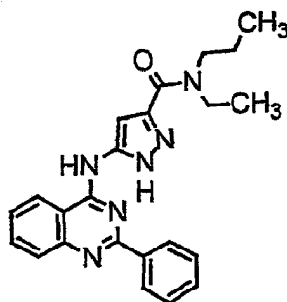
III-87

20

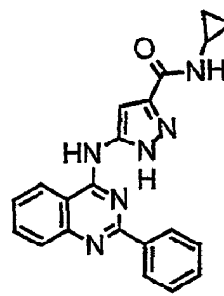
25



III-88



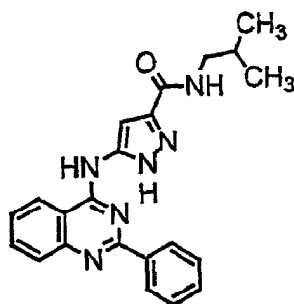
III-89



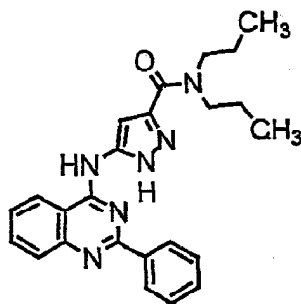
III-90

30

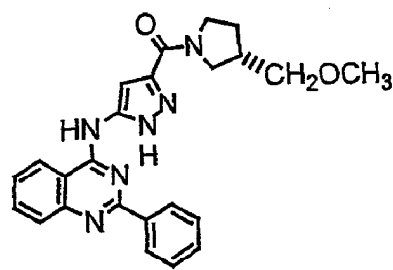
35



III-91



III-92



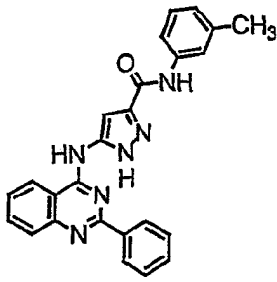
III-93

40

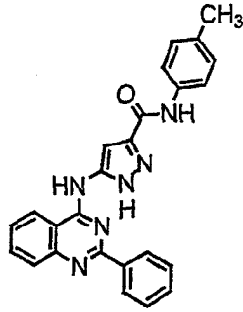
45

50

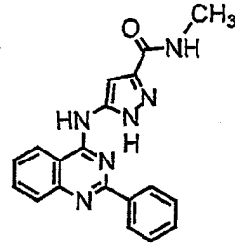
5



III-94

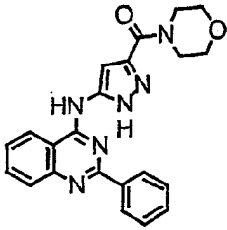


III-95

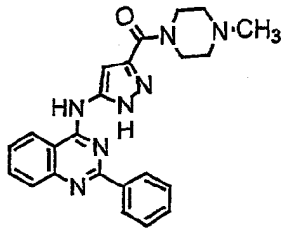


III-96

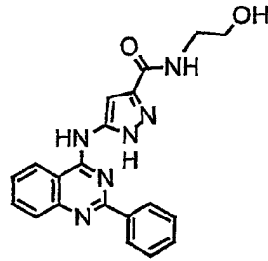
10



III-97



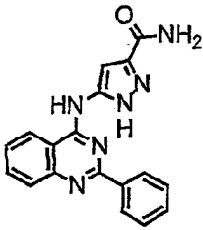
III-98



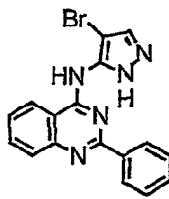
III-99

15

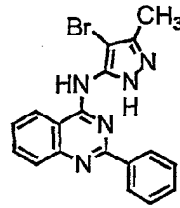
20



III-100



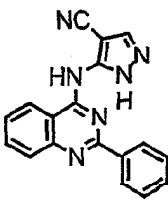
III-101



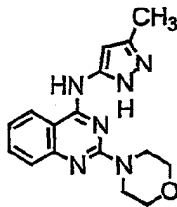
III-102

25

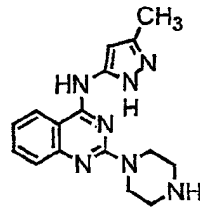
30



III-103



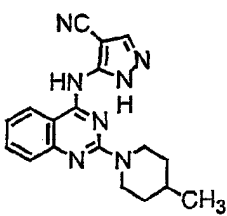
III-104



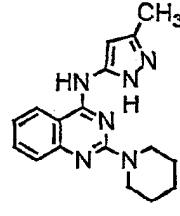
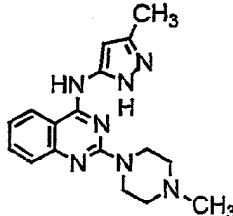
III-105

35

40



45



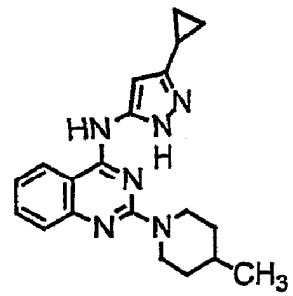
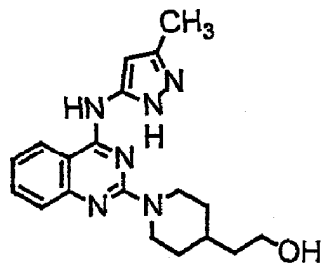
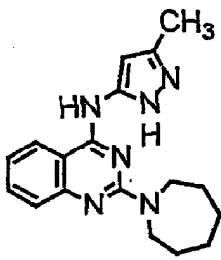
50

III-106

III-107

III-108

5



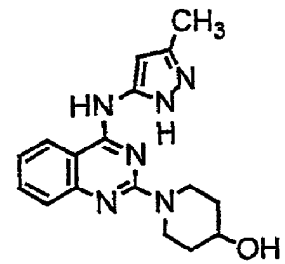
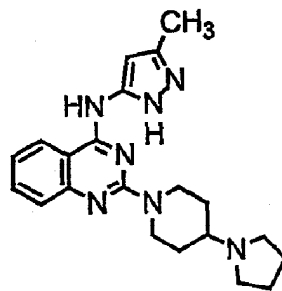
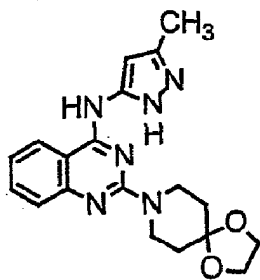
10

III-109

III-110

III-111

15



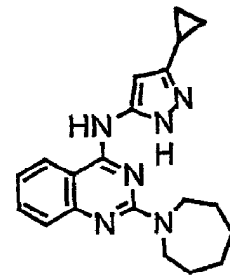
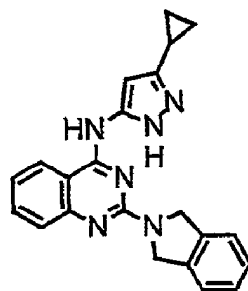
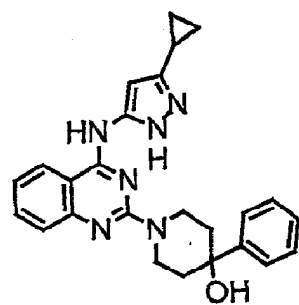
20

III-112

III-113

III-114

25



30

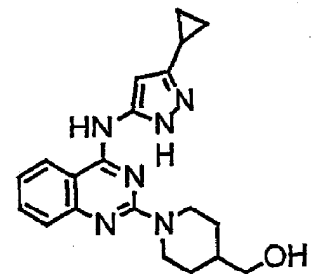
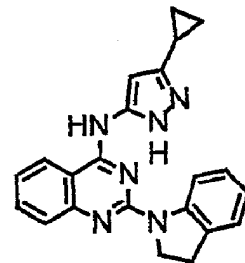
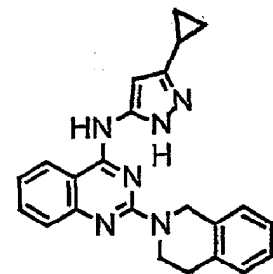
III-115

III-116

III-117

35

40



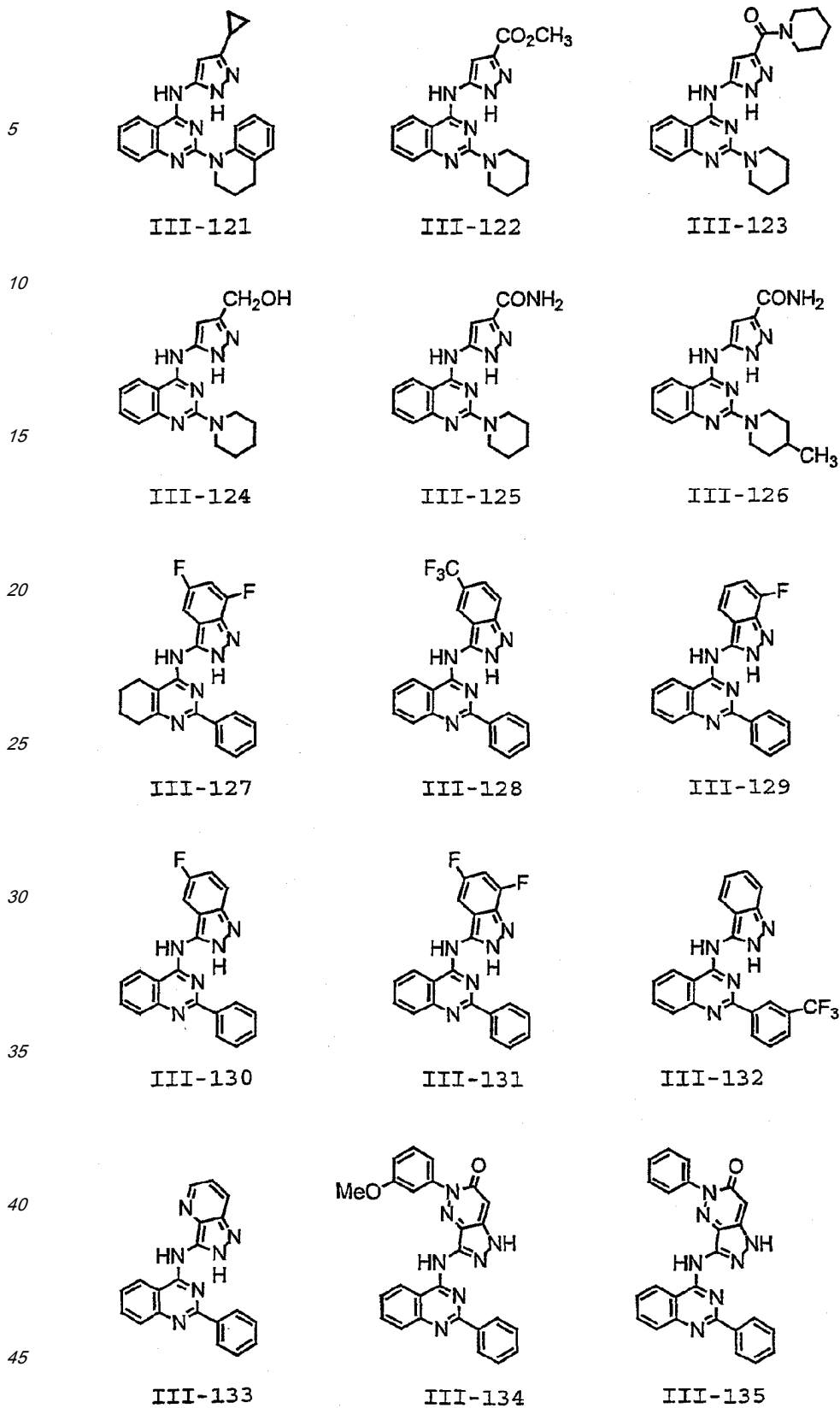
45

III-118

III-119

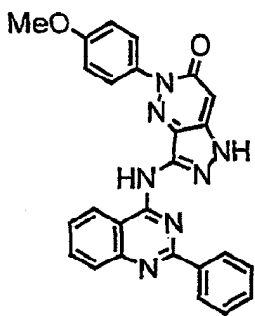
III-120

50

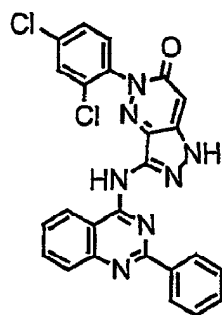


50

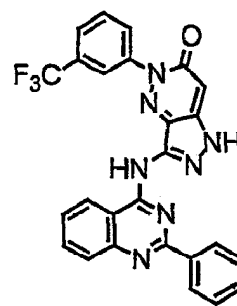
5



III-136



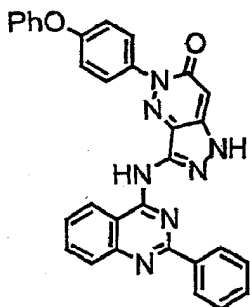
III-137



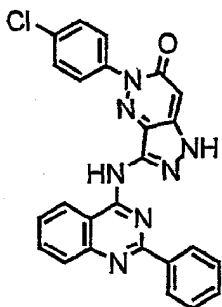
III-138

10

15



III-139



III-140

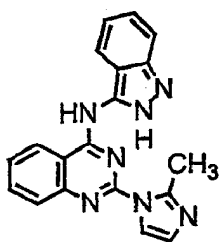


III-141

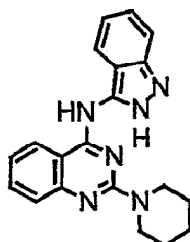
20

25

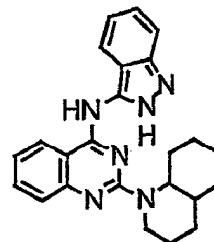
30



III-142



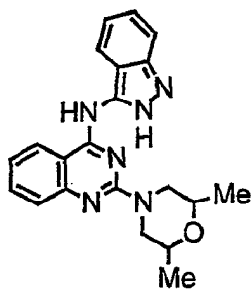
III-143



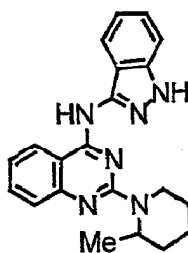
III-144

35

40



III-145



III-146

45

50

В другом варианте настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение формулы III и фармацевтически приемлемый носитель.

Одним объектом настоящего изобретения является способ ингибирования активности протеинкиназы GSK-3 у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы III.

Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения заболевания, которое облегчает лечение ингибитором GSK-3, включающий стадию введения пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы III.

5 Еще одним объектом настоящего изобретения является способ усиления синтеза гликогена и/или снижения уровня глюкозы в крови у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы III. Данный способ особенно полезен для больных диабетом.

10 Еще одним объектом настоящего изобретения является способ ингибирования продукции гиперфосфорилированного белка Tau у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы III. Данный способ особенно полезен для остановки или замедления развития болезни Альцгеймера.

15 Еще одним объектом настоящего изобретения является способ ингибирования фосфорилирования β -катенина у пациента, нуждающегося в этом, включающий введения указанному пациенту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы III. Данный способ особенно полезен для лечения шизофрении.

20 Одним объектом настоящего изобретения является способ ингибирования активности протеинкиназы Auroга у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы III.

25 Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения заболевания, облегчаемого лечением ингибитором протеинкиназы Auroга, включающий стадию введения пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы III. Данный способ особенно полезен для лечения рака, такого как рак ободочной кишки, и рак молочной железы.

Одним объектом настоящего изобретения является способ ингибирования активности протеинкиназы CDK-2 у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы III.

30 Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения заболевания, облегчаемого лечением ингибитором протеинкиназы CDK-2, включающий стадию введения пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы III. Данный способ особенно полезен для лечения рака, болезни Альцгеймера, рестеноза, ангиогенеза, гломерулонефрита, цитомегаловируса, ВИЧ, герпеса, псориаза, атеросклероза, алопеции и аутоиммунных

35 заболеваний, таких как ревматоидный артрит.

Одним объектом настоящего изобретения является способ ингибирования активности Src у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы III.

40 Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения заболевания, облегчаемого лечением ингибитором протеинкиназы Src, включающий стадию введения пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы III. Данный способ особенно полезен для лечения гиперкальцемии, остеопороза, остеоартрита, рака, симптоматического лечения метастаза в кость и болезни Педжета.

45 Еще одним объектом настоящего изобретения является способ ингибирования активности GSK-3, Auroга, CDK-2 или Src в биологическом образце, включающий осуществление контактирования биологического образца с ингибитором GSK-3, Auroга, CDK-2 или Src формулы III или с содержащей его фармацевтической композицией в количестве, эффективном для ингибирования GSK-3, Auroга, CDK-2 или Src.

50 Каждый из указанных выше способов, направленных на ингибирование GSK-3, Auroга, CDK-2 или Src или лечение заболевания, облегчаемого указанным ингибированием, предпочтительно осуществляют с использованием предпочтительного соединения формулы III, такого, как описанные выше соединения.

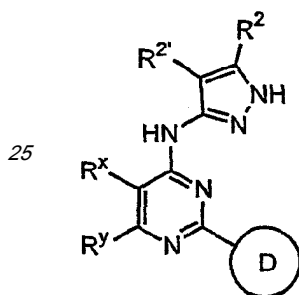
Соединения формулы III, где R^2 представляет собой водород и R^x и R^y , взятые вместе с пиримидиновым кольцом, образуют необязательно замещенную хиназолиновую кольцевую систему, являются также ингибиторами протеинкиназ ERK-2 и АКТ.

5 Таким образом, еще одним объектом настоящего изобретения является способ ингибирования активности протеинкиназы ERK-2 или АКТ у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы III, где R^2 представляет собой водород и R^x и R^y , взятые вместе с пиримидиновым кольцом, образуют необязательно замещенную хиназолиновую кольцевую систему.

10 Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения заболевания, облегчаемого лечением ингибитором протеинкиназы ERK-2 или АКТ, включающий стадию введения пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы III, где R^2 представляет собой водород и R^x и R^y , взятые вместе с пиримидиновым кольцом, образуют необязательно замещенную хиназолиновую кольцевую систему. Данный способ особенно полезен для

15 лечения рака, шока, гепатомегалии, сердечно-сосудистого заболевания, болезни Альцгеймера, кистозного фиброза, вирусного заболевания, аутоиммунных заболеваний, рестеноза, псориаза, аллергических нарушений, включая астму, воспаления и неврологических расстройств.

20 Другой вариант настоящего изобретения относится к соединениям формулы IV:



30 IV

или их фармацевтически приемлемым производным или пролекарствам, где: кольцо D представляет собой 5-7-членное моноциклическое кольцо или 8-10-членное бициклическое кольцо, выбранное из арильного, гетероарильного, гетероциклического или карбоциклического колец, из которых гетероарильное или гетероциклическое кольцо имеет 1-

35 4 кольцевых гетероатома, выбранных из азота, кислорода или серы, где кольцо D замещено у любого замещаемого кольцевого углерода оксогруппой или группой

- R^5 и у любого замещаемого кольцевого азота группой - R^4 , при условии что, когда кольцо D представляет собой шестичленное арильное или гетероарильное кольцо, - R^5 представляет собой водород в каждом орто-положении кольца D;

40 R^x и R^y независимо выбраны из $T-R^3$ или R^x и R^y , взятые вместе с их промежуточными атомами, образуют конденсированное ненасыщенное или частично ненасыщенное 5-8-членное кольцо, имеющее 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из кислорода, серы или азота, где любой замещаемый атом углерода в указанном конденсированном кольце необязательно и независимо замещен группой $T-R^3$, и любой замещаемый атом азота в указанном кольце замещен радикалом R^4 ;

T представляет собой связь или C_{1-4} алкилиденовую цепь;

50 R^2 и R^2' независимо выбраны из -R, -T-W- R^6 или R^2 и R^2' взятые вместе с их промежуточными атомами, образуют конденсированное 5-8-членное ненасыщенное или частично ненасыщенное кольцо, имеющее 0-3 кольцевых гетероатома, выбранных из азота, кислорода или серы, где указанное конденсированное кольцо необязательно замещено группами в количестве до трех, независимо выбранными из галогена, оксо, -CN, - NO_2 , - R^7 или -V- R^6 ;

R^3 выбран из -R, галогена, =O, -OR, -C(=O)R, - CO_2R , -COCOR,

-COCH₂COR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -S(O)₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂,
 -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂ (необязательно замещенная C₁₋₆

алифатическая группа), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂,
 -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R или
 5 -OC(=O)N(R⁴)₂;

каждый R независимо выбран из водорода или необязательно замещенной группы, выбранной из C₁₋₆ алифатической группы, C₆₋₁₀ арила, гетероарильного кольца, имеющего 5-10 кольцевых атомов, или гетероциклического кольца, имеющего 5-10 кольцевых атомов;

каждый R⁴ независимо выбран из -R⁷, -COR⁷, -CO₂ (необязательно замещенная C₁₋₆ алифатическая группа), -CON(R⁷)₂ или -SO₂R⁷ или два R⁴ у одного и того же атома азота, взятые вместе друг с другом, образуют 5-8-членное гетероциклическое или гетероарильное кольцо;

каждый R⁵ независимо выбран из -R, галогена, -OR, -C(=O)R,
 15 -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂,
 -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂ (необязательно замещенная C₁₋₆ алифатическая группа), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂,
 -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R или
 -OC(=O)N(R⁴)₂;

20 V представляет собой -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N(R⁶)SO₂-,
 -SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -N(R⁶)CO-, -N(R⁶)C(O)O-,
 -N(R⁶)CON(R⁶)-, -N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)-,
 -OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-,
 -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-
 25 , -C(R⁶)=N-O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)- или -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-;

W представляет собой -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-,
 -C(R⁶)₂SO₂-, -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-,
 -C(R⁶)OC(O)-, -C(R⁶)OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)CO-,
 30 -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-, -C(R⁶)=N-O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-
 , -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)- или -CON(R⁶)-;

каждый R⁶ независимо выбран из водорода или необязательно замещенной C₁₋₄ алифатической группы, или две группы R⁶ у одного и того же атома азота объединены вместе с атомом азота с образованием 5-6-членного гетероциклического или
 35 гетероарильного кольца; и

каждый R⁷ независимо выбран из водорода или необязательно замещенной C₁₋₆ алифатической группы, или два R⁷ у одного и того же атома азота объединены вместе с атомом азота с образованием 5-8-членного гетероциклического или гетероарильного кольца.

40 Предпочтительные моноциклические кольца для кольца D в формуле IV включают замещенные и незамещенные фенильное, пиридинильное, пиперидинильное, пиперазинильное, пирролидинильное, тиенильное, азепанильное и морфолинильное кольца. Предпочтительные бициклические кольца для кольца D в формуле IV включают 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, 2,3-дигидро-1H-
 45 изоиндолил, 2,3-дигидро-1H-индолил, изохинолинил, хинолинил и нафтил. Примеры более предпочтительных бициклических колец для кольца D включают нафтил и изохинолинил.

Предпочтительные заместители в кольце D формулы IV включают галоген, оксо, CN, -NO₂, -N(R⁴)₂, -CO₂R, -CONH(R⁴),

-N(R⁴)COR, -SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, -SR, -OR, -C(O)R или замещенную или
 50 незамещенную группу, выбранную из 5-6-членной гетероциклической, C₆₋₁₀ арильной или C₁₋₆ алифатической группы. Более предпочтительные заместители R⁵ включают галоген, -CN,
 6 -оксо, -SR, -OR, -N(R⁴)₂, -C(O)R или замещенную или незамещенную группу, выбранную из 5-6-членной гетероциклической, C₆₋₁₀ арильной или C₁₋₆ алифатической группы. Примеры

заместителей в кольце D включают -ОН, фенил, метил, CH_2OH , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, пирролидинил, OPh , CF_3 , $\text{C}\equiv$, Cl, Br, F, I, NH_2 , $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, изопропил, трет-бутил, SEt , OMe , $\text{N}(\text{Me})_2$, метилendiокси и этилендиокси.

5 Когда группы R^x и R^y в формуле IV, взятые вместе, образуют конденсированное кольцо, предпочтительные кольца $\text{R}^x\text{-R}^y$ включают 5-, 6-, 7- или 8-членное ненасыщенное или частично ненасыщенное кольцо, имеющее 1-2 гетероатома. Это дает бициклическую кольцевую систему, содержащую пиримидиновое кольцо. Примерами предпочтительных пиримидиновых кольцевых систем формулы IV являются моно- или бициклические системы, показанные ниже.

10

15

20

25

30

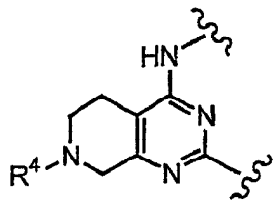
35

40

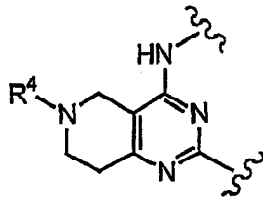
45

50

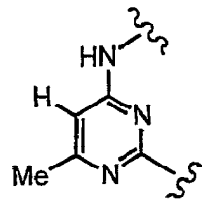
5



IV-D

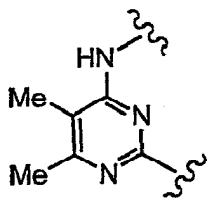


IV-E

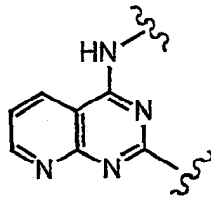


IV-G

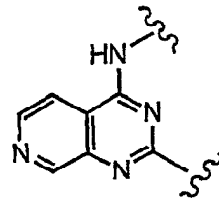
10



IV-H

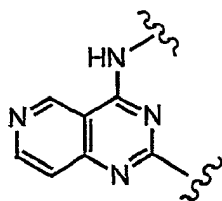


IV-J

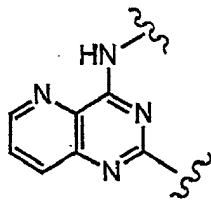


IV-K

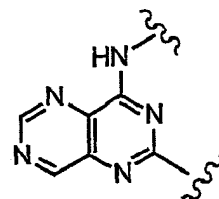
20



IV-L

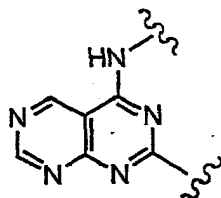


IV-M

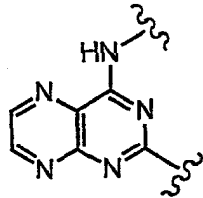


IV-N

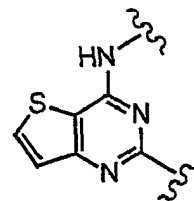
30



IV-O

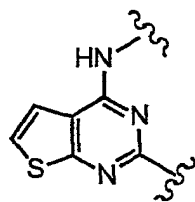


IV-P

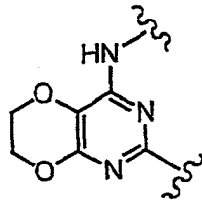


IV-Q

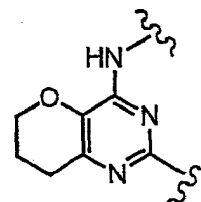
35



IV-R



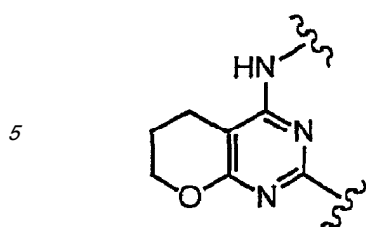
IV-S



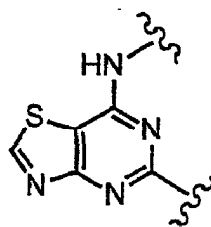
IV-T

45

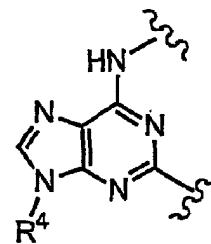
50



IV-U

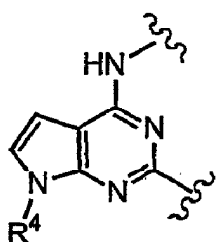


IV-V

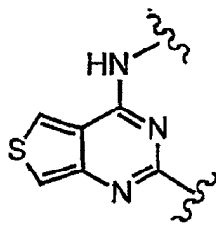


IV-W

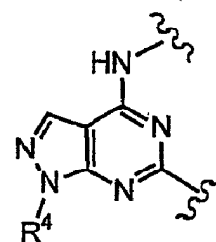
10



IV-X

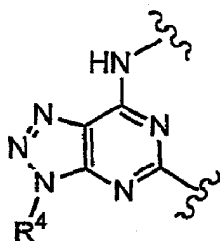


IV-Y

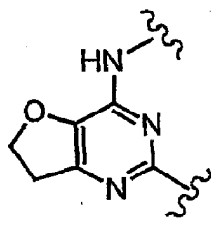


IV-Z

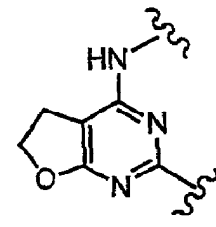
20



IV-AA

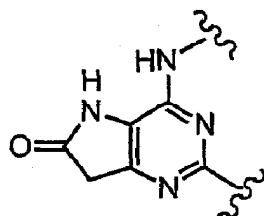


IV-BB



IV-CC

30



IV-DD

40

Более предпочтительные пиримидиновые кольцевые системы формулы IV включают IV-E, IV-G, IV-H, IV-J, IV-K, IV-L, IV-M, IV-T и IV-U.

В моноциклической пиримидиновой кольцевой системе формулы IV предпочтительные группы R^x включают водород, amino, нитро, алкил- или диалкиламино, ацетамидо или C_{1-4} алифатическую группу, такую, как метил, этил, циклопропил, изопропил или трет-бутил. Предпочтительные группы R^y включают $T-R^3$, где T представляет собой связь или метилен, и R^3 представляет собой $-R$, $-N(R^4)_2$ или $-OR$. Когда R^3 представляет собой $-R$ или $-OR$, предпочтительный R представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила или 5-6 членного гетероарильного или гетероциклического кольца. Примеры предпочтительной группы R^y включают 2-пиридил, 4-пиридил, пиперидинил, метил, этил, циклопропил, изопропил, трет-бутил, алкил- или диалкиламино, ацетамидо, необязательно замещенный фенил, такой как фенил,

45

50

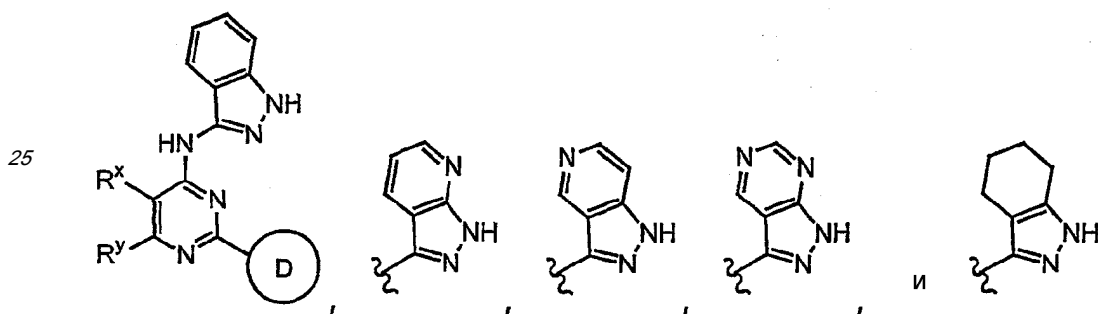
метоксифенил, триметоксифенил или галогензамещенный фенил, и метоксиметил.

В бициклической пиридиновой кольцевой системе формулы IV кольцо, образованное взятыми вместе R^x и R^y , может быть замещенным или незамещенным. Подходящие заместители включают -R, галоген, -OR, -C(=

5 O)R, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{COCOR}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{S(O)R}$, $-\text{SO}_2\text{R}$,
 $-\text{SR}$, $-\text{N(R}^4)_2$, $-\text{CON(R}^4)_2$, $-\text{SO}_2\text{N(R}^4)_2$, $-\text{OC(=O)R}$, $-\text{N(R}^4)\text{COR}$,
 $-\text{N(R}^4)\text{CO}_2$ (необязательно замещенная C_{1-6} алифатическая группа),
 $-\text{N(R}^4)\text{N(R}^4)_2$, $-\text{C=NN(R}^4)_2$, $-\text{C=N-OR}$, $-\text{N(R}^4)\text{CON(R}^4)_2$, $-\text{N(R}^4)\text{SO}_2\text{N(R}^4)_2$, $-\text{N(R}^4)\text{SO}_2\text{R}$
 10 или $-\text{OC(=O)N(R}^4)_2$, где R и R^4 - такие, как определенные выше для соединений формулы IV. Предпочтительные заместители в кольце R^x - R^y включают галоген, -R, -OR, -COR, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{CON(R}^4)_2$,

-CN или $-\text{N(R}^4)_2$, где R представляет собой замещенную или незамещенную C_{1-6} алифатическую группу.

15 Группы R^2 и $R^{2'}$ формулы IV могут быть взятые вместе с образованием конденсированного кольца, что дает бициклическую кольцевую систему, содержащую пиразольное кольцо. Предпочтительные конденсированные кольца включают бензо, пиридо, пиримидо и частично ненасыщенное 6-членное карбоциклическое кольцо. Примеры указанных конденсированных колец представлены в следующих соединениях формулы IV,
 20 имеющих пиразолсодержащую бициклическую кольцевую систему:



Предпочтительные заместители в конденсированном кольце R^2 - $R^{2'}$ формулы IV включают один или несколько из следующих заместителей:

галоген, $-\text{N(R}^4)_2$, $-\text{C}_{1-4}$ алкил, $-\text{C}_{1-4}$ галогеналкил,
 $-\text{NO}_2$, $-\text{O(C}_{1-4}\text{ алкил)}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{ алкил)}$, $-\text{CN}$, $-\text{SO}_2(\text{C}_{1-4}\text{ алкил)}$,
 35 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{OC(O)NH}_2$, $-\text{NH}_2\text{SO}_2(\text{C}_{1-4}\text{ алкил)}$, $-\text{NHC(O)(C}_{1-4}\text{ алкил)}$,
 $-\text{C(O)NH}_2$ и $-\text{CO(C}_{1-4}\text{ алкил)}$, где $(\text{C}_{1-4}\text{ алкил})$ представляет собой неразветвленную, разветвленную или циклическую алкильную группу. Предпочтительно C_{1-4} алкильная группа представляет собой метил.

Когда пиразольная кольцевая система формулы IV является моноциклической,
 40 предпочтительные группы R^2 включают водород, замещенную или незамещенную группу, выбранную из арильной, гетероарильной или C_{1-6} алифатической группы. Примеры таких предпочтительных групп R^2 включают метил, трет-бутил, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, циклопропил, фуранил, тиенил и фенил. Предпочтительной группой $R^{2'}$ является водород.

Предпочтительные соединения формулы IV имеют один или несколько, а более
 45 предпочтительно все признаки, выбранные из группы, состоящей из:

(а) кольцо D представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из фенильного, пиридинового, пиперидинового, пиперазинового, пирролидинового, тиенильного, азепанильного, морфолинового, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинового, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинового, 2,3-дигидро-1H-изоиндолильного, 2,3-дигидро-1H-индолильного, изохинолинового, хинолинового или нафтильного кольца;

50 (b) R^x представляет собой водород или C_{1-4} алифатическую группу и R^y представляет собой T-R^3 или R^x и R^y взятые вместе с их промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного 5-7-членного ненасыщенного или частично ненасыщенного

кольца, имеющего 1-2 гетероатома; и

(с) R^2 представляет собой водород или метил, и R^2 представляет собой T-W- R^6 или R, где W представляет собой

$-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-C(R^6)OC(O)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ или $-CON(R^6)-$, и R представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы или фенила, или R^2 и R^2 взяты вместе с их промежуточными атомами с образованием замещенного или незамещенного бензольного, пиридинового, пиримидинового или частично ненасыщенного 6-членного карбоциклического кольца.

Более предпочтительные соединения формулы IV имеют один или несколько, а более предпочтительно все признаки, выбранные из группы, состоящей из: (а) кольцо D представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из фенила, пиридинила, пиперидинила, пиперазинила, пирролидинила, морфолинила, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинила, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинила, 2,3-дигидро-1H-изоиндолила, 2,3-дигидро-1H-индолила, изохинолинила, хинолинила или нафтила;

(b) R^x представляет собой водород или метил и R^y представляет собой -R, $-N(R^4)_2$ или -OR или R^x и R^y взяты вместе с их промежуточными атомами с образованием 5-7-членного ненасыщенного или частично ненасыщенного кольца, имеющего 1-2 кольцевых атома азота, причем указанное кольцо является необязательно замещенным группой -R, галогеном, оксо, -OR, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-SO_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$ (необязательно замещенная C_{1-6} алифатическая группа), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$ или $-OC(=O)N(R^4)_2$; и

(с) каждый R^5 независимо выбран из галогена, оксо, CN, NO_2 , $-N(R^4)_2$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, $-SR$, -OR, $-C(O)R$ или замещенной или незамещенной группы, выбранной из 5-6-членной гетероциклической, C_{6-10} арильной или C_{1-6} алифатической группы.

Еще более предпочтительные соединения формулы IV имеют один или несколько, а более предпочтительно все признаки, выбранные из группы, состоящей из:

(а) R^x и R^y взяты вместе с их промежуточными атомами с образованием 6-членного ненасыщенного или частично ненасыщенного кольца с 1-2 кольцевыми атомами азота, необязательно замещенного галогеном, CN, оксо, C_{1-6} алкилом, C_{1-6} алкокси, (C_{1-6} алкил)карбонил, (C_{1-6} алкил)сульфонил, моно- или диалкиламино, моно- или диалкиламинокарбонил, моно- или диалкиламинокарбонил или 5-6-членным гетероарил; и

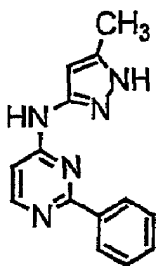
(b) каждый R^5 независимо выбран из галогена, -CN, оксо, -SR, -OR, $-N(R^4)_2$, $-C(O)R$ или замещенной или незамещенной группы, выбранной из 5-6-членной гетероциклической, C_{6-10} арильной или C_{1-6} алифатической группы; и

(с) R^2 представляет собой водород и R^2 представляет собой T-W- R^6 или R, где W представляет собой $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-C(R^6)OC(O)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$ или $-CON(R^6)-$, и R представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы или фенила, или R^2 и R^2 , взятые вместе с их промежуточными атомами с образованием бензольного, пиридинового или частично ненасыщенного 6-членного карбоциклического кольца, необязательно замещенного галогеном, оксо, $-N(R^4)_2$, $-C_{1-4}$ алкилом, $-C_{1-4}$ галогеналкилом, $-NO_2$, $-O(C_{1-4}$ алкилом), $-CO_2(C_{1-4}$ алкилом), $-CN$, $-SO_2(C_{1-4}$ алкилом), $-SO_2NH_2$, $-OC(O)NH_2$, $-NH_2SO_2(C_{1-4}$ алкилом), $-NHC(O)(C_{1-4}$ алкилом), $-C(O)NH_2$ или $-CO(C_{1-4}$ алкилом), где (C_{1-4} алкил) представляет собой неразветвленную, разветвленную или циклическую алкильную группу.

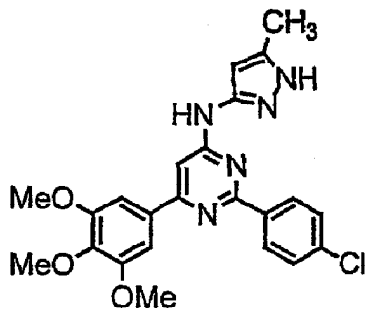
Представительные соединения формулы IV показаны ниже в таблице 3.

Таблица 3

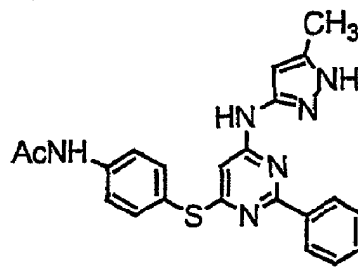
5



IV-1



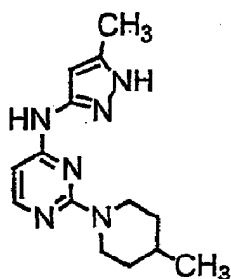
IV-2



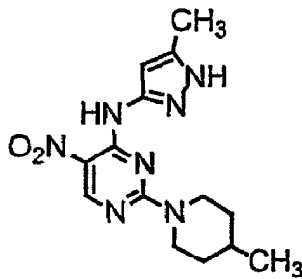
IV-3

10

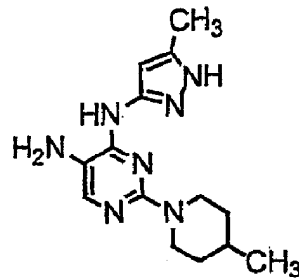
15



IV-4



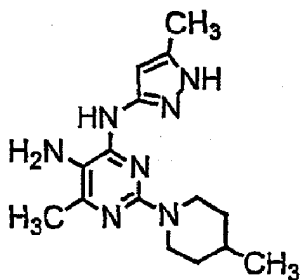
IV-5



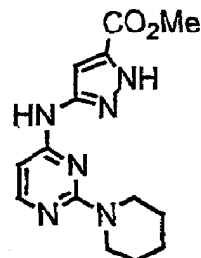
IV-6

20

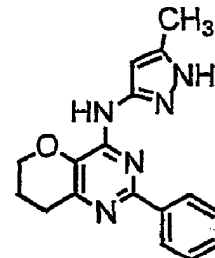
25



IV-7



IV-8

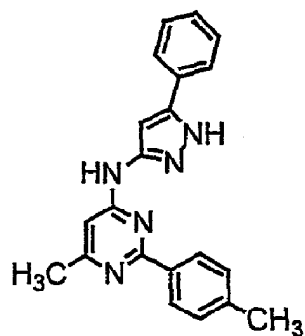


IV-9

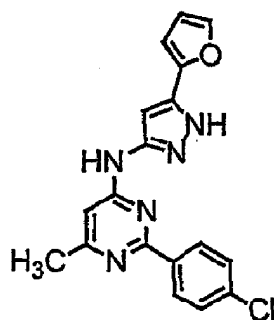
30

35

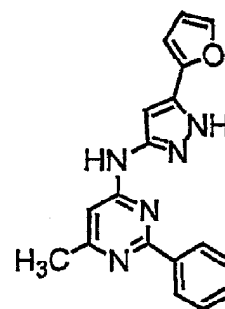
40



IV-10



IV-11

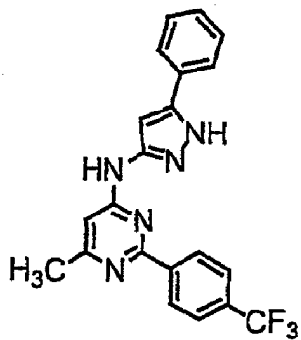


IV-12

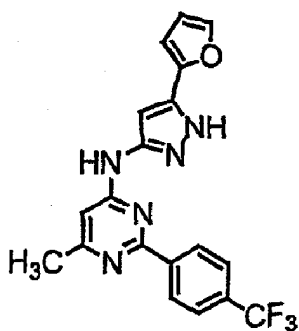
45

50

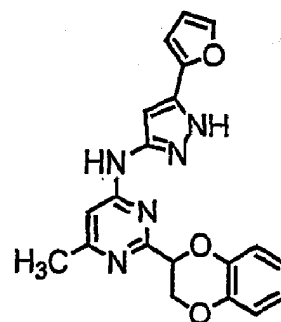
5



IV-13



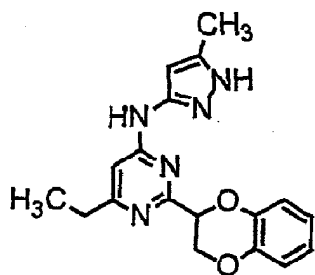
IV-14



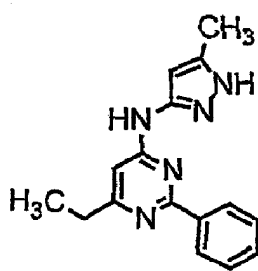
IV-15

10

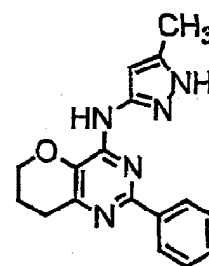
15



IV-16



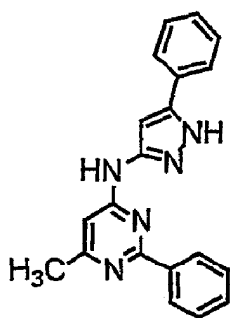
IV-17



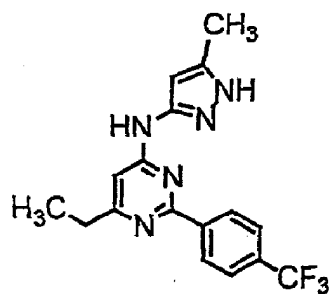
IV-18

20

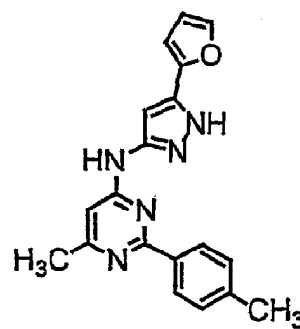
25



IV-19



IV-20

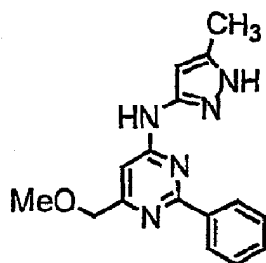


IV-21

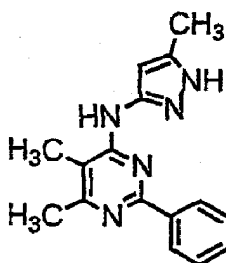
30

35

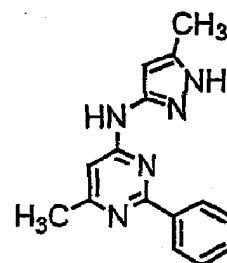
40



IV-22



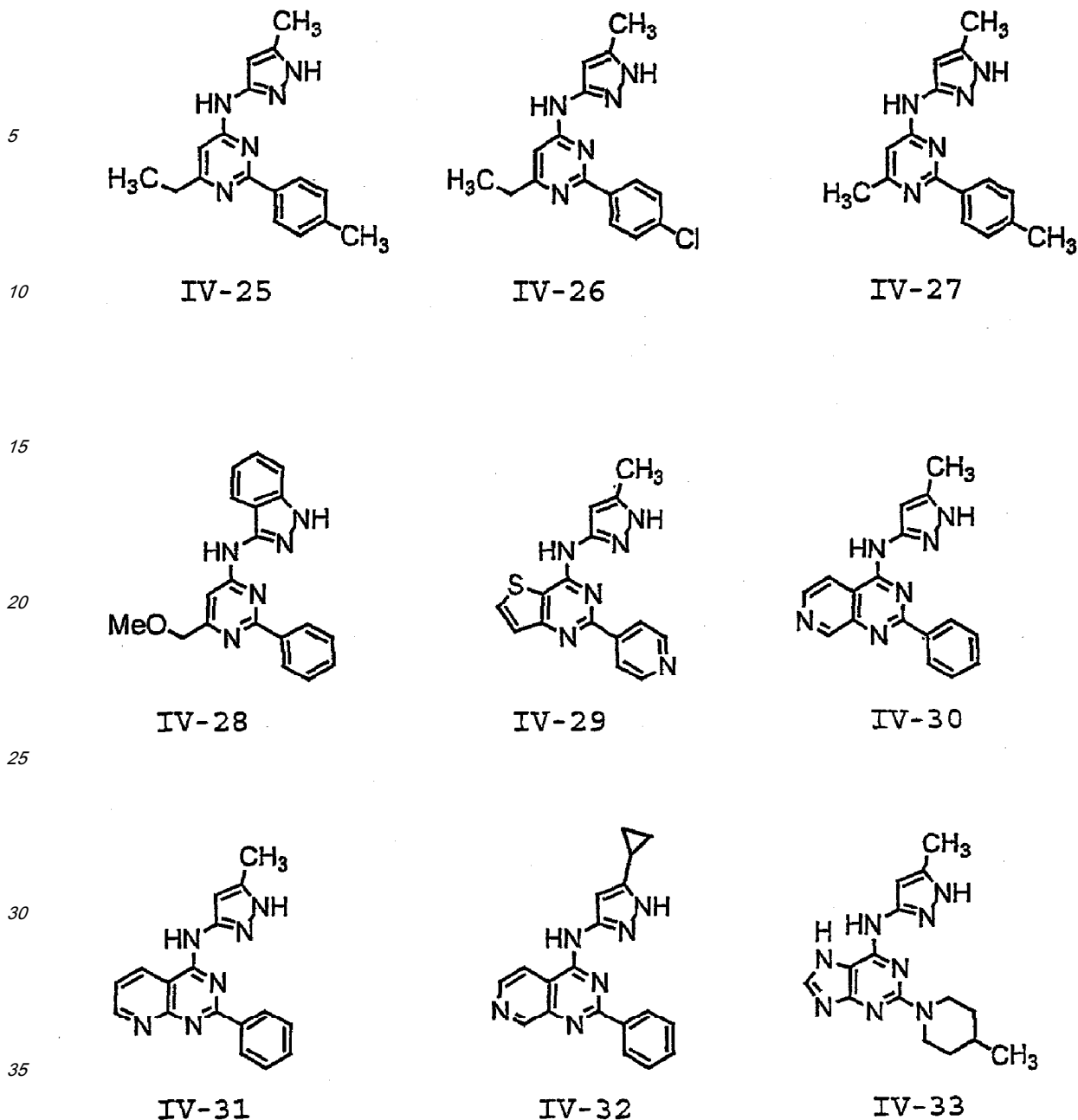
IV-23



IV-24

45

50



В другом варианте настоящее изобретение представляет композицию, содержащую соединение формулы IV и фармацевтически приемлемый носитель.

Одним объектом настоящего изобретения является способ ингибирования активности протеинкиназы GSK-3 у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы IV.

Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения заболевания, облегчаемого лечением ингибитором GSK-3, включающий стадию введения пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы IV.

Еще одним объектом настоящего изобретения является способ усиления синтеза гликогена и/или снижения уровня глюкозы в крови у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы IV. Данный способ особенно полезен для больных диабетом.

Еще одним объектом настоящего изобретения является способ ингибирования продукции гиперфосфорилированного белка Тау у пациента, нуждающегося в этом,

включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы IV. Данный способ особенно полезен для остановки или замедления развития болезни Альцгеймера.

5 Еще одним объектом настоящего изобретения является способ ингибирования фосфорилирования β -катенина у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы IV. Данный способ особенно полезен для лечения шизофрении.

Одним объектом настоящего изобретения является способ ингибирования активности протеинкиназы Auroга у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы IV. Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения заболевания, облегчаемого лечением ингибитором протеинкиназы Auroга, включающий стадию введения пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы IV. Данный способ особенно полезен для лечения рака,

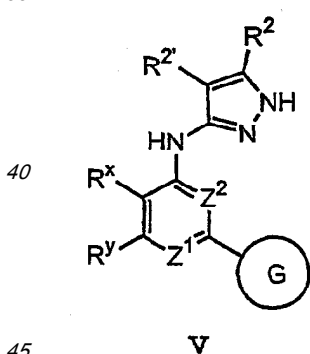
15 такого как рак ободочной кишки, рак яичника и рак молочной железы. Одним объектом настоящего изобретения является способ ингибирования активности протеинкиназы CDK-2 у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы IV.

Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения 20 заболевания, облегчаемого лечением ингибитором протеинкиназы CDK-2, включающий стадию введения пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы IV. Данный способ особенно полезен для лечения рака, болезни Альцгеймера, рестеноза, ангиогенеза, гломерулонефрита, цитомегаловируса, ВИЧ, герпеса, псориаза, атеросклероза, алопеции и аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит.

Еще одним объектом настоящего изобретения является способ ингибирования активности GSK-3, Auroга или CDK-2 в биологическом образце, включающий осуществление контактирования биологического образца с ингибитором GSK-3, Auroга или CDK-2 формулы IV или с содержащей его фармацевтической композицией в количестве, эффективном для ингибирования GSK-3, Auroга или CDK-2.

30 Каждый из указанных выше способов, направленных на ингибирование GSK-3, Auroга или CDK-2 или лечение заболевания, облегчаемого указанным ингибированием, предпочтительно осуществляют с использованием предпочтительного соединения формулы IV, такого, как описанные выше соединения.

Другой вариант настоящего изобретения относится к соединениям формулы V:



или их фармацевтически приемлемым производным или пролекарствам, где:

Z^1 представляет собой N, CR^a или CH и Z^2 представляет собой N или CH, при условии что один из Z^1 и Z^2 представляет собой азот;

50 G представляет собой кольцо C или кольцо D;

кольцо C выбрано из фенильного, пиридинильного, пиримидинильного, пиридазинильного, пиазинильного или 1,2,4-триазинильного кольца, причем указанное кольцо C имеет один или два заместителя в орто-положении, выбранных из $-R^1$, любое замещаемое не орто-положение в кольце C независимо замещено радикалом $-R^5$, и два

соседних заместителя в кольце С необязательно объединены вместе с их промежуточными атомами с образованием конденсированного ненасыщенного или частично ненасыщенного 5-6-членного кольца, имеющего 0-3 гетероатома, выбранных из кислорода, серы или азота, причем указанное конденсированное кольцо является необязательно замещенным

5 галогеном, оксогруппой или радикалом $-R^8$;

кольцо D представляет собой 5-7-членное моноциклическое кольцо или 8-10-членное бициклическое кольцо, выбранное из арильного, гетероарильного, гетероциклического или карбоциклического колец, из которых гетероарильное или гетероциклическое кольцо имеет 1-4 кольцевых гетероатома, выбранных из азота, кислорода или серы, где кольцо D замещено у любого замещаемого кольцевого углерода оксогруппой или группой $-R^5$ и у любого замещаемого кольцевого азота группой $-R^4$, при условии что, когда кольцо D представляет собой шестичленное арильное или гетероарильное кольцо, $-R^5$ представляет собой водород в каждом орто-положении кольца D;

15 R^1 выбран из галогена, $-CN$, $-NO_2$, $T-V-R^6$, фенила, 5-6-членного гетероарильного кольца, 5-6-членного гетероциклического кольца или C_{1-6} алифатической группы, причем указанные фенильное, гетероарильное и гетероциклическое кольца являются необязательно замещенными каждой группами в количестве до трех, независимо выбранными из галогена, оксо или $-R^8$, указанная C_{1-6} алифатическая группа является необязательно замещенной галогеном, циано, нитро или кислородом, или R^1 и соседний

20 заместитель, взятые вместе с их промежуточными атомами, образуют указанное кольцо, конденсированное с кольцом С;

R^x и R^y независимо выбраны из $T-R^3$, или R^x и R^y объединены вместе с их промежуточными атомами с образованием конденсированного ненасыщенного или частично ненасыщенного 5-8-членного кольца, имеющего 0-3 кольцевых гетероатома, выбранных из кислорода, серы или азота, где любой замещаемый атом углерода в указанном конденсированном кольце, образованном радикалами R^x и R^y , замещен оксогруппой или $T-R^3$, и любой замещаемый атом азота в указанном кольце, образованном радикалами R^x и R^y , замещен радикалом R^4 ;

30 Т представляет собой связь или C_{1-4} алкилиденовую цепь;

R^2 и $R^{2'}$ независимо выбраны из $-R$, $-T-W-R^6$, или R^2 и $R^{2'}$ объединены вместе с их промежуточными атомами с образованием конденсированного 5-8-членного ненасыщенного или частично ненасыщенного кольца, имеющего 0-3 кольцевых гетероатома, выбранных из азота, кислорода или серы, где любой замещаемый атом углерода в указанном конденсированном кольце, образованном радикалами R^2 и $R^{2'}$, замещен галогеном, оксогруппой, $-CN$, NO_2 , $-R^7$ или $V-R^6$ и любой замещаемый атом азота в указанном кольце, образованном радикалами R^2 и $R^{2'}$, замещен радикалом R^4 ;

40 R^3 выбран из $-R$, галогена, $-OR$, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$, $-COCH_2COR$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^7)_2$, $-SO_2N(R^7)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^7)COR$, $-N(R^7)CO_2$ (необязательно замещенная C_{1-6} алифатическая группа), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^7)CON(R^7)_2$, $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$, $-N(R^4)SO_2R$ или $-OC(=O)N(R^7)_2$;

45 каждый R независимо выбран из водорода или необязательно замещенной группы, выбранной из C_{1-6} алифатической группы, C_{6-10} арила, гетероарильного кольца, имеющего 5-10 кольцевых атомов, или гетероциклического кольца, имеющего 5-10 кольцевых атомов;

каждый R^4 независимо выбран из $-R^7$, $-COR^7$, $-CO_2$ (необязательно замещенная C_{1-6} алифатическая группа), $-CON(R^7)_2$ или $-SO_2R^7$, или два радикала R^4 у одного и того же атома азота, взятые вместе друг с другом, образуют 5-8-членное гетероциклическое или гетероарильное кольцо;

50 каждый R^5 независимо выбран из $-R$, галогена, $-OR$, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-SO_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$ (необязательно замещенная C_{1-6}

алифатическая группа), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$,
 $-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$ или
 $-OC(=O)N(R^4)_2$, или R^5 и соседний заместитель, взятые вместе с их промежуточными
атомами, образуют указанное кольцо, конденсированное с кольцом С;

5 V представляет собой $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-N(R^6)SO_2-$,
 $-SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-N(R^6)CO-$, $-N(R^6)C(O)O-$,
 $-N(R^6)CON(R^6)-$, $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)N(R^6)-$, $-C(O)N(R^6)-$,
 $-OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$,
10 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$,
 $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ или $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$;

W представляет собой $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$,
 $-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$,
 $-C(R^6)OC(O)-$, $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$,
15 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$,
 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ или $-CON(R^6)-$;

каждый R^6 независимо выбран из водорода или необязательно замещенной C_{1-4}
алифатической группы, или две группы R^6 у одного и того же атома азота взяты вместе с
атомом азота с образованием 5-6-членного гетероциклического или гетероарильного
20 кольца;

каждый R^7 независимо выбран из водорода или необязательно замещенной C_{1-6}
алифатической группы, или два R^7 у одного и того же атома азота взяты вместе с атомом
азота с образованием 5-8-членного гетероциклического или гетероарильного кольца;

каждый R^8 независимо выбран из необязательно замещенной C_{1-4} алифатической
25 группы, $-OR^6$, $-SR^6$, $-COR^6$, $-SO_2R^6$, $-N(R^6)_2$,

$-N(R^6)N(R^6)_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-CON(R^6)_2$ или $-CO_2R^6$; и

R^a выбран из галогена, $-OR$, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$, $-NO_2$,

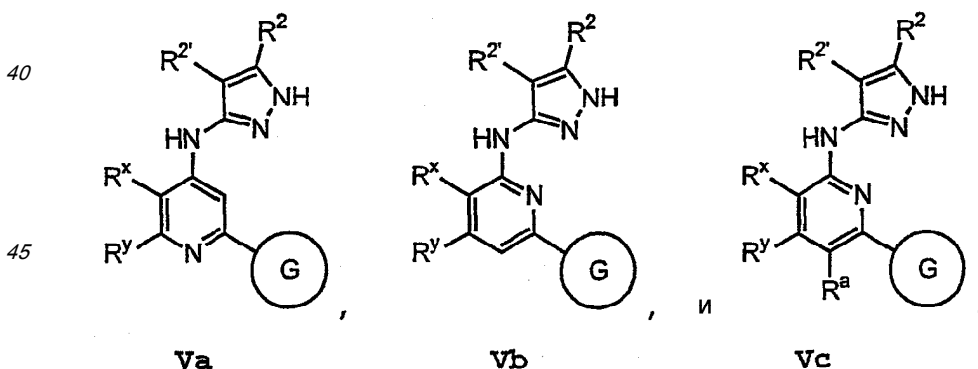
$-CN$, $-S(O)R$, $-SO_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$

30 (необязательно замещенная C_{1-6} алифатическая группа), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-$
 OR , $-N(R^4)CON(R^4)_2$,

$-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, $-OC(=O)N(R^4)_2$ или необязательно замещенной группы,
выбранной из C_{1-6} алифатической группы, C_{6-10} арильной группы, гетероарильного кольца,
имеющего 5-10 кольцевых атомов, или гетероциклического кольца, имеющего 5-10

35 кольцевых атомов.

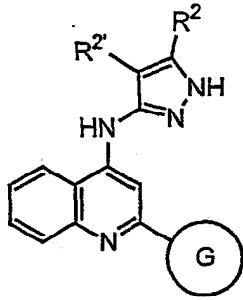
Соединения формулы V могут быть представлены с конкретными Z^1 и Z^2 , как показано
ниже:



50 Когда группы R^x и R^y в формуле V взяты вместе друг с другом с образованием
конденсированного кольца, предпочтительные кольца R^x-R^y включают 5-, 6-, 7- или 8-
членное ненасыщенное или частично ненасыщенное кольцо, имеющее 0-2 гетероатома,
причем указанное кольцо R^x-R^y является необязательно замещенным. Это дает

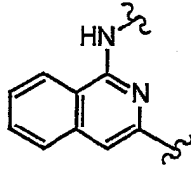
бициклическую кольцевую систему, содержащую пиридиновое кольцо. Примеры предпочтительных бициклических кольцевых систем формулы V показаны ниже.

5

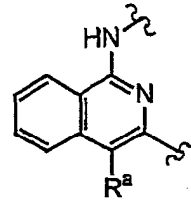


Va-A

10

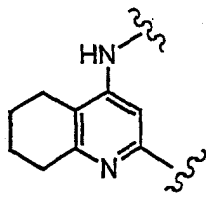


Vb-A



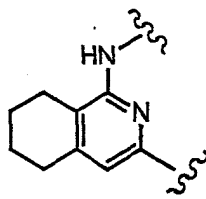
Vc-A

15

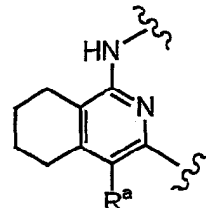


Va-B

20



Vb-B



Vc-B

25

30

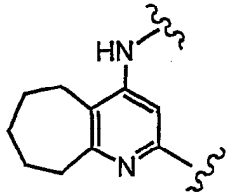
35

40

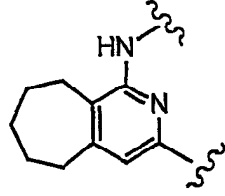
45

50

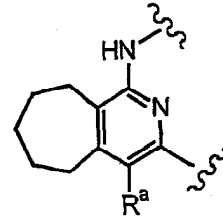
5



Va-C

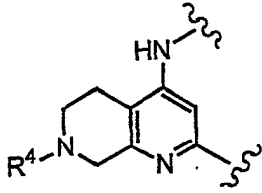


Vb-C

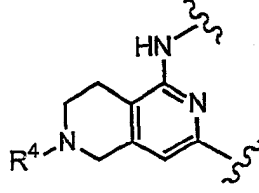


Vc-C

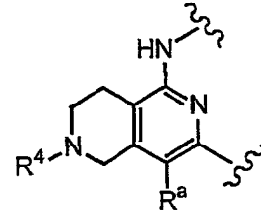
10



Va-D

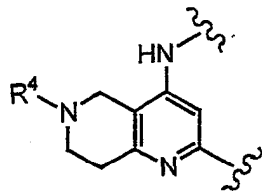


Vb-D

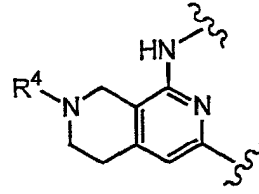


Vc-D

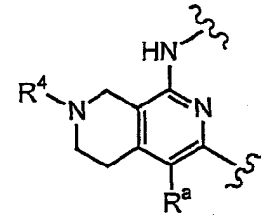
20



Va-E

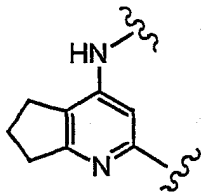


Vb-E

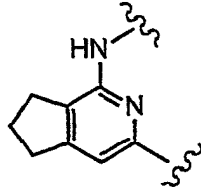


Vc-E

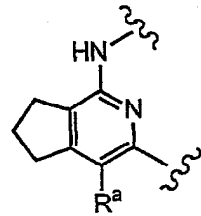
30



Va-F



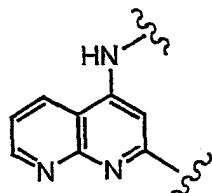
Vb-F



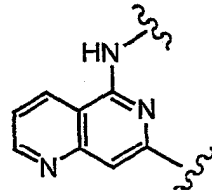
Vc-F

35

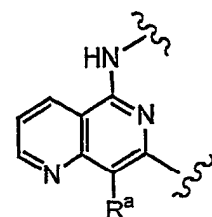
40



Va-J

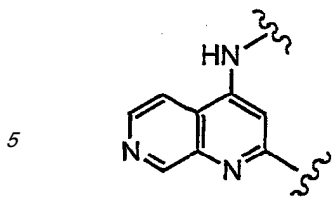


Vb-J

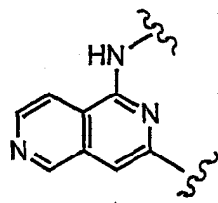


Vc-J

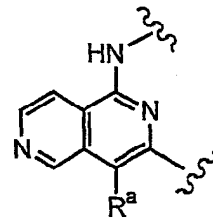
50



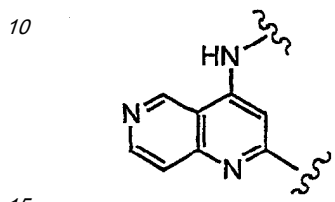
Va-K



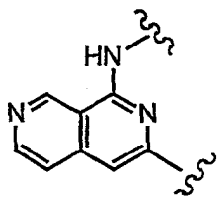
Vb-K



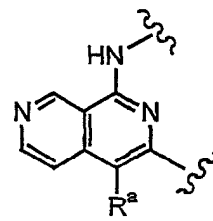
Vc-K



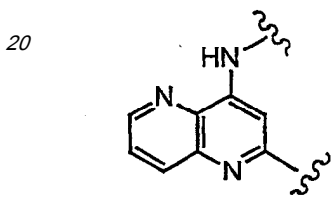
Va-L



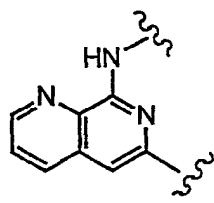
Vb-L



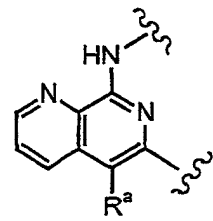
Vc-L



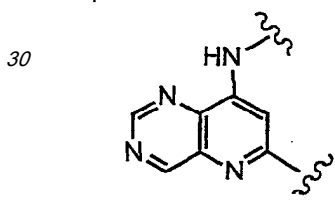
Va-M



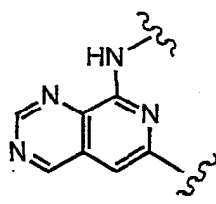
Vb-M



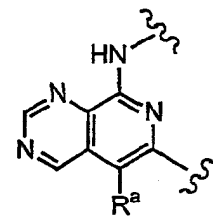
Vc-M



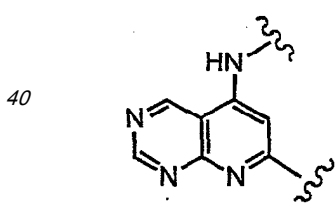
Va-N



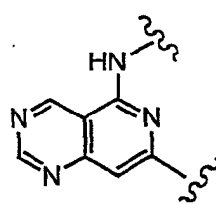
Vb-N



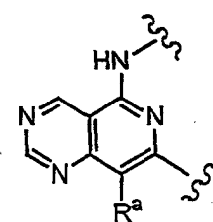
Vc-N



Va-O



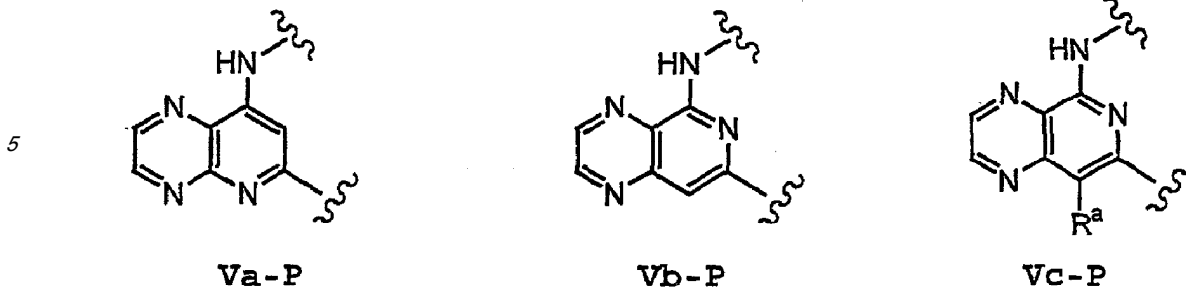
Vb-O



Vc-O

45

50



10 Более предпочтительные бициклические кольцевые системы формулы V включают Va-A, Vb-A, Vc-A, Va-B, Vb-B, Vc-B, Va-D, Vb-D, Vc-D, Va-E, Vb-E, Vc-E, Va-J, Vb-J, Vc-J, Va-K, Vb-K, Vc-K, Va-L, Vb-L, Vc-L, Va-M, Vb-M и Vc-M, наиболее предпочтительно Va-A, Vb-A, Vc-A, Va-B, Vb-B и Vc-B.

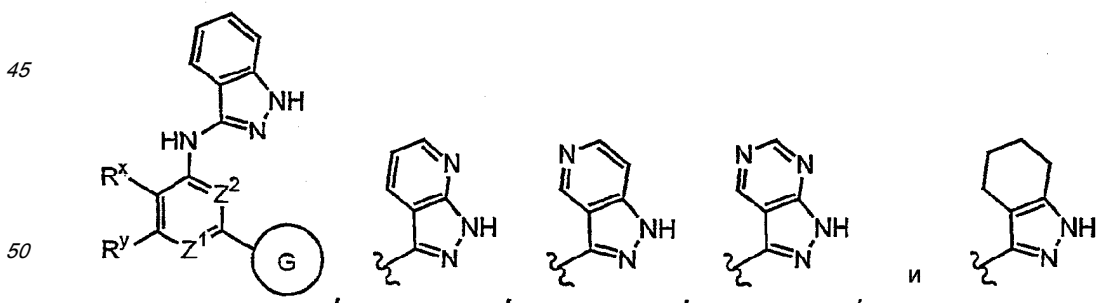
15 В моноциклической пиридиновой кольцевой системе формулы V предпочтительные группы R^x включают водород, алкил- или диалкиламино, ацетамино или C_{1-4} алифатическую группу, такую, как метил, этил, циклопропил, изопропил или трет-бутил. Предпочтительные группы R^y включают $T-R^3$, где T представляет собой связь или метилен, и R^3 представляет собой -R,

20 $-N(R^4)_2$ или -OR. Когда R^3 представляет собой -R или -OR, предпочтительный R представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила или 5-6 членного гетероарильного или гетероциклического кольца. Примеры предпочтительной группы R^y включают 2-пиридил, 4-пиридил, пиперидинил, метил, этил, циклопропил, изопропил, трет-бутил, алкил- или диалкиламино, ацетамино, необязательно замещенный фенил, такой как фенил или галогензамещенный фенил, и метоксиметил.

25 В бициклической пиримидиновой кольцевой системе формулы V кольцо, образованное взятыми вместе R^x и R^y , может быть замещенным или незамещенным. Подходящие заместители включают -R, галоген, -OR, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-SO_2R$,

30 $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$ (необязательно замещенная C_{1-6} алифатическая группа), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$ или $-OC(=O)N(R^4)_2$, где R и R^4 - такие, как определенные выше. Предпочтительные заместители в кольце R^x-R^y включают галоген, -R, -OR, -COR, $-CO_2R$, $-CON(R^4)_2$, $-CN$ или $-N(R^4)_2$, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу.

35 Группы R^2 и $R^{2'}$ формулы V могут быть взяты вместе друг с другом с образованием конденсированного кольца, что дает бициклическую кольцевую систему, содержащую пиразольное кольцо. Предпочтительные конденсированные кольца включают бензо, пиридо, пиримидо и частично ненасыщенное 6-членное карбоциклическое кольцо. Примеры указанных конденсированных колец представлены в следующих соединениях формулы V, имеющих пиразолсодержащую бициклическую кольцевую систему:



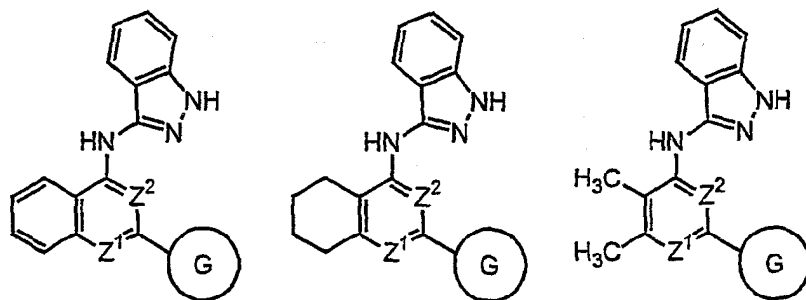
Предпочтительные заместители в конденсированном кольце $R^2-R^{2'}$ формулы V

включают один или несколько из следующих заместителей:

галоген, $-N(R^4)_2$, $-C_{1-4}$ алкил, $-C_{1-4}$ галогеналкил,
 $-NO_2$, $-O(C_{1-4}$ алкил), $-CO_2(C_{1-4}$ алкил), $-CN$, $-SO_2(C_{1-4}$ алкил),
 $-SO_2NH_2$, $-OC(O)NH_2$, $-NH_2SO_2(C_{1-4}$ алкил), $-NHC(O)(C_{1-4}$ алкил),
 $-C(O)NH_2$ и $-CO(C_{1-4}$ алкил), где $(C_{1-4}$ алкил) представляет собой неразветвленную,
 5 разветвленную или циклическую алкильную группу. Предпочтительно C_{1-4} алкильная группа представляет собой метил.

Когда пиразольная кольцевая система является моноциклической, предпочтительные группы R^2 включают водород, C_{1-4} алифатическую группу, алкоксикарбонил,
 10 (не)замещенный фенил, гидроксиалкил, алкоксиалкил, аминокарбонил, моно- или диалкиламинокарбонил, аминокалкил, алкиламиноалкил, диалкиламиноалкил, фениламинокарбонил и (N-гетероцикл)карбонил. Примеры таких предпочтительных заместителей R^2 включают метил, циклопропил, этил, изопропил, пропил, трет-бутил, циклопентил, фенил, CO_2H , CO_2CH_3 , CH_2OH , CH_2OCH_3 , $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH_2CH_2CH_2OCH_3$,
 15 $CH_2CH_2CH_2OCH_2Ph$, $CH_2CH_2CH_2NH_2$, $CH_2CH_2CH_2NHCOOC(CH_3)_3$, $CONHCH(CH_3)_2$, $CONHCH_2CH=CH_2$, $CONHCH_2CH_2OCH_3$, $CONHCH_2Ph$, $CONH$ (циклогексил), $CON(Et)_2$, $CON(CH_3)CH_2Ph$, $CONH(n-C_3H_7)$, $CON(Et)CH_2CH_2CH_3$, $CONHCH_2CH(CH_3)_2$, $CON(n-C_3H_7)_2$, CO (3-метоксиметилпирролидин-1-ил), $CONH$ (3-толил), $CONH$ (4-толил), $CONHCH_3$, CO (морфолин-1-ил), CO (4-метилпиперазин-1-ил), $CONHCH_2CH_2OH$, $CONH_2$ и
 20 CO (пиперидин-1-ил). Предпочтительным R^2 является водород.

Более предпочтительными кольцевыми системами формулы V являются следующие ниже системы, которые могут быть замещенными так, как описано выше, где R^2 и R^2 ,
 взятые вместе с пир-азольным кольцом, образуют необязательно замещенное индазольное кольцо, и R^x и R^y представляют каждый метил или R^x и R^y , взятые вместе с
 25 пиридиновым кольцом, образуют необязательно замещенное хинолиновое, изохинолиновое, тетрагидрохинолиновое или тетрагидроизохинолиновое кольцо:



V-Aa

V-Ba

V-Ha

Когда G представляет собой кольцо C, предпочтительными группами для кольца C в формуле V являются фенил и пиридинил. Когда два соседних заместителя в кольце C
 40 взяты вместе друг с другом с образованием конденсированного кольца, кольцо C представляет собой бициклическую кольцевую систему. Предпочтительные конденсированные кольца включают бензольное или пиридиновое кольцо.

Такие кольца предпочтительно конденсированы в орто- и мета-положениях кольца C. Примеры предпочтительных бициклических систем для кольца C включают нафтил и
 45 изохинолинил. Предпочтительные группы R^1 включают галоген, необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу, фенил, $-COR^6$, $-OR^6$, $-CN$, $-SO_2R^6$, $-SO_2NH_2$, $-N(R^6)_2$, $-CO_2R^6$, $-CONH_2$, $-NHCOR^6$, $-OC(O)NH_2$ или $-NHSO_2R^6$.

Когда R^1 представляет собой необязательно замещенную
 50 C_{1-6} алифатическую группу, наиболее предпочтительными необязательными заместителями являются галогены. Примеры предпочтительных групп R^1 включают $-CF_3$, $-Cl$, $-F$, $-CN$, $COCH_3$, $-OCH_3$, $-OH$, $-CH_2CH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_3$, $-CF_2CH_3$, циклогексил, трет-бутил,

изопропил,

циклопропил, $-C\equiv$, $-C\equiv CH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-CO_2CH_3$, $-CONH_2$, $-NHCOCH_3$, $-OC(O)NH_2$, $-NHSO_2CH_3$ и $-OCF_3$.

В кольце С предпочтительные заместители R^5 , когда они присутствуют, включают галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу, $-OR$, $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-SO_2N(R^4)_2$ и $-N(R^4)SO_2R$. Более предпочтительные заместители R^5 включают $-Cl$, $-F$, $-CN$, $-CF_3$,

$-NH_2$, $NH(C_{1-4}$ алифатическую группу), $-N(C_{1-4}$ алифатическую группу) $_2$, $-O(C_{1-4}$ алифатическую группу), C_{1-4} алифатическую группу и $-CO_2(C_{1-4}$ алифатическую группу). Примеры таких предпочтительных заместителей включают $-Cl$, $-F$, $-CN$, $-CF_3$, $-NH_2$, $-NHMe$, $-NMe_2$,

$-OEt$, метил, этил, циклопропил, изопропил, трет-бутил и $-CO_2Et$.

Когда G представляет собой кольцо D, предпочтительные моноциклические кольца для кольца D в формуле V включают замещенные и незамещенные фенильное, пиридинильное, пиперидинильное, пиперазинильное, пирролидинильное, тиенильное, азепанильное и морфолинильное кольца. Когда два соседних заместителя в кольце D взяты вместе друг с другом с образованием конденсированного кольца, кольцевая система D является бициклической. Предпочтительные бициклические кольца для кольца D в формуле V включают 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, 2,3-дигидро-1H-изоиндолил, 2,3-дигидро-1H-индолил, изохинолинил, хинолинил и нафтил. Примеры более предпочтительных бициклических систем для кольца D включают нафтил и изохинолинил.

Предпочтительные заместители в кольце D формулы V включают один или несколько из следующих заместителей: галоген, оксо, CN , $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, $-SR$, $-OR$, $-C(O)R$ или замещенную или незамещенную группу, выбранную из 5-6-членной гетероциклической, C_{6-10} арильной или C_{1-6} алифатической группы. Более предпочтительные заместители для кольца D включают галоген, $-CN$, оксо, $-SR$, $-OR$, $-N(R^4)_2$, $-C(O)R$ или замещенную или незамещенную группу, выбранную из 5-6-членной гетероциклической, C_{6-10} арильной или C_{1-6} алифатической группы. Примеры заместителей для кольца D включают $-OH$, фенил, метил, CH_2OH , CH_2CH_2OH , пирролидинил, OPh , CF_3 , $C\equiv$, Cl , Br , F , I , NH_2 , $C(O)CH_3$, изопропил, трет-бутил, SEt , OMe , $N(Me)_2$, метилendiокси и этилендиокси.

Предпочтительные соединения формулы V имеют один или несколько, а более предпочтительно все признаки, выбранные из группы, состоящей из:

(а) кольцо С представляет собой фенильное или пиридинильное кольцо, необязательно замещенное группой $-R^5$, причем когда кольцо С и два соседних заместителя в нем образуют бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система выбрана из нафтильного, хинолинильного или изохинолинильного кольца, и R^1 представляет собой галоген, необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу, фенил, $-COR^6$, $-OR^6$, $-CN$, $-SO_2R^6$, $-SO_2NH_2$, $-N(R^6)_2$, $-CO_2R^6$, $-CONH_2$, $-NHCOR^6$, $-OC(O)NH_2$ или $-NHSO_2R^6$; или кольцо D представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из фенильного, пиридинильного, пиперидинильного, пиперазинильного, пирролидинильного, тиенильного, азепанильного, морфолинильного, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинильного, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинильного, 2,3-дигидро-1H-изоиндолильного, 2,3-дигидро-1H-индолильного, изохинолинильного, хинолинильного или нафтильного кольца;

(b) R^x представляет собой водород или C_{1-4} алифатическую группу и R^y представляет собой $T-R^3$, или R^x и R^y взяты вместе с их промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного 5-7-членного ненасыщенного или частично ненасыщенного кольца, имеющего 0-2 кольцевых атома азота; и

(c) R^2 представляет собой водород и R^2 представляет собой водород или замещенную

или незамещенную группу, выбранную из арильной, гетероарильной или C_{1-6} алифатической группы, или R^2 и $R^{2'}$ взяты вместе с их промежуточными атомами с образованием замещенного или незамещенного бензольного, пиридинового, пиримидинового или частично ненасыщенного 6-членного карбоциклического кольца.

5 Более предпочтительные соединения формулы V имеют один или несколько, а более предпочтительно все признаки, выбранные из группы, состоящей из:

(а) кольцо С представляет собой фенильное или пиридинильное кольцо, необязательно замещенное группой $-R^5$, причем когда кольцо С и два соседних заместителя в нем образуют бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система

10 представляет собой нафтильное кольцо, и R^1 представляет собой галоген, C_{1-6} галогеналифатическую группу, C_{1-6} алифатическую группу, фенил или $-CN$; или кольцо D представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из фенила, пиридинила, пиперидинила, пиперазинила, пирролидинила, морфолинила, 1,2,3,4-тетрагидроизо-хинолинила, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинила, 2,3-дигидро-1H-изо-индолила, 2,3-дигидро-1H-индолила, изохинолинила, хинолинила или нафтила;

(b) R^x представляет собой водород или метил и R^y представляет собой $-R$, $N(R^4)_2$ или $-OR$, или R^x и R^y взяты вместе с их промежуточными атомами с образованием бензольного или 5-7-членного частично ненасыщенного карбоциклического кольца, необязательно замещенного группой $-R$, галогеном, $-OR$, $-C(=$

20 $O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-SO_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$ (необязательно замещенная C_{1-6} алифатическая группа), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$ или $-OC(=O)N(R^4)_2$;

(c) R^2 представляет собой водород и R^2 представляет собой водород или замещенную или незамещенную группу, выбранную из арильной или C_{1-6} алифатической группы, или R^2 и $R^{2'}$ взяты вместе с их промежуточными атомами с образованием замещенного или незамещенного бензольного, пиридинового, пиримидинового или частично ненасыщенного 6-членного карбоциклического кольца; и

(d) кольцо D является замещенным оксогруппой или R^5 , причем каждый R^5 независимо выбран из галогена, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, необязательно замещенной C_{1-6} алифатической группы, $-OR$, $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)_2$, $-N(R^4)COR$, $-SO_2N(R^4)_2$ или $-N(R^4)SO_2R$.

Еще более предпочтительные соединения формулы V имеют один или несколько, а более предпочтительно все признаки, выбранные из группы, состоящей из:

(а) кольцо С представляет собой фенильное или пиридинильное кольцо, необязательно замещенное группой $-R^5$, причем когда кольцо С и два соседних заместителя в нем образуют бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система представляет собой нафтильное кольцо, и R^1 представляет собой галоген, C_{1-4} алифатическую группу, необязательно замещенную галогеном, или

40 $-CN$; или кольцо D представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из фенила, пиридинила, пиперидинила, пиперазинила, пирролидинила, морфолинила, 1,2,3,4-тетрагидроизо-хинолинила, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинила, изохинолинила, хинолинила или нафтила;

(b) R^x представляет собой водород или метил и R^y представляет собой метил, метоксиметил, этил, циклопропил, изопропил, трет-бутил, алкил- или необязательно замещенную группу, выбранную из 2-пиридила, 4-пиридила, пиперидинила или фенила, или R^x и R^y взяты вместе с их промежуточными атомами с образованием бензольного кольца или 6-членного частично ненасыщенного карбоциклического кольца, необязательно замещенного галогеном, CN , оксо, C_{1-6} алкилом, C_{1-6} алкокси, (C_{1-6} алкил)карбонилем, (C_{1-6} алкил)сульфонилем, моно- или диалкиламино, моно- или диалкиламинокарбонилем, моно- или диалкиламинокарбонилокси или 5-6-членным гетероарилем;

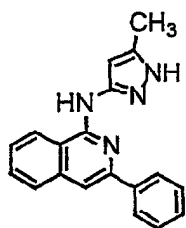
(c) R^2 и $R^{2'}$ взяты вместе с их промежуточными атомами с образованием бензольного, пиридинового, пиримидинового или частично ненасыщенного 6-членного карбоциклического

кольца, необязательно замещенного галогеном, $-N(R^4)_2$, $-C_{1-4}$ алкилом, $-C_{1-4}$ галогеналкилом, $-NO_2$, $-O(C_{1-4}$ алкилом), $-CO_2(C_{1-4}$ алкилом), $-CN$, $-SO_2(C_{1-4}$ алкилом), $-SO_2NH_2$, $-OC(O)NH_2$, $-NH_2SO_2(C_{1-4}$ алкилом), $-NHC(O)(C_{1-4}$ алкилом), $-C(O)NH_2$ или $-CO(C_{1-4}$ алкилом), где $(C_{1-4}$ алкил) представляет собой неразветвленную, разветвленную или циклическую алкильную группу; и

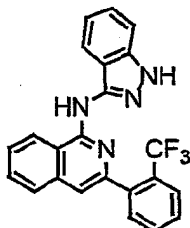
(d) кольцо D является замещенным оксогруппой или R^5 , где каждый R^5 независимо выбран из $-Cl$, $-F$, $-CN$, $-CF_3$, $-NH_2$, $NH(C_{1-4}$ алифатической группы), $-N(C_{1-4}$ алифатической группы) $_2$, $-O(C_{1-4}$ алифатической группы), C_{1-4} алифатической группы и $-CO_2(C_{1-4}$ алифатической группы).

Представительные соединения формулы V показаны ниже в таблице 4.

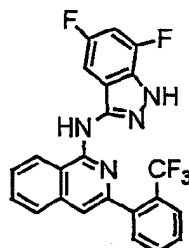
Таблица 4



V-1

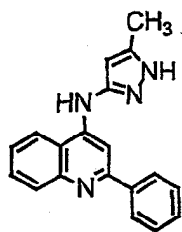


V-2

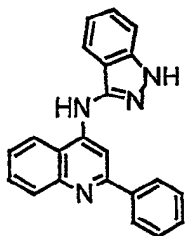


V-3

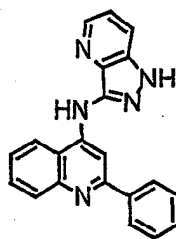
5



V-4

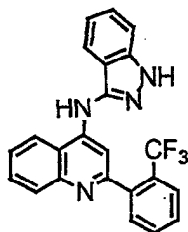


V-5

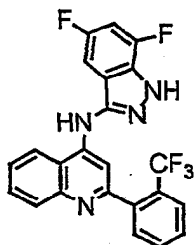


V-6

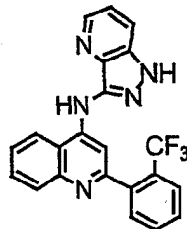
10



V-7

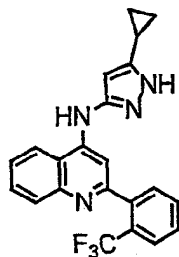


V-8

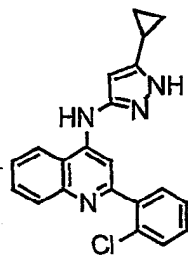


V-9

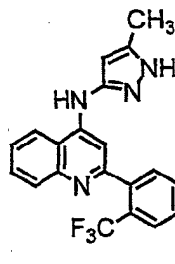
20



V-10

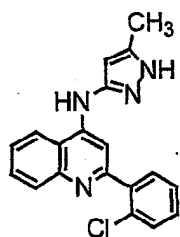


V-11

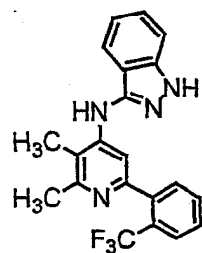


V-12

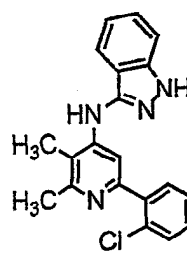
30



V-13



V-14



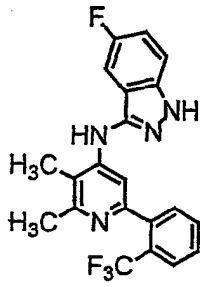
V-15

40

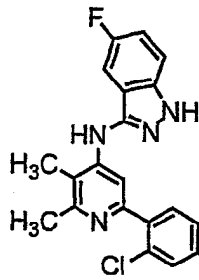
45

50

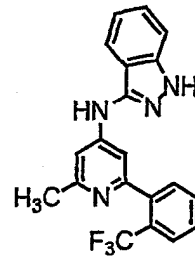
5



V-16

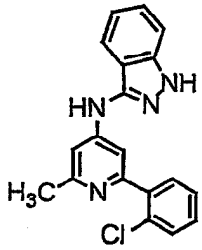


V-17

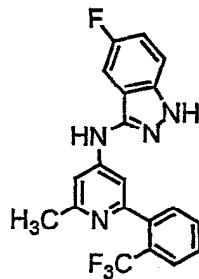


V-18

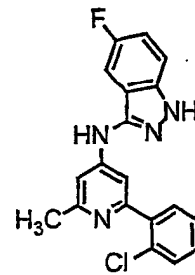
10



V-19



V-20

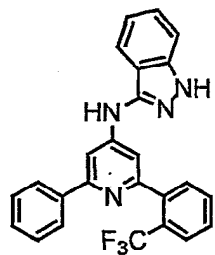


V-21

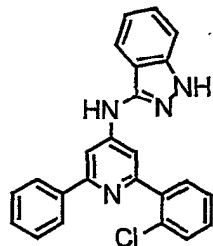
15

20

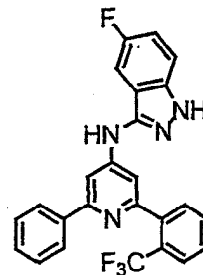
25



V-22



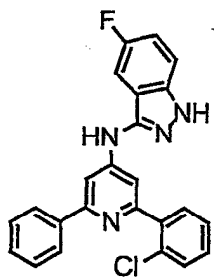
V-23



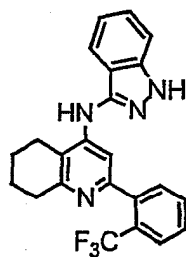
V-24

30

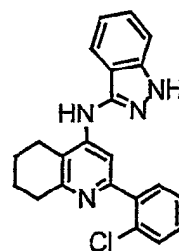
35



V-25



V-26

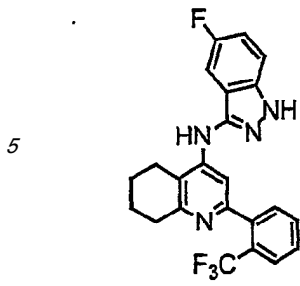


V-27

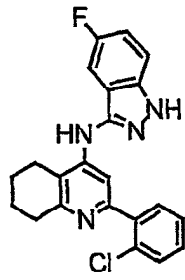
40

45

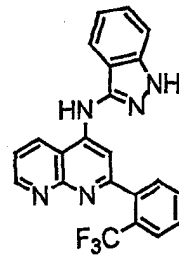
50



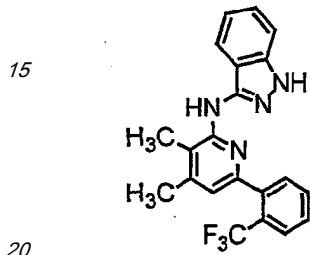
V-28



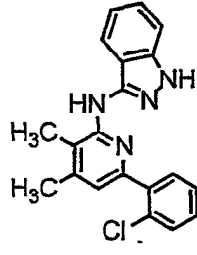
V-29



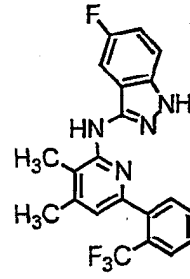
V-30



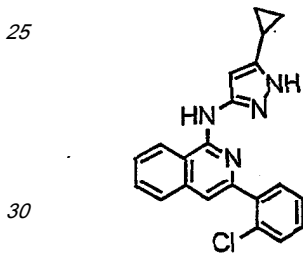
V-31



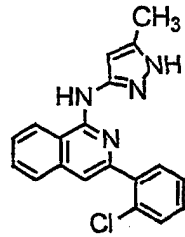
V-32



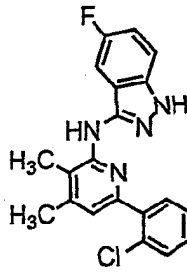
V-33



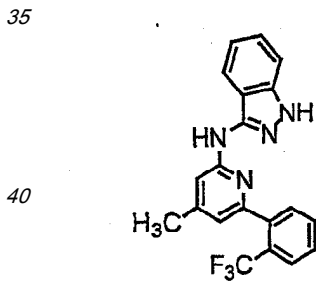
V-34



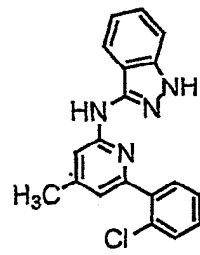
V-35



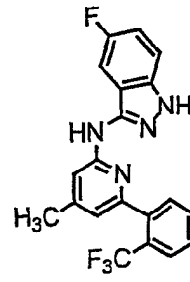
V-36



V-37



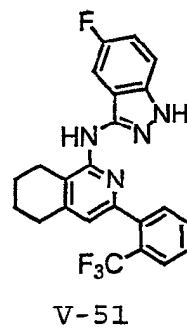
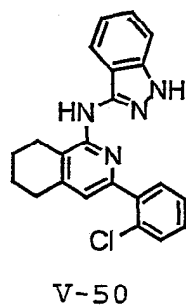
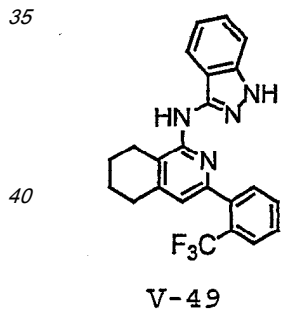
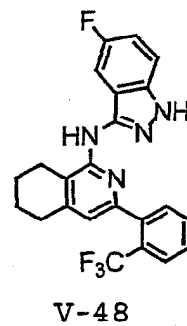
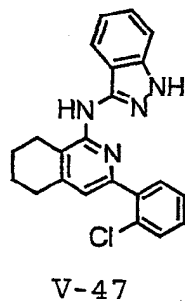
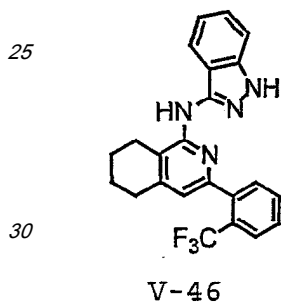
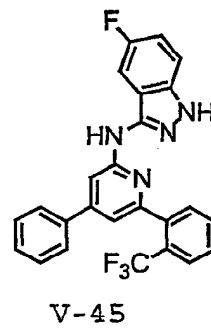
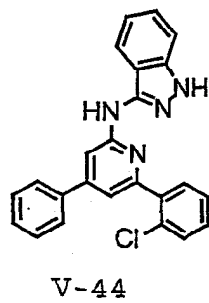
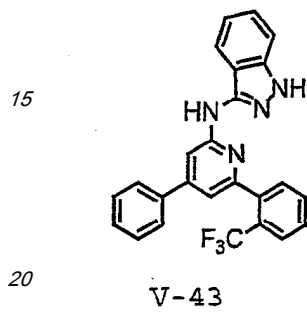
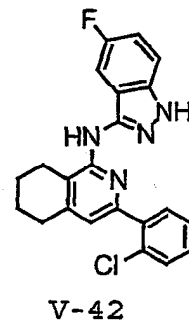
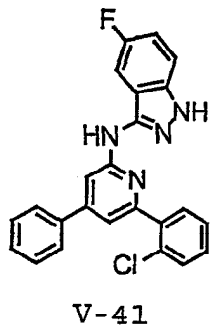
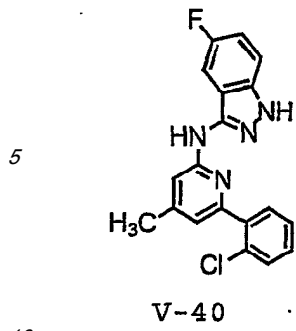
V-38



V-39

45

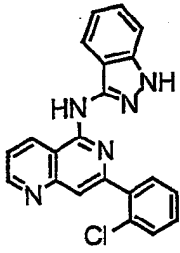
50



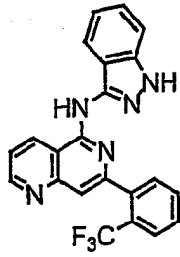
45

50

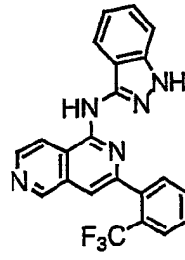
5



V-52

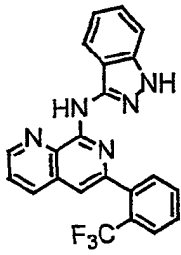


V-53

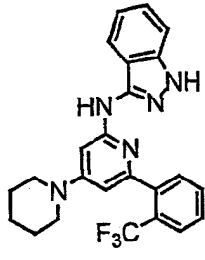


V-54

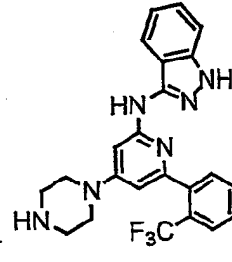
10



V-55



V-56

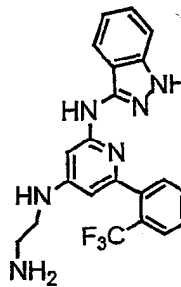


V-57

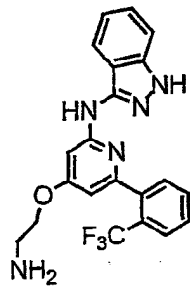
15

20

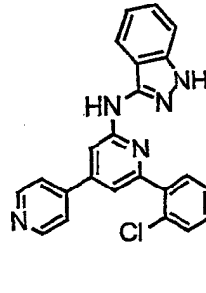
25



V-58



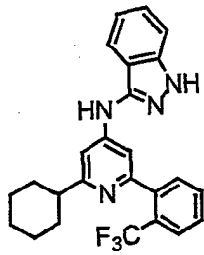
V-59



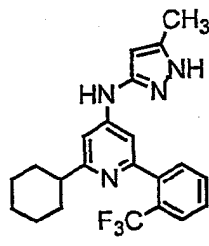
V-60

30

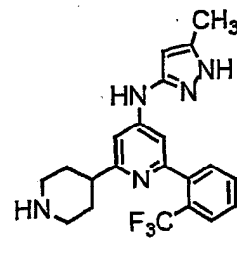
35



V-61



V-62

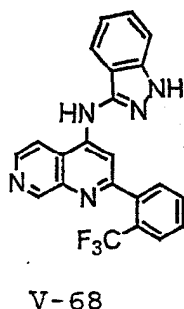
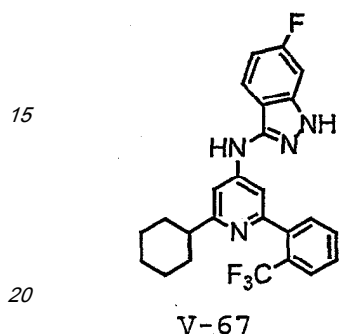
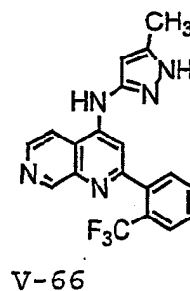
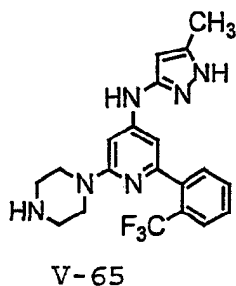
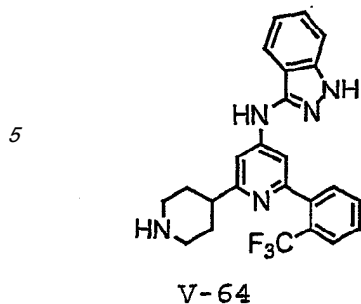


V-63

40

45

50



В другом варианте настоящее изобретение представляет композицию, содержащую соединение формулы V и фармацевтически приемлемый носитель.

Одним объектом настоящего изобретения является способ ингибирования активности протеинкиназы GSK-3 у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы V.

Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения заболевания, облегчаемого лечением ингибитором GSK-3, включающий стадию введения пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы V.

Еще одним объектом настоящего изобретения является способ усиления синтеза гликогена и/или снижения уровня глюкозы в крови у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы V. Данный способ особенно полезен для больных диабетом.

Еще одним объектом настоящего изобретения является способ ингибирования продукции гиперфосфорилированного белка Тау у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы V. Данный способ особенно полезен для остановки или замедления прогрессирования болезни Альцгеймера.

Еще одним объектом настоящего изобретения является способ ингибирования фосфорилирования β -катенина у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы V. Данный способ особенно полезен для лечения шизофрении.

Одним объектом настоящего изобретения является способ ингибирования активности протеинкиназы Aurora у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы V.

Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения заболевания, облегчаемого лечением ингибитором протеинкиназы Aurora, включающий стадию введения пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы V. Данный способ особенно полезен для лечения рака, такого как рак ободочной кишки, рак яичника и рак молочной железы. Одним объектом настоящего изобретения является способ ингибирования активности

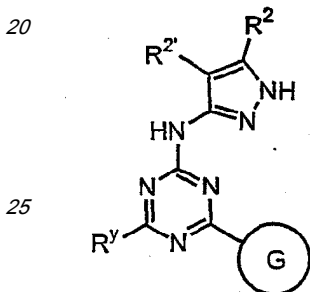
протеинкиназы CDK-2 у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы V.

Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения заболевания, облегчаемого лечением ингибитором протеинкиназы CDK-2, включающий стадию введения 5 пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы V. Данный способ особенно полезен для лечения рака, болезни Альцгеймера, рестеноза, ангиогенеза, гломерулонефрита, цитомегаловируса, ВИЧ, герпеса, псориаза, атеросклероза, алопеции и аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит.

10 Еще одним объектом настоящего изобретения является способ ингибирования активности GSK-3, Aurora или CDK-2 в биологическом образце, включающий осуществление контактирования биологического образца с ингибитором GSK-3, Aurora или CDK-2 формулы V или с содержащей его фармацевтической композицией в количестве, эффективном для ингибирования GSK-3, Aurora или CDK-2.

15 Каждый из указанных выше способов, направленных на ингибирование GSK-3, Aurora или CDK-2 или лечение заболевания, облегчаемого указанным ингибированием, предпочтительно осуществляют с использованием предпочтительного соединения формулы V, такого, как описанные выше соединения.

Другой вариант настоящего изобретения относится к соединениям формулы VI:



VI

30 или их фармацевтически приемлемым производным или пролекарствам, где:

G представляет собой кольцо C или кольцо D;

кольцо C выбрано из фенильного, пиридинильного, пиримидинильного, пиридазинильного, пиазинильного или 1,2,4-триазинильного кольца, причем указанное 35 кольцо C имеет один или два заместителя в орто-положении, выбранных из $-R^1$, любое замещаемое неорто-положение в кольце C независимо замещено радикалом $-R^5$ и два соседних заместителя в кольце C необязательно объединены вместе с их промежуточными атомами с образованием конденсированного ненасыщенного или частично ненасыщенного 5-6-членного кольца, имеющего 0-3 гетероатома, выбранных из кислорода, серы или азота, причем указанное конденсированное кольцо является необязательно замещенным 40 галогеном, оксогруппой или радикалом $-R^8$;

кольцо D представляет собой 5-7-членное моноциклическое кольцо или 8-10-членное бициклическое кольцо, выбранное из арильного, гетероарильного, гетероциклического или карбоциклического колец, из которых гетероарильное или гетероциклическое кольцо имеет 1- 45 4 кольцевых гетероатома, выбранных из азота, кислорода или серы, где кольцо D замещено у любого замещаемого кольцевого углерода оксогруппой или группой

$-R^5$ и у любого замещаемого кольцевого азота группой $-R^4$, при условии что, когда кольцо D представляет собой шестичленное арильное или гетероарильное кольцо, $-R^5$ представляет собой водород в каждом орто-положении кольца D;

50 R^1 выбран из галогена, $-CN$, $-NO_2$, $T-V-R^6$, фенила, 5-6-членного гетероарильного кольца, 5-6-членного гетероарильного кольца, 5-6-членного гетероциклического кольца или C_{1-6} алифатической группы, причем указанные фенильное, гетероарильное и гетероциклическое кольца являются необязательно замещенными каждая группами в количестве до трех, независимо выбранными из галогена, оксо или $-R^8$, указанная C_{1-6}

алифатическая группа является необязательно замещенной галогеном, циано, нитро или кислородом, или R^1 и соседний заместитель, объединенные вместе с их промежуточными атомами, образуют указанное кольцо, конденсированное с кольцом С;

R^y представляет собой $T-R^3$;

5 T представляет собой связь или C_{1-4} алкилиденовую цепь;

R^2 и $R^{2'}$ независимо выбраны из $-R$, $-T-W-R^6$, или R^2 и $R^{2'}$ объединены вместе с их промежуточными атомами с образованием конденсированного 5-8-членного ненасыщенного или частично ненасыщенного кольца, имеющего 0-3 кольцевых гетероатома, выбранных из азота, кислорода или серы, где любой замещаемый атом углерода в указанном конденсированном кольце, образованном радикалами R^2 и $R^{2'}$, замещен галогеном, оксогруппой, $-CN$, NO_2 , $-R^7$ или $V-R^6$, и любой замещаемый атом азота в указанном кольце, образованном радикалами R^2 и $R^{2'}$, замещен радикалом R^4 ; R^3 представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, C_{3-10} карбоциклила, C_{6-10} арила, гетероарильного кольца, имеющего 5-10 кольцевых атомов, или гетероциклильного кольца, имеющего 5-10 кольцевых атомов;

каждый R независимо выбран из водорода или необязательно замещенной группы, выбранной из C_{1-6} алифатической группы, C_{6-10} арила, гетероарильного кольца, имеющего 5-10 кольцевых атомов, или гетероциклильного кольца, имеющего 5-10 кольцевых атомов;

каждый R^4 независимо выбран из $-R^7$, $-COR^7$, $-CO_2$ (необязательно замещенная C_{1-6} алифатическая группа), $-CON(R^7)_2$ или $-SO_2R^7$ или два радикала R^4 у одного и того же атома азота, взятые вместе друг с другом, образуют 5-8-членное гетероциклильное или гетероарильное кольцо;

каждый R^5 независимо выбран из $-R$, галогена, $-OR$, $-C(=O)R$,

25 $-CO_2R$, $-COCOR$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-SO_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$,

$-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$ (необязательно замещенная C_{1-6}

алифатическая группа), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$,

$-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$ или

$-OC(=O)N(R^4)_2$, или R^5 и соседний заместитель, взятые вместе с их промежуточными

30 атомами, образуют указанное кольцо, конденсированное с кольцом С;

V представляет собой $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-N(R^6)SO_2-$,

$-SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-N(R^6)CO-$, $-N(R^6)C(O)O-$,

$-N(R^6)CON(R^6)-$, $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)N(R^6)-$, $-C(O)N(R^6)-$,

35 $-OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$,

$-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$,

$-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$

, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ или $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$;

W представляет собой $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$,

40 $-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$,

$-C(R^6)OC(O)-$, $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$,

$-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$

, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ или $-CON(R^6)-$;

каждый R^6 независимо выбран из водорода или необязательно замещенной C_{1-4}

45 алифатической группы, или две группы R^6 у одного и того же атома азота взятые вместе с атомом азота с образованием 5-6-членного гетероциклильного или гетероарильного кольца;

каждый R^7 независимо выбран из водорода или необязательно замещенной C_{1-6}

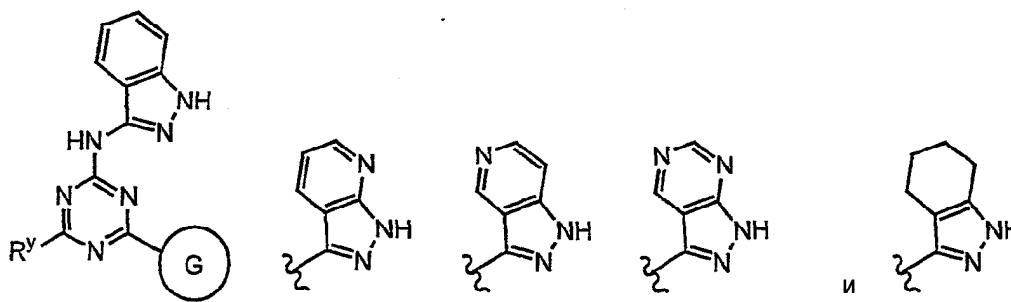
алифатической группы, или два R^7 у одного и того же атома азота взяты вместе с атомом азота с образованием 5-8-членного гетероциклильного или гетероарильного кольца; и

каждый R^8 независимо выбран из необязательно замещенной C_{1-4} алифатической группы, $-OR^6$, $-SR^6$, $-COR^6$, $-SO_2R^6$, $-N(R^6)_2$,

50 $-N(R^6)N(R^6)_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-CON(R^6)_2$ или $-CO_2R^6$.

Предпочтительные группы R^y формулы VI включают $T-R^3$, где T представляет собой связь или метилен и R^3 представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, C_{3-10} карбоциклила, C_{6-10} арила, гетероарильного кольца, имеющего 5-10 кольцевых атомов, или гетероциклического кольца, имеющего 5-10 кольцевых атомов. Предпочтительной группой R^3 является необязательно замещенная группа, выбранная из C_{3-6} карбоциклила, фенила или 5-6-членного гетероарильного или гетероциклического кольца. Примеры предпочтительного R^y включают 2-пиридил, 4-пиридил, пиперидинил, морфолинил, циклопропил, циклогексил и необязательно замещенный фенил, такой как фенил или галогензамещенный фенил.

Группы R^2 и $R^{2'}$ формулы VI могут быть взяты вместе друг с другом с образованием конденсированного кольца, что дает бициклическую кольцевую систему, содержащую пиразольное кольцо. Предпочтительные конденсированные кольца включают бензо-, пиридо-, пиримидо- и частично ненасыщенное 6-членное карбоциклическое кольцо. Примеры указанных конденсированных колец представлены в следующих соединениях формулы VI, имеющих пиразолсодержащую бициклическую кольцевую систему:



Предпочтительные заместители в конденсированном кольце $R^2-R^{2'}$ включают один или несколько из следующих заместителей: галоген, $-N(R^4)_2$, $-C_{1-4}$ алкил, $-C_{1-4}$ галогеналкил, $-NO_2$, $-O(C_{1-4}$ алкил), $-CO_2(C_{1-4}$ алкил), $-CN$, $-SO_2(C_{1-4}$ алкил), $-SO_2NH_2$, $-OC(O)NH_2$, $-NH_2SO_2(C_{1-4}$ алкил), $-NHC(O)(C_{1-4}$ алкил), $-C(O)NH_2$ и $-CO(C_{1-4}$ алкил), где $(C_{1-4}$ алкил) представляет собой неразветвленную, разветвленную или циклическую алкильную группу. Предпочтительно C_{1-4} алкильная группа представляет собой метил.

Когда пиразольная кольцевая система является моноциклической, предпочтительные группы R^2 в формуле VI включают водород, C_{1-4} алифатическую группу, алкоксикарбонил, (не)замещенный фенил, гидроксиалкил, алкоксиалкил, аминокарбонил, моно- или диалкиламинокарбонил, аминокалкил, алкиламиноалкил, диалкиламиноалкил, фениламинокарбонил и (N-гетероциклил)карбонил. Примеры таких предпочтительных заместителей R^2 включают метил, циклопропил, этил, изопропил, пропил, трет-бутил, циклопентил, фенил, CO_2H , CO_2CH_3 , CH_2OH , CH_2OCH_3 , $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $CH_2CH_2CH_2OCH_2Ph$, $CH_2CH_2CH_2NH_2$, $CH_2CH_2CH_2NHCOOC(CH_3)_3$, $CONHCH(CH_3)_2$, $CONHCH_2CH=CH_2$, $CONHCH_2CH_2OCH_3$, $CONHCH_2Ph$, $CONH(циклогексил)$, $CON(Et)_2$, $CON(CH_3)CH_2Ph$, $CONH(n-C_3H_7)$, $CON(Et)CH_2CH_2CH_3$, $CONHCH_2CH(CH_3)_2$, $CON(n-C_3H_7)_2$, $CO(3-метоксиметилпирролин-1-ил)$, $CONH(3-толил)$, $CONH(4-толил)$, $CONHCH_3$, $CO(морфолин-1-ил)$, $CO(4-метилпиперазин-1-ил)$, $CONHCH_2CH_2OH$, $CONH_2$ и $CO(пиперидин-1-ил)$. Предпочтительным R^2 является водород.

Когда G представляет собой кольцо C, предпочтительными группами для кольца C в формуле VI являются фенил и пиридинил. Когда два соседних заместителя в кольце C взяты вместе друг с другом с образованием конденсированного кольца, кольцо C представляет собой бициклическую кольцевую систему. Предпочтительные конденсированные кольца включают бензольное или пиридиновое кольцо. Такие кольца предпочтительно конденсированы в орто- и мета-положениях кольца C. Примеры предпочтительных бициклических систем для кольца C включают нафтил и изохинолинил. Предпочтительные группы R^1 включают галоген, необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу,

фенил, $-\text{COR}^6$, $-\text{OR}^6$, $-\text{CN}$, $-\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{R}^6)_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^6$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{NHCOR}^6$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}_2$ или $-\text{NHSO}_2\text{R}^6$. Когда R^1 представляет собой необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу, наиболее предпочтительными необязательными заместителями являются галогены. Примеры предпочтительных групп R^1 включают $-\text{CF}_3$, $-\text{Cl}$, $-\text{F}$, $-\text{CN}$, COCH_3 , $-\text{OCH}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_2\text{CH}_3$, циклогексил, трет-бутил, изопропил,

циклопропил, $-\text{C}\equiv$, $-\text{C}\equiv\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ и $-\text{OCF}_3$.

В кольце C предпочтительные заместители R^5 , когда они присутствуют, включают галоген, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу, $-\text{OR}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{CONH}(\text{R}^4)$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ и $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$. Более предпочтительные заместители R^5 включают $-\text{Cl}$, $-\text{F}$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NH}_2$, $\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ алифатическую группу), $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$ алифатическую группу) $_2$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4}$ алифатическую группу), C_{1-4} алифатическую группу и $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}$ алифатическую группу). Примеры таких предпочтительных заместителей включают $-\text{Cl}$, $-\text{F}$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHMe}$, $-\text{NMe}_2$, $-\text{OEt}$, метил, этил, циклопропил, изопропил, трет-бутил и $-\text{CO}_2\text{Et}$.

Когда G представляет собой D , предпочтительные моноциклические кольца для кольца D в формуле VI включают замещенные и незамещенные фенильное, пиридинильное, пиперидинильное, пиперазинильное, пирролидинильное, тиенильное, азепанильное и морфолинильное кольца. Когда два соседних заместителя в кольце D взяты вместе друг с другом с образованием конденсированного кольца, кольцевая система D является бициклической. Предпочтительные бициклические кольца для кольца D в формуле VI включают 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, 2,3-дигидро-1H-изоиндолил, 2,3-дигидро-1H-индолил, изохинолинил, хинолинил и нафтил. Примеры более предпочтительных бициклических систем для кольца D включают нафтил и изохинолинил.

Предпочтительные заместители в кольце D формулы VI включают один или несколько из следующих заместителей: галоген, оксо,

CN , $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{CONH}(\text{R}^4)$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2$

R , $-\text{SR}$, $-\text{OR}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ или замещенную или незамещенную группу, выбранную из 5-6-членной гетероциклической, C_{6-10} арильной или C_{1-6} алифатической группы. Более предпочтительные заместители для кольца D включают галоген, $-\text{CN}$, $-\text{оксо}$, $-\text{SR}$, $-\text{OR}$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ или замещенную или незамещенную группу, выбранную из 5-6-членной гетероциклической, C_{6-10} арильной или C_{1-6} алифатической группы. Примеры заместителей для кольца D

включают $-\text{OH}$, фенил, метил, CH_2OH , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, пирролидинил, OPh , CF_3 , $\text{C}\equiv$, Cl , Br , F , I , NH_2 , $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, изопропил, трет-бутил, SEt , OMe , $\text{N}(\text{Me})_2$, метилendiокси и этилендиокси.

Предпочтительные соединения формулы VI имеют один или несколько, а более предпочтительно все признаки, выбранные из группы, состоящей из:

(а) кольцо C выбрано из фенильного или пиридинильного кольца, необязательно замещенного группой $-\text{R}^5$, причем когда кольцо C и два соседних заместителя в нем образуют бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система выбрана из нафтильного, хинолинильного или изохинолинильного кольца, и R^1 представляет собой галоген, необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу,

фенил, $-\text{COR}^6$, $-\text{OR}^6$, $-\text{CN}$, $-\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{R}^6)_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^6$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{NHCOR}^6$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}_2$ или $-\text{NHSO}_2\text{R}^6$; или кольцо D представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из фенильного, пиридинильного, пиперидинильного, пиперазинильного, пирролидинильного, тиенильного, азепанильного, морфолинильного, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинильного, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинильного, 2,3-дигидро-1H-изоиндолильного, 2,3-дигидро-1H-индолильного, изохинолинильного, хинолинильного или нафтильного кольца;

(b) R^y представляет собой T-R^3 , где T представляет собой связь или метилен; и

(c) R^2 представляет собой водород и R^2 представляет собой водород или замещенную

или незамещенную группу, выбранную из арильной, гетероарильной или C_{1-6} алифатической группы, или R^2 и $R^{2'}$ взяты вместе с их промежуточными атомами с образованием замещенного или незамещенного бензольного, пиридинового, пиримидинового или частично ненасыщенного 6-членного карбоциклического кольца.

5 Более предпочтительные соединения формулы VI имеют один или несколько, а более предпочтительно все признаки, выбранные из группы, состоящей из:

(а) кольцо С представляет собой фенильное или пиридинильное кольцо, необязательно замещенное группой $-R^5$, причем когда кольцо С и два соседних заместителя в нем образуют бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система

10 представляет собой нафтильное кольцо, и R^1 представляет собой галоген, C_{1-6} галогеналифатическую группу, C_{1-6} алифатическую группу, фенил или $-CN$; или кольцо D представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из фенила, пиридинила, пиперидинила, пиперазинила, пирролидинила, морфолинила, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинила, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинила, 2,3-дигидро-1Н-изоиндолила, 2,3-дигидро-1Н-индолила, изохинолинила, хинолинила или нафтила;

(b) R^y представляет собой $T-R^{3'}$, где Т представляет собой связь или метилен и $R^{3'}$ представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, C_{3-6} карбоциклила, C_{6-10} арила, гетероарильного кольца, имеющего 5-10 кольцевых атомов, или гетероциклического кольца, имеющего 5-10 кольцевых атомов;

20 (с) R^2 представляет собой водород и R^2 представляет собой водород или замещенную или незамещенную группу, выбранную из арильной или C_{1-6} алифатической группы, или R^2 и $R^{2'}$ взяты вместе с их промежуточными атомами с образованием замещенного или незамещенного бензольного, пиридинового, пиримидинового или частично ненасыщенного 6-членного карбоциклического кольца; и

25 (d) кольцо D является замещенным оксогруппой или R^5 , причем каждый R^5 независимо выбран из галогена, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, необязательно замещенной C_{1-6} алифатической группы, $-OR$, $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)_2$, $-N(R^4)COR$, $-SO_2N(R^4)_2$ или $-N(R^4)SO_2R$.

Еще более предпочтительные соединения формулы VI имеют один или несколько, а более предпочтительно все признаки, выбранные из группы, состоящей из:

30 (а) R^y представляет собой $T-R^{3'}$, где Т представляет собой связь или метилен и $R^{3'}$ представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-4} алифатической группы, C_{3-6} карбоциклила, фенила или 5-6-членного гетероарильного или гетероциклического кольца;

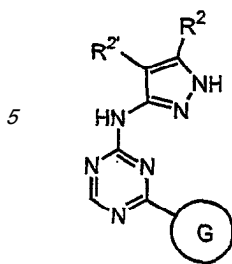
35 (b) кольцо С представляет собой фенильное или пиридинильное кольцо, необязательно замещенное группой $-R^5$, причем когда кольцо С и два соседних заместителя в нем образуют бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система представляет собой нафтильное кольцо, и R^1 представляет собой галоген, C_{1-4} алифатическую группу, необязательно замещенную галогеном, или $-CN$; или кольцо D представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из фенила, пиридинила, пиперидинила, пиперазинила, пирролидинила, морфолинила, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинила, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинила, изохинолинила, хинолинила или нафтила;

45 (с) R^2 и $R^{2'}$ взяты вместе с их промежуточными атомами с образованием бензольного, пиридинового, пиримидинового или частично ненасыщенного 6-членного карбоциклического кольца, необязательно замещенного галогеном, $-N(R^4)_2$, $-C_{1-4}$ алкилом, $-C_{1-4}$ галогеналкилом, $-NO_2$, $-O(C_{1-4}$ алкилом), $-CO_2(C_{1-4}$ алкилом), $-CN$, $-SO_2(C_{1-4}$ алкилом), $-SO_2NH_2$, $-OC(O)NH_2$, $-NH_2SO_2(C_{1-4}$ алкилом),

$-NHC(O)(C_{1-4}$ алкилом), $-C(O)NH_2$ или $-CO(C_{1-4}$ алкилом), где $(C_{1-4}$ алкил) представляет собой неразветвленную, разветвленную или циклическую алкильную группу; и

50 (d) кольцо D является замещенным оксогруппой или R^5 , причем каждый R^5 независимо выбран из $-Cl$, $-F$, $-CN$, $-CF_3$, $-NH_2$, $NH(C_{1-4}$ алифатической группы), $-N(C_{1-4}$ алифатической группы) $_2$, $-O(C_{1-4}$ алифатической группы), C_{1-4} алифатической группы и $-CO_2(C_{1-4}$ алифатической группы).

Еще один вариант настоящего изобретения относится к соединениям формулы VIa:



VIa

или их фармацевтически приемлемым производным или пролекарствам, где:

G представляет собой кольцо C или кольцо D;

кольцо C выбрано из фенильного, пиридинильного, пиримидинильного,

15 пиридазинильного, пиазинильного или 1,2,4-триазинильного кольца, причем указанное

кольцо C имеет один или два заместителя в орто-положении, выбранных из $-R^1$, любое

замещаемое неорто-положение углерода в кольце C независимо замещено радикалом $-R^5$

и два соседних заместителя в кольце C необязательно объединены вместе с их

промежуточными атомами с образованием конденсированного ненасыщенного или

20 частично ненасыщенного 5-6-членного кольца, имеющего 0-3 гетероатома, выбранных из

кислорода, серы или азота, причем указанное конденсированное кольцо является

необязательно замещенным галогеном, оксогруппой или радикалом $-R^8$;

кольцо D представляет собой 5-7-членное моноциклическое кольцо или 8-10-членное

бициклическое кольцо, выбранное из арильного, гетероарильного, гетероциклического или

25 карбоциклического колец, из которых гетероарильное или гетероциклическое кольцо имеет 1-

4 кольцевых гетероатома, выбранных из азота, кислорода или серы, где кольцо D

замещено у любого замещаемого кольцевого углерода оксогруппой или группой $-R^5$ и у

любого замещаемого кольцевого азота группой $-R^4$, при условии что, когда кольцо D

представляет собой шестичленное арильное или гетероарильное кольцо, $-R^5$ представляет

30 собой водород в каждом орто-положении кольца D;

R^1 выбран из галогена, $-CN$, $-NO_2$, $T-V-R^6$, фенила, 5-6-членного гетероарильного

кольца, 5-6-членного гетероарильного кольца, 5-6-членного гетероциклического кольца

или C_{1-6} алифатической группы, причем указанные фенильное, гетероарильное и

35 гетероциклическое кольца являются необязательно замещенными каждая группами в

количестве до трех, независимо выбранными из галогена, оксо или $-R^8$, указанная C_{1-6}

алифатическая группа является необязательно замещенной галогеном, циано, нитро или

кислородом, или R^1 и соседний заместитель, объединенные вместе с их промежуточными

атомами, образуют указанное кольцо, конденсированное с кольцом C;

T представляет собой связь или C_{1-4} алкилиденую цепь;

40 R^2 и $R^{2'}$ взяты вместе с их промежуточными атомами с образованием конденсированного

5-8-членного ненасыщенного или частично ненасыщенного кольца, имеющего 0-3

кольцевых гетероатома, выбранных из азота, кислорода или серы, где любой замещаемый

атом углерода в указанном конденсированном кольце, образованном радикалами R^2 и $R^{2'}$,

замещен галогеном, оксогруппой, $-CN$, NO_2 , $-R^7$ или $V-R^6$ и любой замещаемый атом азота

45 в указанном кольце, образованном радикалами R^2 и $R^{2'}$, замещен радикалом R^4 ;

каждый R независимо выбран из водорода или необязательно замещенной группы,

выбранной из C_{1-6} алифатической группы, C_{6-10} арила, гетероарильного кольца, имеющего

5-10 кольцевых атомов, или гетероциклического кольца, имеющего 5-10 кольцевых атомов;

каждый R^4 независимо выбран из $-R^7$, $-COR^7$, $-CO_2$ (необязательно замещенная C_{1-6}

50 алифатическая группа), $-CON(R^7)_2$ или $-SO_2R^7$ или два радикала R^4 у одного и того же

атома азота, взятые вместе друг с другом, образуют 5-8-членное гетероциклическое или

каждый R^5 независимо выбран из $-R$, галогена, $-OR$, $-C(=O)R$,

$-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{COCOR}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{S(O)R}$, $-\text{SO}_2\text{R}$, $-\text{SR}$, $-\text{N(R}^4)_2$, $-\text{CON(R}^4)_2$,
 $-\text{SO}_2\text{N(R}^4)_2$, $-\text{OC(=O)R}$, $-\text{N(R}^4)\text{COR}$, $-\text{N(R}^4)\text{CO}_2$ (необязательно замещенная C_{1-6}

алифатическая группа), $-\text{N(R}^4)\text{N(R}^4)_2$, $-\text{C=NN(R}^4)_2$,

$-\text{C=N-OR}$, $-\text{N(R}^4)\text{CON(R}^4)_2$, $-\text{N(R}^4)\text{SO}_2\text{N(R}^4)_2$, $-\text{N(R}^4)\text{SO}_2\text{R}$ или

5 $-\text{OC(=O)N(R}^4)_2$, или R^5 и соседний заместитель, взятые вместе с их промежуточными атомами, образуют указанное кольцо, конденсированное с кольцом С;

V представляет собой $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{N(R}^6)\text{SO}_2-$,

$-\text{SO}_2\text{N(R}^6)-$, $-\text{N(R}^6)-$, $-\text{CO}-$, $-\text{CO}_2-$, $-\text{N(R}^6)\text{CO}-$, $-\text{N(R}^6)\text{C(O)O}-$,

10 $-\text{N(R}^6)\text{CON(R}^6)-$, $-\text{N(R}^6)\text{SO}_2\text{N(R}^6)-$, $-\text{N(R}^6)\text{N(R}^6)-$, $-\text{C(O)N(R}^6)-$,

$-\text{OC(O)N(R}^6)-$, $-\text{C(R}^6)_2\text{O}-$, $-\text{C(R}^6)_2\text{S}-$, $-\text{C(R}^6)_2\text{SO}-$, $-\text{C(R}^6)_2\text{SO}_2-$,

$-\text{C(R}^6)_2\text{SO}_2\text{N(R}^6)-$, $-\text{C(R}^6)_2\text{N(R}^6)-$, $-\text{C(R}^6)_2\text{N(R}^6)\text{C(O)-}$,

$-\text{C(R}^6)_2\text{N(R}^6)\text{C(O)O}-$, $-\text{C(R}^6)=\text{NN(R}^6)-$, $-\text{C(R}^6)=\text{N-O}-$, $-\text{C(R}^6)_2\text{N(R}^6)\text{N(R}^6)-$

, $-\text{C(R}^6)_2\text{N(R}^6)\text{SO}_2\text{N(R}^6)-$ или $-\text{C(R}^6)_2\text{N(R}^6)\text{CON(R}^6)-$;

15 W представляет собой $-\text{C(R}^6)_2\text{O}-$, $-\text{C(R}^6)_2\text{S}-$, $-\text{C(R}^6)_2\text{SO}-$,

$-\text{C(R}^6)_2\text{SO}_2-$, $-\text{C(R}^6)_2\text{SO}_2\text{N(R}^6)-$, $-\text{C(R}^6)_2\text{N(R}^6)-$, $-\text{CO}-$, $-\text{CO}_2-$,

$-\text{C(R}^6)\text{OC(O)-}$, $-\text{C(R}^6)\text{OC(O)N(R}^6)-$, $-\text{C(R}^6)_2\text{N(R}^6)\text{CO}-$,

$-\text{C(R}^6)_2\text{N(R}^6)\text{C(O)O}-$, $-\text{C(R}^6)=\text{NN(R}^6)-$, $-\text{C(R}^6)=\text{N-O}-$, $-\text{C(R}^6)_2\text{N(R}^6)\text{N(R}^6)-$

, $-\text{C(R}^6)_2\text{N(R}^6)\text{SO}_2\text{N(R}^6)-$, $-\text{C(R}^6)_2\text{N(R}^6)\text{CON(R}^6)-$ или $-\text{CON(R}^6)-$;

20 каждый R^6 независимо выбран из водорода или необязательно замещенной C_{1-4}

алифатической группы, или две группы R^6 у одного и того же атома азота взятые вместе с атомом азота с образованием 5-6-членного гетероциклического или гетероарильного кольца;

25 каждый R^7 независимо выбран из водорода или необязательно замещенной C_{1-6}

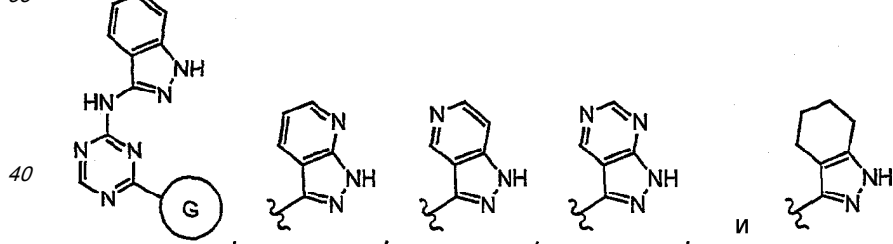
алифатической группы, или два R^7 у одного и того же атома азота взяты вместе с атомом азота с образованием 5-8-членного гетероциклического или гетероарильного кольца; и

каждый R^8 независимо выбран из необязательно замещенной C_{1-4} алифатической группы, $-\text{OR}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{COR}^6$, $-\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{N(R}^6)_2$,

30 $-\text{N(R}^6)\text{N(R}^6)_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CON(R}^6)_2$ или $-\text{CO}_2\text{R}^6$.

Предпочтительные кольца, образованные группами R^2 и $\text{R}^{2'}$ формулы VIa, включают бензо, пиридо, пиримидо и частично ненасыщенное 6-членное карбоциклическое кольцо. Примеры указанных колец представлены в следующих соединениях формулы VIa, имеющих пиразолсодержащую бициклическую кольцевую систему:

35



Предпочтительные заместители в конденсированном кольце R^2 - $\text{R}^{2'}$ включают один или

45 несколько из следующих заместителей: галоген, $-\text{N(R}^4)_2$, $-\text{C}_{1-4}$ алкил, $-\text{C}_{1-4}$ галогеналкил, $-\text{NO}_2$, $-\text{O(C}_{1-4}\text{ алкил)}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{ алкил)}$, $-\text{CN}$, $-\text{SO}_2(\text{C}_{1-4}\text{ алкил)}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{OC(O)NH}_2$, $-\text{NH}_2\text{SO}_2(\text{C}_{1-4}\text{ алкил)}$, $-\text{NHC(O)(C}_{1-4}\text{ алкил)}$, $-\text{C(O)NH}_2$ и $-\text{CO(C}_{1-4}\text{ алкил)}$, где $(\text{C}_{1-4}\text{ алкил})$ представляет собой неразветвленную, разветвленную или циклическую алкильную группу. Предпочтительно C_{1-4} алкильная группа представляет собой метил.

50 Когда G представляет собой кольцо С, предпочтительными группами для кольца С в формуле VIa являются фенил и пиридинил. Когда два соседних заместителя в кольце С взяты вместе друг с другом с образованием конденсированного кольца, кольцо С представляет собой бициклическую кольцевую систему. Предпочтительные конденсированные кольца включают бензольное или пиридиновое кольцо. Такие кольца

предпочтительно конденсированы в орто- и мета-положениях кольца С. Примеры предпочтительных бициклических систем для кольца С включают нафтил и изохинолинил.

Предпочтительные группы R^1 включают галоген, необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу,

5 фенил, $-\text{COR}^6$, $-\text{OR}^6$, $-\text{CN}$, $-\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{R}^6)_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^6$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{NHCOR}^6$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}_2$ или $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^6$. Когда R^1 представляет собой необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу, наиболее предпочтительными необязательными заместителями являются галогены. Примеры предпочтительных групп R^1 включают $-\text{CF}_3$, $-\text{Cl}$, $-\text{F}$, $-\text{CN}$, COCH_3 , $-\text{OCH}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_2\text{CH}_3$, циклогексил, трет-бутил, 10 изопропил, циклопропил, $-\text{C}\equiv$, $-\text{C}\equiv\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$ и $-\text{OCF}_3$.

В кольцо С предпочтительные заместители R^5 , когда они присутствуют, включают 15 галоген, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу, $-\text{OR}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{CONH}(\text{R}^4)$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ и $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$. Более предпочтительные заместители R^5 включают $-\text{Cl}$, $-\text{F}$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NH}_2$, $\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ алифатическую группу), $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$ алифатическую группу) $_2$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4}$ алифатическую группу), C_{1-4} алифатическую группу и $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}$ алифатическую группу). Примеры таких 20 предпочтительных заместителей включают $-\text{Cl}$, $-\text{F}$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHMe}$, $-\text{NMe}_2$, $-\text{OEt}$, метил, этил, циклопропил, изопропил, трет-бутил и $-\text{CO}_2\text{Et}$.

Когда G представляет собой D, предпочтительные моноциклические кольца для кольца D в формуле VIa включают замещенные и незамещенные фенильное, пиридинильное, 25 пиперидинильное, пиперазинильное, пирролидинильное, тиенильное, азепанильное и морфолинильное кольца. Когда два соседних заместителя в кольце D взяты вместе друг с другом с образованием конденсированного кольца, кольцевая система D является бициклической. Предпочтительные бициклические кольца для кольца D в формуле VIa включают 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, 2,3-дигидро-1H-изоиндолил, 2,3-дигидро-1H-индолил, изохинолинил, хинолинил и нафтил. Примеры более 30 предпочтительных бициклических систем для кольца D включают нафтил и изохинолинил.

Предпочтительные заместители в кольце D формулы VIa включают один или несколько из следующих заместителей: галоген, оксо, 35 CN , $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{CONH}(\text{R}^4)$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$, $-\text{SR}$, $-\text{OR}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ или замещенную или незамещенную группу, выбранную из 5-6-членной гетероциклической, C_{6-10} арильной или C_{1-6} алифатической группы. Более предпочтительные заместители для кольца D включают галоген, $-\text{CN}$, $-\text{оксо}$, $-\text{SR}$, $-\text{OR}$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ или замещенную или незамещенную группу, выбранную из 5-6-членной гетероциклической, C_{6-10} арильной или C_{1-6} алифатической группы. Примеры заместителей для кольца D 40 включают $-\text{OH}$, фенил, метил, CH_2OH , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, пирролидинил, OPh , CF_3 , $\text{C}\equiv$, Cl , Br , F , I , NH_2 , $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, изопропил, трет-бутил, SEt , OMe , $\text{N}(\text{Me})_2$, метилendiокси и этилендиокси.

Предпочтительные соединения формулы VIa имеют один или несколько, а более предпочтительно все признаки, выбранные из группы, состоящей из:

(а) кольцо С представляет собой фенильное или пиридинильное кольцо, необязательно 45 замещенное группой $-\text{R}^5$, причем когда кольцо С и два соседних заместителя в нем образуют бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система выбрана из нафтильного, хинолинильного или изохинолинильного кольца, и R^1 представляет собой галоген, необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу, фенил, $-\text{COR}^6$, $-\text{OR}^6$, $-\text{CN}$, $-\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{R}^6)_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^6$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{NHCOR}^6$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}_2$ 50 или $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^6$; или кольцо D представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из фенильного, пиридинильного, пиперидинильного, пиперазинильного, пирролидинильного, тиенильного, азепанильного, морфолинильного, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинильного, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинильного, 2,3-дигидро-1H-

изоиндолильного, 2,3-дигидро-1H-индолильного, изохинолинильного, хинолинильного или нафтильного кольца; и

(b) R^2 и $R^{2'}$ взяты вместе с их промежуточными атомами с образованием замещенного или незамещенного бензольного, пиридинового, пиримидинового или частично ненасыщенного 6-членного карбоциклического кольца.

Более предпочтительные соединения формулы VIa имеют один или несколько, а более предпочтительно все признаки, выбранные из группы, состоящей из:

(a) кольцо С представляет собой фенильное или пиридинильное кольцо, необязательно замещенное группой $-R^5$, причем когда кольцо С и два соседних заместителя в нем образуют бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система представляет собой нафтильное кольцо, и R^1 представляет собой галоген, C_{1-6} галогеналкифатическую группу, C_{1-6} алифатическую группу, фенил или $-CN$; или кольцо D представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из фенила, пиридинила, пиперидинила, пиперазинила, пирролидинила, морфолинила, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинила, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинила, 2,3-дигидро-1H-изоиндолила, 2,3-дигидро-1H-индолила, изохинолинила, хинолинила или нафтила;

(b) R^2 и $R^{2'}$ взяты вместе с их промежуточными атомами с образованием бензольного, пиридинового, пиримидинового или частично ненасыщенного 6-членного карбоциклического кольца, необязательно замещенного галогеном, $-N(R^4)_2$, $-C_{1-4}$ алкилом, $-C_{1-4}$ галогеналкилом, $-NO_2$, $-O(C_{1-4}$ алкилом), $-CO_2(C_{1-4}$ алкилом), $-CN$, $-SO_2(C_{1-4}$ алкилом), $-SO_2NH_2$, $-OC(O)NH_2$, $-NH_2SO_2(C_{1-4}$ алкилом), $-NHC(O)(C_{1-4}$ алкилом), $-C(O)NH_2$ или $-CO(C_{1-4}$ алкилом), где (C_{1-4} алкил) представляет собой неразветвленную, разветвленную или циклическую алкильную группу; и

(c) кольцо D является замещенным оксогруппой или R^5 , причем каждый R^5 независимо выбран из галогена, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, необязательно замещенной C_{1-6} алифатической группы, $-OR$, $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)_2$, $-N(R^4)COR$, $-SO_2N(R^4)_2$ или $-N(R^4)SO_2R$.

Еще более предпочтительные соединения формулы VIa имеют один или несколько, а более предпочтительно все признаки, выбранные из группы, состоящей из:

(a) кольцо С представляет собой фенильное или пиридинильное кольцо, необязательно замещенное группой $-R^5$, причем когда кольцо С и два соседних заместителя в нем образуют бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система представляет собой нафтильное кольцо, и R^1 представляет собой галоген, C_{1-4} алифатическую группу, необязательно замещенную галогеном, или $-CN$; или кольцо D представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из фенила, пиридинила, пиперидинила, пиперазинила, пирролидинила, морфолинила, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинила, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинила, изохинолинила, хинолинила или нафтила;

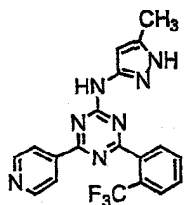
(b) R^2 и $R^{2'}$ взяты вместе с их промежуточными атомами с образованием бензольного, пиридинового или частично ненасыщенного 6-членного карбоциклического кольца, необязательно замещенного

галогеном, $-N(R^4)_2$, $-C_{1-4}$ алкилом, $-C_{1-4}$ галогеналкилом, $-NO_2$, $-O(C_{1-4}$ алкилом), $-CO_2(C_{1-4}$ алкилом), $-CN$, $-SO_2(C_{1-4}$ алкилом), $-SO_2NH_2$, $-OC(O)NH_2$, $-NH_2SO_2(C_{1-4}$ алкилом), $-NHC(O)(C_{1-4}$ алкилом), $-C(O)NH_2$ или $-CO(C_{1-4}$ алкилом), где (C_{1-4} алкил) представляет собой неразветвленную, разветвленную или циклическую алкильную группу; и

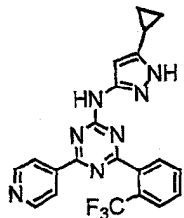
(d) кольцо D является замещенным оксогруппой или R^5 , причем каждый R^5 независимо выбран из $-Cl$, $-F$, $-CN$, $-CF_3$, $-NH_2$, $NH(C_{1-4}$ алифатической группы), $-N(C_{1-4}$ алифатической группы) $_2$, $-O(C_{1-4}$ алифатической группы), C_{1-4} алифатической группы и $-CO_2(C_{1-4}$ алифатической группы). Представительные соединения формул VI и VIa показаны ниже в таблице 5.

Таблица 5

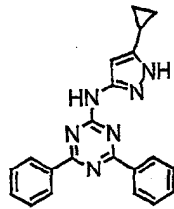
5



VI-1

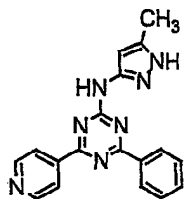


VI-2

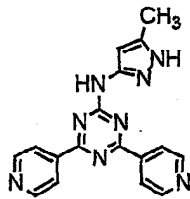


VI-3

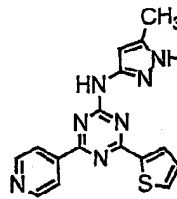
10



VI-4



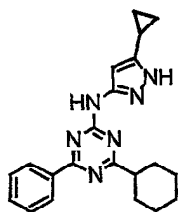
VI-5



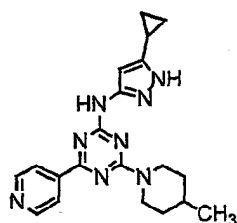
VI-6

15

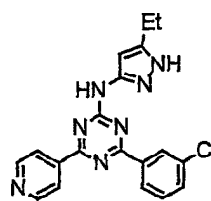
20



VI-7



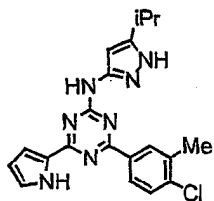
VI-8



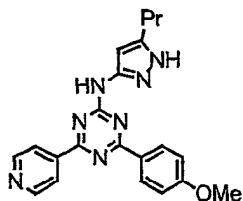
VI-9

25

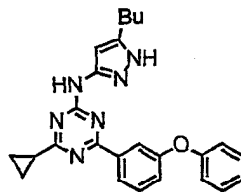
30



VI-10



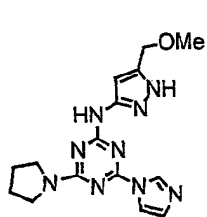
VI-11



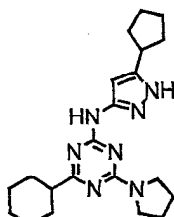
VI-12

35

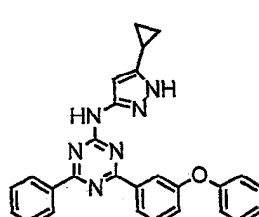
40



VI-13



VI-14

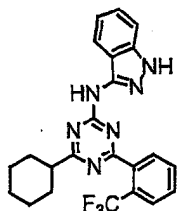


VI-15

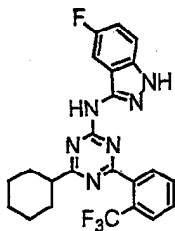
45

50

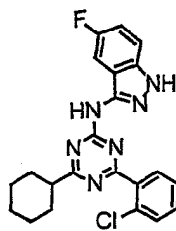
5



VI-16

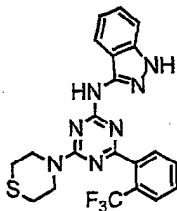


VI-17

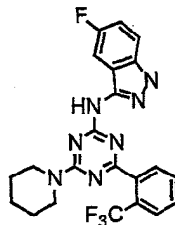


VI-18

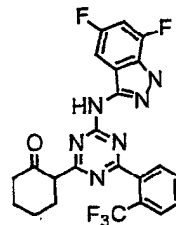
10



VI-19

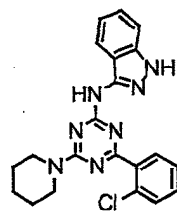


VI-20

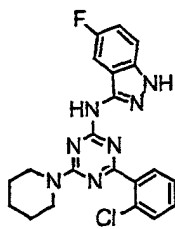


VI-21

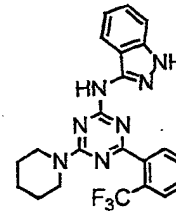
20



VI-22

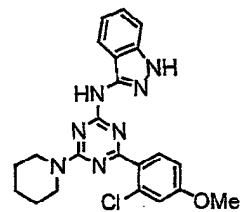


VI-23

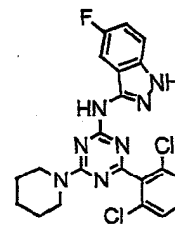


VI-24

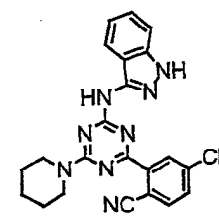
30



VI-25



VI-26



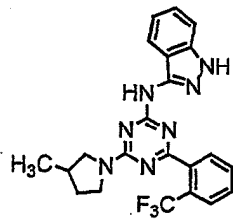
VI-27

40

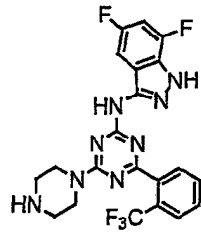
45

50

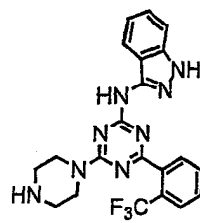
5



VI-28

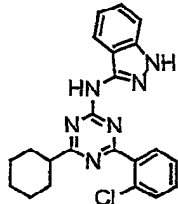


VI-29

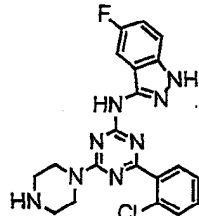


VI-30

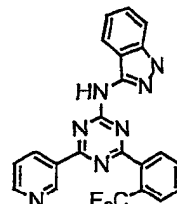
10



VI-31

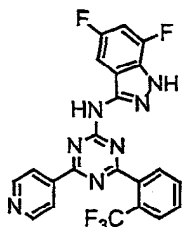


VI-32

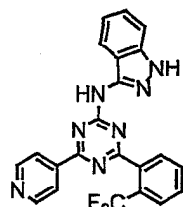


VI-33

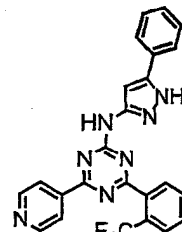
20



VI-34

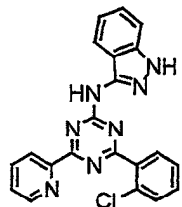


VI-35

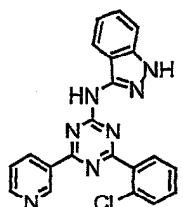


VI-36

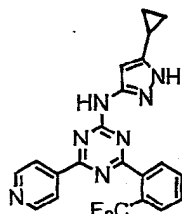
30



VI-37



VI-38



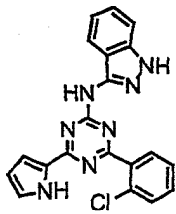
VI-39

40

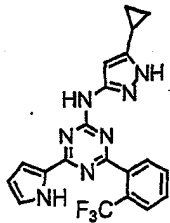
45

50

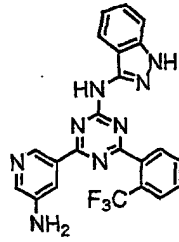
5



VI-40

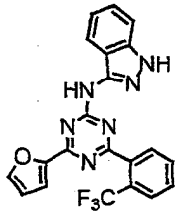


VI-41

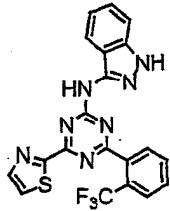


VI-42

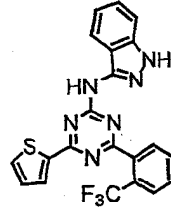
10



VI-43

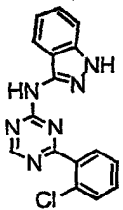


VI-44

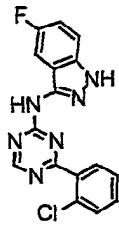


VI-45

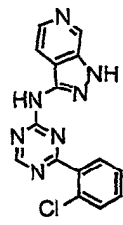
20



VIa-1



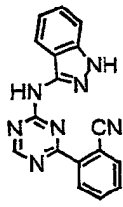
VIa-2



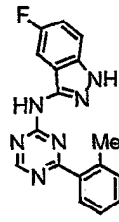
VIa-3

25

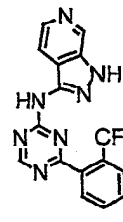
30



VIa-4



VIa-5



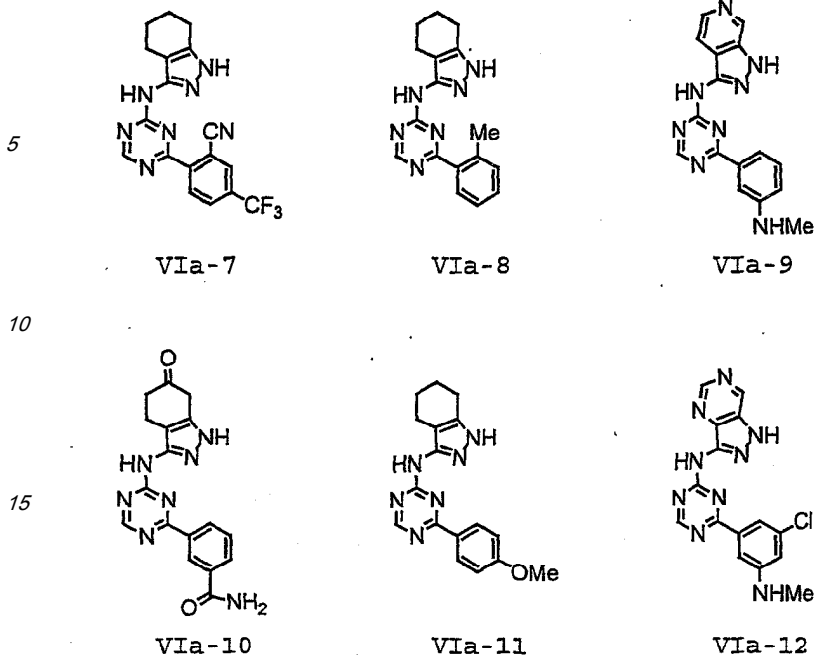
VIa-6

35

40

45

50



В еще одном варианте настоящее изобретение представляет композицию, содержащую соединение формулы VI или VIa и фармацевтически приемлемый носитель.

Одним объектом настоящего изобретения является способ ингибирования активности протеинкиназы GSK-3 у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы VI или VIa.

Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения заболевания, облегчаемого лечением ингибитором GSK-3, включающий стадию введения пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы VI или VIa.

Еще одним объектом настоящего изобретения является способ усиления синтеза гликогена и/или снижения уровня глюкозы в крови у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы VI или VIa. Данный способ особенно полезен для больных диабетом.

Еще одним объектом настоящего изобретения является способ ингибирования продукции гиперфосфорилированного белка Тау у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы VI или VIa. Данный способ особенно полезен для остановки или замедления прогрессирования болезни Альцгеймера.

Еще одним объектом настоящего изобретения является способ ингибирования фосфорилирования β -катенина у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы VI или VIa. Данный способ особенно полезен для лечения шизофрении.

Одним объектом настоящего изобретения является способ ингибирования активности протеинкиназы Aurora у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы VI или VIa.

Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения заболевания, облегчаемого лечением ингибитором протеинкиназы Aurora, включающий стадию введения пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы VI или VIa. Данный способ особенно полезен для лечения рака, такого как рак ободочной кишки, рак яичника и рак молочной железы.

Одним объектом настоящего изобретения является способ ингибирования активности

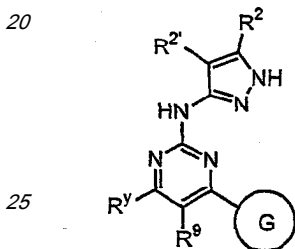
протеинкиназы CDK-2 у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы VI или VIa.

Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения заболевания, облегчаемого лечением ингибитором протеинкиназы CDK-2, включающий стадию введения 5 пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы VI или VIa. Данный способ особенно полезен для лечения рака, болезни Альцгеймера, рестеноза, ангиогенеза, гломерулонефрита, цитомегаловируса, ВИЧ, герпеса, псориаза, атеросклероза, алопеции и аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит.

10 Еще одним объектом настоящего изобретения является способ ингибирования активности GSK-3, Aurora или CDK-2 в биологическом образце, включающий осуществление контактирования биологического образца с ингибитором GSK-3, Aurora или CDK-2 формулы VI или VIa или с содержащей его фармацевтической композицией в количестве, эффективном для ингибирования GSK-3, Aurora или CDK-2.

15 Каждый из указанных выше способов, направленных на ингибирование GSK-3, Aurora или CDK-2 или лечение заболевания, облегчаемого указанным ингибированием, предпочтительно осуществляют с использованием предпочтительного соединения формулы VI или VIa, такого, как описанные выше соединения.

Еще один вариант настоящего изобретения относится к соединениям формулы VII:



или их фармацевтически приемлемым производным или пролекарствам, где:

30 G представляет собой кольцо C или кольцо D;
 кольцо C выбрано из фенильного, пиридинильного, пиримидинильного, пиридазинильного, пиазинильного или 1,2,4-триазинильного кольца, причем указанное кольцо C имеет один или два заместителя в орто-положении, выбранных из $-R^1$, любое замещаемое неорто-положение в кольце C независимо замещено радикалом $-R^5$, и два соседних заместителя в кольце C необязательно объединены вместе с их промежуточными 35 атомами с образованием конденсированного ненасыщенного или частично ненасыщенного 5-6-членного кольца, имеющего 0-3 гетероатома, выбранных из кислорода, серы или азота, причем указанное конденсированное кольцо является необязательно замещенным галогеном, оксогруппой или радикалом $-R^8$;

40 кольцо D представляет собой 5-7-членное моноциклическое кольцо или 8-10-членное бициклическое кольцо, выбранное из арильного, гетероарильного, гетероциклического или карбоциклического колец, из которых гетероарильное или гетероциклическое кольцо имеет 1-4 кольцевых гетероатома, выбранных из азота, кислорода или серы, где кольцо D замещено у любого замещаемого кольцевого углерода оксогруппой или группой $-R^5$ и у 45 любого замещаемого кольцевого азота группой $-R^4$, при условии что, когда кольцо D представляет собой шестичленное арильное или гетероарильное кольцо, $-R^5$ представляет собой водород в каждом орто-положении кольца D;

50 R^1 выбран из галогена, $-CN$, $-NO_2$, T-V- R^6 , фенила, 5-6-членного гетероарильного кольца, 5-6-членного гетероциклического кольца или C_{1-6} алифатической группы, причем указанные фенильное, гетероарильное и гетероциклическое кольца являются необязательно замещенными каждой группами в количестве до трех, независимо выбранными из галогена, оксо или $-R^8$, указанная C_{1-6} алифатическая группа является необязательно замещенной галогеном, циано, нитро или кислородом, или R^1 и соседний заместитель, объединенные вместе с их промежуточными атомами, образуют указанное

кольцо, конденсированное с кольцом С;

R^y представляет собой водород или $T-R^{3''}$;

T представляет собой связь или C_{1-4} алкилиденовую цепь;

R^2 и $R^{2'}$ независимо выбраны из $-R$, $-T-W-R^6$ или R^2 и $R^{2'}$ объединены вместе с их промежуточными атомами с образованием конденсированного 5-8-членного ненасыщенного или частично ненасыщенного кольца, имеющего 0-3 кольцевых гетероатома, выбранных из азота, кислорода или серы, где любой замещаемый атом углерода в указанном конденсированном кольце, образованном радикалами R^2 и $R^{2'}$, замещен галогеном, оксогруппой, $-CN$, NO_2 , $-R^7$ или $V-R^6$ и любой замещаемый атом азота в указанном кольце, образованном радикалами R^2 и $R^{2'}$, замещен радикалом R^4 ;

$R^{3''}$ представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{3-10} карбоциклила, C_{6-10} арила, гетероарильного кольца, имеющего 5-10 кольцевых атомов, или гетероциклильного кольца, имеющего 5-10 кольцевых атомов;

каждый R независимо выбран из водорода или необязательно замещенной группы, выбранной из C_{1-6} алифатической группы, C_{6-10} арила, гетероарильного кольца, имеющего 5-10 кольцевых атомов, или гетероциклильного кольца, имеющего 5-10 кольцевых атомов;

каждый R^4 независимо выбран из $-R^7$, $-COR^7$, $-CO_2$ (необязательно замещенная C_{1-6} алифатическая группа), $-CON(R^7)_2$ или $-SO_2R^7$, или два радикала R^4 у одного и того же атома азота, взятые вместе друг с другом, образуют 5-8-членное гетероциклильное или гетероарильное кольцо;

каждый R^5 независимо выбран из $-R$, галогена, $-OR$, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-SO_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$ (необязательно замещенная C_{1-6} алифатическая группа), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$ или $-OC(=O)N(R^4)_2$, или R^5 и соседний заместитель, взятые вместе с их промежуточными атомами, образуют указанное кольцо, конденсированное с кольцом С;

V представляет собой $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-N(R^6)SO_2-$, $-SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-N(R^6)CO-$, $-N(R^6)C(O)O-$, $-N(R^6)CON(R^6)-$, $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)N(R^6)-$, $-C(O)N(R^6)-$, $-OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ или $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$;

W представляет собой $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-C(R^6)OC(O)-$, $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ или $-CON(R^6)-$;

каждый R^6 независимо выбран из водорода или необязательно замещенной C_{1-4} алифатической группы, или две группы R^6 у одного и того же атома азота взяты вместе с атомом азота с образованием 5-6-членного гетероциклильного или гетероарильного кольца;

каждый R^7 независимо выбран из водорода или необязательно замещенной C_{1-6} алифатической группы, или два R^7 у одного и того же атома азота взяты вместе с атомом азота с образованием 5-8-членного гетероциклильного или гетероарильного кольца;

каждый R^8 независимо выбран из необязательно замещенной C_{1-4} алифатической группы, $-OR^6$, $-SR^6$, $-COR^6$, $-SO_2R^6$, $-N(R^6)_2$,

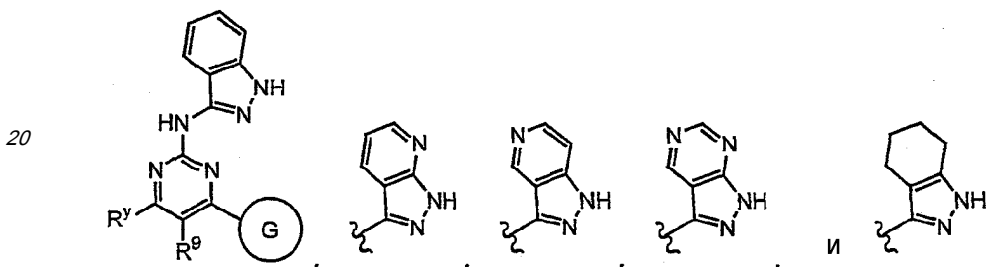
$-N(R^6)N(R^6)_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-CON(R^6)_2$ или $-CO_2R^6$; и

R^9 выбран из $-R$, галогена, $-OR$, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$,

$-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-SO_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$,

$-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2$ (необязательно замещенной C_{1-6} алифатической группы), $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$,
 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$ или $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$.

Предпочтительные группы R^y формулы VII включают $\text{T}-\text{R}^{3''}$, где T представляет собой связь или метилен. Предпочтительные группы $\text{R}^{3''}$ включают необязательно замещенную группу, выбранную из C_{3-6} карбоциклила, фенила или 5-6-членного гетероарильного или гетероциклического кольца. Примеры предпочтительного R^y включают 2-пиридил, 4-пиридил, пиперидинил, циклопропил и необязательно замещенный фенил, такой как фенил или галогензамещенный фенил. Группы R^2 и $\text{R}^{2'}$ формулы VII могут быть взяты вместе друг с другом с образованием конденсированного кольца, что дает бициклическую кольцевую систему, содержащую пиразольное кольцо. Предпочтительные конденсированные кольца включают бензо, пиридо, пиримидо и частично ненасыщенное 6-членное карбоциклическое кольцо. Примеры указанных конденсированных колец представлены в следующих соединениях формулы VII, имеющих пиразолсодержащую бициклическую кольцевую систему:



Предпочтительные заместители в конденсированном кольце $\text{R}^2-\text{R}^{2'}$ включают один или несколько из следующих заместителей: галоген, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}_{1-4}$ алкил, $-\text{C}_{1-4}$ галогеналкил, $-\text{NO}_2$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4}$ алкил), $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}$ алкил), $-\text{CN}$, $-\text{SO}_2(\text{C}_{1-4}$ алкил), $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NH}_2\text{SO}_2(\text{C}_{1-4}$ алкил), $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{1-4}$ алкил), $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ и $-\text{CO}(\text{C}_{1-4}$ алкил), где $(\text{C}_{1-4}$ алкил) представляет собой неразветвленную, разветвленную или циклическую алкильную группу. Предпочтительно C_{1-4} алкильная группа представляет собой метил.

Когда пиразольная кольцевая система в формуле VII является моноциклической, предпочтительные группы R^2 включают водород, C_{1-4} алифатическую группу, алкоксикарбонил, (не)замещенный фенил, гидроксиалкил, алкоксиалкил, аминокарбонил, моно- или диалкиламинокарбонил, аминоалкил, алкиламиноалкил, диалкиламиноалкил, фениламинокарбонил и (N-гетероциклил)карбонил. Примеры таких предпочтительных заместителей R^2 включают метил, циклопропил, этил, изопропил, пропил, трет-бутил, циклопентил, фенил, CO_2H , CO_2CH_3 , CH_2OH , CH_2OCH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOOC}(\text{CH}_3)_3$, $\text{CONHCH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CONHCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, CONHCH_2Ph , $\text{CONH}(\text{циклогексил})$, $\text{CON}(\text{Et})_2$, $\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Ph}$, $\text{CONH}(\text{n-C}_3\text{H}_7)$, $\text{CON}(\text{Et})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CONHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CON}(\text{n-C}_3\text{H}_7)_2$, $\text{CO}(\text{3-метоксиметилпирролидин-1-ил})$, $\text{CONH}(\text{3-толил})$, $\text{CONH}(\text{4-толил})$, CONHCH_3 , $\text{CO}(\text{морфолин-1-ил})$, $\text{CO}(\text{4-метилпиперазин-1-ил})$, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, CONH_2 и $\text{CO}(\text{пиперидин-1-ил})$. Предпочтительным $\text{R}^{2'}$ является водород.

Когда G представляет собой кольцо C , предпочтительными группами для кольца C в формуле VII являются фенил и пиридинил. Когда два соседних заместителя в кольце C взяты вместе друг с другом с образованием конденсированного кольца, кольцо C представляет собой бициклическую кольцевую систему. Предпочтительные конденсированные кольца включают бензольное или пиридиновое кольцо. Такие кольца предпочтительно конденсированы в орто- и мета-положениях кольца C . Примеры предпочтительных бициклических систем для кольца C включают нафтил и изохинолинил. Предпочтительные группы R^1 включают галоген, необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу,

фенил, $-\text{COR}^6$, $-\text{OR}^6$, $-\text{CN}$, $-\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{R}^6)_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^6$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{NHCOR}^6$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}_2$

или $-\text{NHSO}_2\text{R}^6$. Когда R^1 представляет собой необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу, наиболее предпочтительными необязательными заместителями являются галогены. Примеры предпочтительных групп R^1 включают $-\text{CF}_3$, $-\text{Cl}$, $-\text{F}$, $-\text{CN}$, $-\text{COCH}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_2\text{CH}_3$, циклогексил, трет-бутил,

изопропил, циклопропил, $-\text{C}\equiv$, $-\text{C}\equiv\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ и $-\text{OCF}_3$.

В кольцо С предпочтительные заместители R^5 , когда они присутствуют, включают галоген, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу, $-\text{OR}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{CONH}(\text{R}^4)$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ и $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$. Более предпочтительные заместители R^5 включают $-\text{Cl}$, $-\text{F}$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NH}_2$, $\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ алифатическую группу), $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$ алифатическую группу) $_2$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4}$ алифатическую группу), C_{1-4} алифатическую группу и $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}$ алифатическую группу). Примеры таких предпочтительных заместителей включают $-\text{Cl}$, $-\text{F}$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHMe}$, $-\text{NMe}_2$, $-\text{OEt}$, метил, этил, циклопропил, изопропил, трет-бутил и $-\text{CO}_2\text{Et}$.

Когда G представляет собой D, предпочтительные моноциклические кольца для кольца D в формуле VII включают замещенные и незамещенные фенильное, пиридинильное, пиперидинильное, пиперазинильное, пирролидинильное, тиенильное, азепанильное и морфолинильное кольца. Когда два соседних заместителя в кольце D взяты вместе друг с другом с образованием конденсированного кольца, кольцевая система D является бициклической. Предпочтительные бициклические кольца для кольца D в формуле VI включают 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, 2,3-дигидро-1H-изоиндолил, 2,3-дигидро-1H-индолил, изохинолинил, хинолинил и нафтил. Примеры более предпочтительных бициклических систем для кольца D включают нафтил и изохинолинил.

Предпочтительные заместители в кольце D включают один или несколько из следующих заместителей: галоген, оксо, CN , $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{CONH}(\text{R}^4)$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$, $-\text{SR}$, $-\text{OR}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ или замещенную или незамещенную группу, выбранную из 5-6-членной гетероциклической, C_{6-10} арильной или C_{1-6} алифатической группы. Более предпочтительные заместители для кольца D включают галоген, $-\text{CN}$, оксо, $-\text{SR}$, $-\text{OR}$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ или замещенную или незамещенную группу, выбранную из 5-6-членной гетероциклической, C_{6-10} арильной или C_{1-6} алифатической группы. Примеры заместителей для кольца D включают $-\text{OH}$, фенил, метил, CH_2OH , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, пирролидинил, OPh , CF_3 , $\text{C}\equiv$, Cl , Br , F , I , NH_2 , $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, изопропил, трет-бутил, SEt , OMe , $\text{N}(\text{Me})_2$, метилendiокси и этилендиокси.

Предпочтительные соединения формулы VII имеют один или несколько, а более предпочтительно все признаки, выбранные из группы, состоящей из:

(а) кольцо С представляет собой фенильное или пиридинильное кольцо, необязательно замещенное группой $-\text{R}^5$, причем когда кольцо С и два соседних заместителя в нем образуют бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система выбрана из нафтильного, хинолинильного или изохинолинильного кольца, и R^1 представляет собой галоген, необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу, фенил, $-\text{COR}^6$, $-\text{OR}^6$, $-\text{CN}$, $-\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{R}^6)_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^6$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{NHCOR}^6$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}_2$ или $-\text{NHSO}_2\text{R}^6$; или кольцо D представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из фенильного, пиридинильного, пиперидинильного, пиперазинильного, пирролидинильного, тиенильного, азепанильного, морфолинильного, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинильного, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинильного, 2,3-дигидро-1H-изоиндолильного, 2,3-дигидро-1H-индолильного, изохинолинильного, хинолинильного или нафтильного кольца;

(b) R^y представляет собой $\text{T-R}^{3'}$, где T представляет собой связь или метилен; и

(c) R^2 представляет собой водород и R^2 представляет собой водород или замещенную или незамещенную группу, выбранную из арильной, гетероарильной или C_{1-6} алифатической группы, или R^2 и $\text{R}^{2'}$ взяты вместе с их промежуточными атомами с

образованием замещенного или незамещенного бензольного, пиридинового, пиримидинового или частично ненасыщенного 6-членного карбоциклического кольца.

Более предпочтительные соединения формулы VII имеют один или несколько, а более предпочтительно все признаки, выбранные из группы, состоящей из:

5 (a) кольцо С представляет собой фенильное или пиридинильное кольцо, необязательно замещенное группой $-R^5$, причем когда кольцо С и два соседних заместителя в нем образуют бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система представляет собой нафтильное кольцо, и R^1 представляет собой галоген, C_{1-6} галогеналифатическую группу, C_{1-6} алифатическую группу, фенил или $-CN$; или кольцо D

10 представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из фенила, пиридинила, пиперидинила, пиперазинила, пирролидинила, морфолинила, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинила, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинила, 2,3-дигидро-1Н-изоиндолила, 2,3-дигидро-1Н-индолила, изохинолинила, хинолинила или нафтила;

(b) R^y представляет собой $T-R^{3''}$, где Т представляет собой связь или метилен и $R^{3''}$ представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{3-6} карбоциклила, фенила или гетероарильного гетероциклического кольца;

15

(c) $R^{2'}$ представляет собой водород и R^2 представляет собой водород или замещенную или незамещенную группу, выбранную из арильной или C_{1-6} алифатической группы, или R^2 и $R^{2'}$ взяты вместе с их промежуточными атомами с образованием замещенного или

20 незамещенного бензольного, пиридинового, пиримидинового или частично ненасыщенного 6-членного карбоциклического кольца; и

(d) кольцо D является замещенным оксогруппой или R^5 , причем каждый R^5 независимо выбран из галогена, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, необязательно замещенной C_{1-6} алифатической группы, $-OR$, $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)_2$, $-N(R^4)COR$, $-SO_2N(R^4)_2$ или $-N(R^4)SO_2R$.

25

Еще более предпочтительные соединения формулы VII имеют один или несколько, а более предпочтительно все признаки, выбранные из группы, состоящей из:

(a) R^y представляет собой $T-R^{3''}$, где Т представляет собой связь или метилен и $R^{3''}$ представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из фенила или 5-6-членного гетероарильного или гетероциклического кольца;

30

(b) кольцо С представляет собой фенильное или пиридинильное кольцо, необязательно замещенное группой $-R^5$, причем когда кольцо С и два соседних заместителя в нем образуют бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система представляет собой нафтильное кольцо, и R^1 представляет собой галоген, C_{1-4} алифатическую группу, необязательно замещенную галогеном, или $-CN$; или кольцо D

35 представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из фенила, пиридинила, пиперидинила, пиперазинила, пирролидинила, морфолинила, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинила, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинила, изохинолинила, хинолинила или нафтила;

(c) R^2 и $R^{2'}$ взяты вместе с их промежуточными атомами с образованием бензольного, пиридинового, пиримидинового или частично ненасыщенного 6-членного карбоциклического

40 кольца, необязательно замещенного галогеном, $-N(R^4)_2$, $-C_{1-4}$ алкилом, $-C_{1-4}$ галогеналкилом, $-NO_2$, $-O(C_{1-4}$ алкилом), $-CO_2(C_{1-4}$ алкилом), $-CN$, $-SO_2(C_{1-4}$ алкилом), $-SO_2NH_2$, $-OC(O)NH_2$, $-NH_2SO_2(C_{1-4}$ алкилом), $-NHC(O)(C_{1-4}$ алкилом), $-C(O)NH_2$ или $-CO(C_{1-4}$ алкилом), где $(C_{1-4}$ алкил) представляет собой неразветвленную, разветвленную или циклическую алкильную группу; и

45

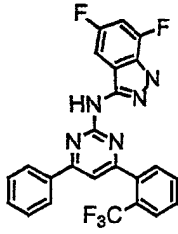
(d) кольцо D является замещенным оксогруппой или R^5 , причем каждый R^5 независимо выбран из $-Cl$, $-F$, $-CN$, $-CF_3$, $-NH_2$, $NH(C_{1-4}$ алифатической группы), $-N(C_{1-4}$ алифатической группы) $_2$, $-O(C_{1-4}$ алифатической группы), C_{1-4} алифатической группы и $-CO_2(C_{1-4}$ алифатической группы).

50

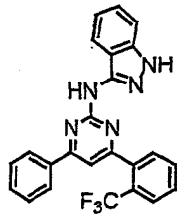
Представительные соединения формул VII показаны ниже в таблице 6.

Таблица 6

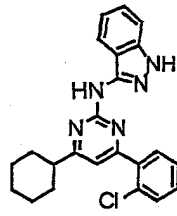
5



VII-1

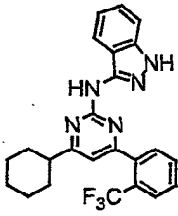


VII-2

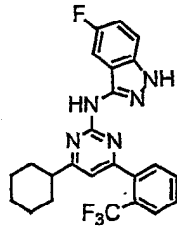


VII-3

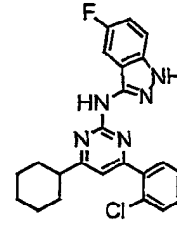
10



VII-4



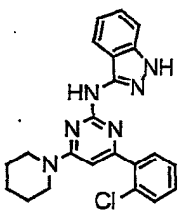
VII-5



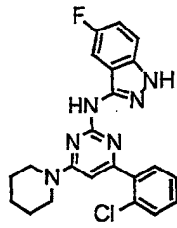
VII-6

15

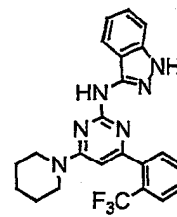
20



VII-7



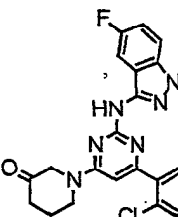
VII-8



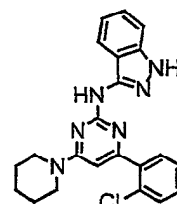
VII-9

25

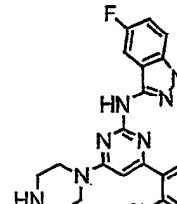
30



VII-10



VII-11



VII-12

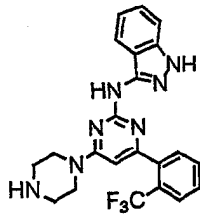
35

40

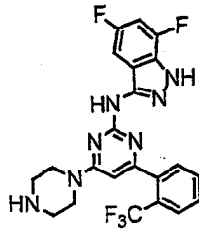
45

50

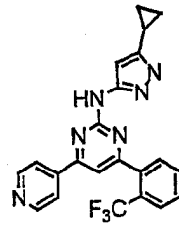
5



VII-13

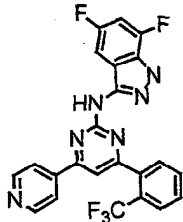


VII-14

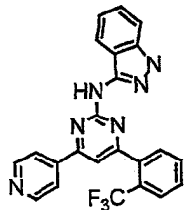


VII-15

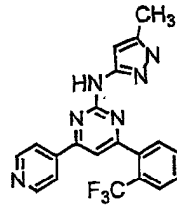
10



VII-16

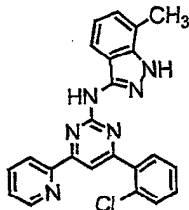


VII-17

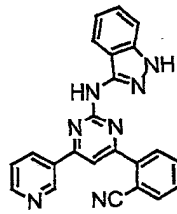


VII-18

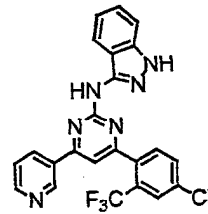
20



VII-19

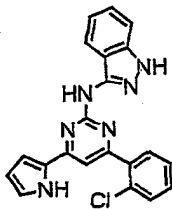


VII-20

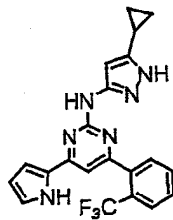


VII-21

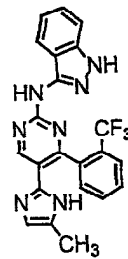
30



VII-22



VII-23

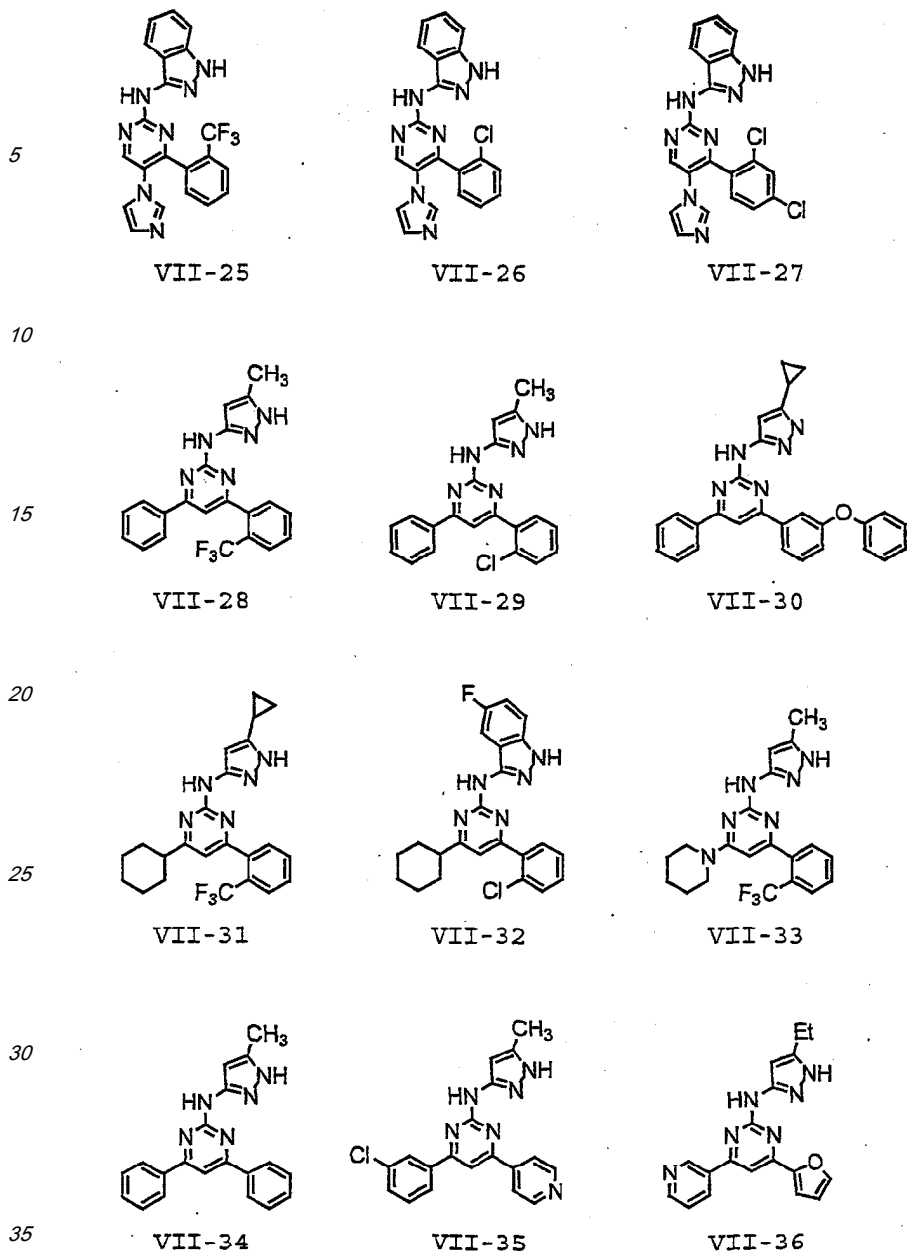


VII-24

40

45

50



В еще одном варианте настоящее изобретение представляет композицию, содержащую соединение формулы VII и фармацевтически приемлемый носитель.

40 Одним объектом настоящего изобретения является способ ингибирования активности протеинкиназы GSK-3 у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы VII.

Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения заболевания, облегчаемого лечением ингибитором GSK-3, включающий стадию введения пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы VII.

50 Еще одним объектом настоящего изобретения является способ усиления синтеза гликогена и/или снижения уровня глюкозы в крови у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы VII. Данный способ особенно полезен для больных диабетом.

Еще одним объектом настоящего изобретения является способ ингибирования продукции гиперфосфорилированного белка Тау у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества

композиции, содержащей соединение формулы VII. Данный способ особенно полезен для остановки или замедления развития болезни Альцгеймера.

5 Еще одним объектом настоящего изобретения является способ ингибирования фосфорилирования β -катенина у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей

10 соединение формулы VII. Данный способ особенно полезен для лечения шизофрении. Одним объектом настоящего изобретения является способ ингибирования активности протеинкиназы Aurora у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы VII. Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения заболевания, облегчаемого

15 лечением ингибитором протеинкиназы Aurora, включающий стадию введения пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы VII. Данный способ особенно полезен для лечения рака, такого как рак ободочной кишки, рак яичника и рак молочной железы.

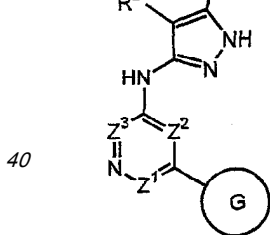
20 Одним объектом настоящего изобретения является способ ингибирования активности протеинкиназы CDK-2 у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы VII. Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения заболевания, облегчаемого лечением ингибитором протеинкиназы CDK-2, включающий стадию введения

25 пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы VII. Данный способ особенно полезен для лечения рака, болезни Альцгеймера, рестеноза, ангиогенеза, гломерулонефрита, цитомегаловируса, ВИЧ, герпеса, псориаза, атеросклероза, алопеции и аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит.

30 Еще одним объектом настоящего изобретения является способ ингибирования активности GSK-3, Aurora или CDK-2 в биологическом образце, включающий осуществление контактирования биологического образца с ингибитором GSK-3, Aurora или CDK-2 формулы VII или с содержащей его фармацевтической композицией в количестве, эффективном для ингибирования GSK-3, Aurora или CDK-2.

Каждый из указанных выше способов, направленных на ингибирование GSK-3, Aurora

35 или CDK-2 или лечение заболевания, облегчаемого указанным ингибированием, предпочтительно осуществляют с использованием предпочтительного соединения формулы VII, такого, как описанные выше соединения.



VIII

45 или их фармацевтически приемлемым производным или пролекарством, где: Z^1 представляет собой N или CR^9 , Z^2 представляет собой N или CH и Z^3 представляет собой N или CR^x , при условии что один из Z^1 и Z^3 представляет собой азот;

G представляет собой кольцо C или кольцо D;

50 кольцо C выбрано из фенильного, пиридинильного, пиримидинильного, пиридазинильного, пиазинильного или 1,2,4-триазинильного кольца, причем указанное кольцо C имеет один или два заместителя в орто-положении, выбранных из $-R^1$, любое замещаемое неорто-положение в кольце C независимо замещено радикалом $-R^5$ и два соседних заместителя в кольце C необязательно объединены вместе с их промежуточными

атомами с образованием конденсированного ненасыщенного или частично ненасыщенного 5-6-членного кольца, имеющего 0-3 гетероатома, выбранных из кислорода, серы или азота, причем указанное конденсированное кольцо является необязательно замещенным галогеном, оксогруппой или радикалом $-R^8$;

5 кольцо D представляет собой 5-7-членное моноциклическое кольцо или 8-10-членное бициклическое кольцо, выбранное из арильного, гетероарильного, гетероциклического или карбоциклического колец, из которых гетероарильное или гетероциклическое кольцо имеет 1-4 кольцевых гетероатома, выбранных из азота, кислорода или серы, где кольцо D замещено у любого замещаемого кольцевого углерода галогеном, оксогруппой или

10 группой $-R^5$ и у любого замещаемого кольцевого азота группой $-R^4$, при условии что, когда кольцо D представляет собой шестичленное арильное или гетероарильное кольцо, $-R^5$ представляет собой водород в каждом орто-положении кольца D;

R^1 выбран из галогена, $-CN$, $-NO_2$, $T-V-R^6$, фенила, 5-6-членного гетероарильного кольца, 5-6-членного гетероциклического кольца или C_{1-6} алифатической группы, причем

15 указанные фенильное, гетероарильное и гетероциклическое кольца являются необязательно замещенными каждое группами в количестве до трех, независимо выбранными из галогена, оксо или $-R^8$, указанная C_{1-6} алифатическая группа является необязательно замещенной галогеном, циано, нитро или кислородом, или R^1 и соседний заместитель, объединенные вместе с их промежуточными атомами, образуют указанное

20 кольцо, конденсированное с кольцом C;

R^x представляет собой $T-R^3$;

T представляет собой связь или C_{1-4} алкилиденовую цепь;

R^2 и $R^{2'}$ независимо выбраны из $-R$, $-T-W-R^6$, или R^2 и $R^{2'}$ объединены вместе с их промежуточными атомами с образованием конденсированного 5-8-членного

25 ненасыщенного или частично ненасыщенного кольца, имеющего 0-3 кольцевых гетероатома, выбранных из азота, кислорода или серы, где любой замещаемый атом углерода в указанном конденсированном кольце, образованном радикалами R^2 и $R^{2'}$, замещен галогеном, оксогруппой, $-CN$, NO_2 , $-R^7$ или $V-R^6$, и любой замещаемый атом азота

30 в указанном кольце, образованном радикалами R^2 и $R^{2'}$, замещен радикалом R^4 ;

R^3 выбран из $-R$, галогена, $-OR$, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$, $-COCH_2COR$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^7)_2$, $-SO_2N(R^7)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^7)COR$, $-N(R^7)CO_2$ (необязательно замещенная C_{1-6} алифатическая группа), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^7)CON(R^7)_2$, $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$, $-N(R^4)SO_2R$

35 или $-OC(=O)N(R^7)_2$;

каждый R независимо выбран из водорода или необязательно замещенной группы, выбранной из C_{1-6} алифатической группы, C_{6-10} арила, гетероарильного кольца, имеющего 5-10 кольцевых атомов, или гетероциклического кольца, имеющего 5-10 кольцевых атомов;

каждый R^4 независимо выбран из $-R^7$, $-COR^7$, $-CO_2$ (необязательно замещенная C_{1-6} алифатическая группа), $-CON(R^7)_2$ или $-SO_2R^7$, или два радикала R^4 у одного и того же атома азота, взятые вместе друг с другом, образуют 5-8-членное гетероциклическое или гетероарильное кольцо;

40

каждый R^5 независимо выбран из $-R$, галогена, $-OR$, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-SO_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$ (необязательно замещенная C_{1-6} алифатическая группа), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$ или

45

$-OC(=O)N(R^4)_2$, или R^5 и соседний заместитель, взятые вместе с их промежуточными атомами, образуют указанное кольцо, конденсированное с кольцом C;

50

V представляет собой $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-N(R^6)SO_2-$, $-SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-N(R^6)CO-$, $-N(R^6)C(O)O-$, $-N(R^6)CON(R^6)-$, $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)N(R^6)-$, $-C(O)N(R^6)-$,

-OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-,
 -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)-,
 -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-, -C(R⁶)=N-O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-
 , -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)- или -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-;

5 W представляет собой -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-,
 -C(R⁶)₂SO₂-, -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-,
 -C(R⁶)OC(O)-, -C(R⁶)OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)CO-,
 -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-, -C(R⁶)=N-O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-
 10 , -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)- или -CON(R⁶)-;

каждый R⁶ независимо выбран из водорода или необязательно замещенной C₁₋₄ алифатической группы, или две группы R⁶ у одного и того же атома азота взяты вместе с атомом азота с образованием 5-6-членного гетероциклического или гетероарильного кольца;

15 каждый R⁷ независимо выбран из водорода или необязательно замещенной C₁₋₆ алифатической группы, или два R⁷ у одного и того же атома азота взяты вместе с атомом азота с образованием 5-8-членного гетероциклического или гетероарильного кольца;

каждый R⁸ независимо выбран из необязательно замещенной C₁₋₄ алифатической группы, -OR⁶, -SR⁶, -COR⁶, -SO₂R⁶, -N(R⁶)₂,

20 -N(R⁶)N(R⁶)₂, -CN, -NO₂, -CON(R⁶)₂ или -CO₂R⁶; и

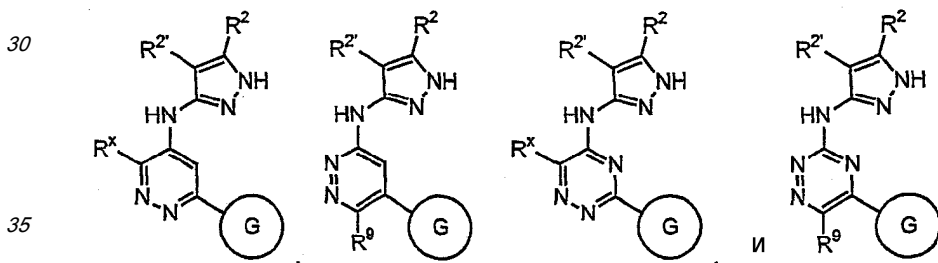
R⁹ выбран из -R, галогена, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR,
 -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂,

-OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂ (необязательно замещенная C₁₋₆ алифатическая

25 группа), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR,

-N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R или -OC(=O)N(R⁴)₂.

Таким образом, настоящее изобретение относится к соединениям формул VIIIa, VIIIb, VIIIc и VIIId, показанным ниже:



VIIIa VIIIb VIIIc VIIId

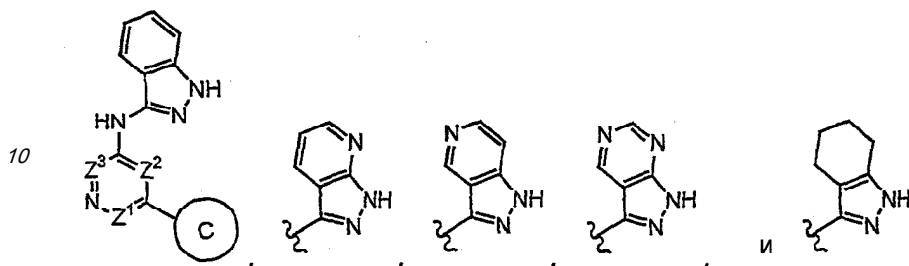
40 Предпочтительные группы R^x в формуле VIII включают T-R³, где T представляет собой связь или метилен и R³ представляет собой CN, -R или -OR. Когда R³ представляет собой -R, предпочтительные группы R³ включают необязательно замещенную группу, выбранную из C₁₋₆ алалифатической группы, фенила или 5-6-членного гетероарильного или гетероциклического кольца. Когда R³ представляет собой -OR, предпочтительные группы R

45 включают необязательно замещенную C₁₋₆ алалифатическую группу, такую, как алкил- или диалкиламиноалкил и аминоалкил. Примеры предпочтительной группы R^x включают ацетамино, CN, пиперидинил, пиперазинил, фенил, пиридинил, имидазол-1-ил, имидазол-2-ил, циклогексил, циклопропил, метил, этил, изопропил, трет-бутил, NH₂CH₂CH₂NH и NH₂CH₂CH₂O.

50 Предпочтительные группы R⁹ в формуле VIII, когда они присутствуют, включают R, OR и N(R⁴)₂. Примеры предпочтительных групп R⁹ включают метил, этил, NH₂, NH₂CH₂CH₂NH, N(CH₃)₂CH₂CH₂NH, N(CH₃)₂CH₂CH₂O, (пиперидин-1-ил)CH₂CH₂OH и NH₂CH₂CH₂O.

Группы R² и R^{2'} формулы VIII могут быть взяты вместе друг с другом с образованием

конденсированного кольца, что дает бициклическую кольцевую систему, содержащую пиразольное кольцо. Предпочтительные конденсированные кольца включают бензо, пиридо, пиридино и частично ненасыщенное 6-членное карбоциклическое кольцо. Примеры указанных конденсированных колец представлены в следующих соединениях формулы VIII, имеющих пиразолсодержащую бициклическую кольцевую систему:



15 Предпочтительные заместители в конденсированном кольце R^2 - R^2 в формуле VIII включают один или несколько из следующих заместителей:

галоген, $-N(R^4)_2$, $-C_{1-4}$ алкил, $-C_{1-4}$ галогеналкил,
 $-NO_2$, $-O(C_{1-4}$ алкил), $-CO_2(C_{1-4}$ алкил), $-CN$, $-SO_2(C_{1-4}$ алкил),
 $-SO_2NH_2$, $-OC(O)NH_2$, $-NH_2SO_2(C_{1-4}$ алкил), $-NHC(O)(C_{1-4}$ алкил),
 $-C(O)NH_2$ и $-CO(C_{1-4}$ алкил), где (C_{1-4} алкил) представляет собой неразветвленную, разветвленную или циклическую алкильную группу. Предпочтительно C_{1-4} алкильная группа представляет собой метил.

20
 25 Когда пиразольная кольцевая система в формуле VIII является моноциклической, предпочтительные группы R^2 включают водород, C_{1-4} алифатическую группу, алкоксикарбонил, (не)замещенный фенил, гидроксиалкил, алкоксиалкил, аминокарбонил, моно- или диалкиламинокарбонил, аминоалкил, алкиламиноалкил, диалкиламиноалкил, фениламинокарбонил и (N-гетероцикл)карбонил. Примеры таких предпочтительных заместителей R^2 включают метил, циклопропил, этил, изопропил, пропил, трет-бутил, циклопентил, фенил, CO_2H , CO_2CH_3 , CH_2OH , CH_2OCH_3 , $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $CH_2CH_2CH_2OCH_2Ph$, $CH_2CH_2CH_2NH_2$, $CH_2CH_2CH_2NHCOOC(CH_3)_3$, $CONHCH(CH_3)_2$, $CONHCH_2CH=CH_2$, $CONHCH_2CH_2OCH_3$, $CONHCH_2Ph$, $CONH$ (циклогексил), $CON(Et)_2$, $CON(CH_3)CH_2Ph$, $CONH(n-C_3H_7)$, $CON(Et)CH_2CH_2CH_3$, $CONHCH_2CH(CH_3)_2$, $CON(n-C_3H_7)_2$, CO (3-метоксиметилпирролидин-1-ил), $CONH$ (3-толил), $CONH$ (4-толил), $CONHCH_3$, CO (морфолин-1-ил), CO (4-метилпиперазин-1-ил), $CONHCH_2CH_2OH$, $CONH_2$ и CO (пиперидин-1-ил). Предпочтительным R^2 является водород.

30
 35
 40 Когда G представляет собой кольцо C, предпочтительными группами для кольца C в формуле VIII являются фенил и пиридинил. Когда два соседних заместителя в кольце C взяты вместе друг с другом с образованием конденсированного кольца, кольцо C представляет собой бициклическую кольцевую систему. Предпочтительные конденсированные кольца включают бензольное или пиридиновое кольцо. Такие кольца предпочтительно конденсированы в орто- и мета-положениях кольца C. Примеры предпочтительных бициклических систем для кольца C включают нафтил и изохинолинил. Предпочтительные группы R^1 включают галоген, необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу,
 45 фенил, $-COR^6$, $-OR^6$, $-CN$, $-SO_2R^6$, $-SO_2NH_2$, $-N(R^6)_2$, $-CO_2R^6$, $-CONH_2$, $-NHCOR^6$, $-OC(O)NH_2$ или $-NHSO_2R^6$. Когда R^1 представляет собой необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу, наиболее предпочтительными необязательными заместителями являются галогены. Примеры предпочтительных групп R^1 включают $-CF_3$, $-Cl$, $-F$, $-CN$, $SOCH_3$, $-OCH_3$, $-OH$, $-CH_2CH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_3$, $-CF_2CH_3$, циклогексил, трет-бутил, изопропил,
 50 циклопропил, $-C\equiv$, $-C\equiv CH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-CO_2CH_3$, $-CONH_2$, $-NHCOCH_3$, $-OC(O)NH_2$, $-NHSO_2CH_3$ и $-OCF_3$.

В кольцо С предпочтительные заместители R^5 , когда они присутствуют, включают галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу, $-OR$, $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-SO_2N(R^4)_2$ и $-N(R^4)SO_2R$. Более предпочтительные заместители R^5 включают $-Cl$, $-F$, $-CN$, $-CF_3$, $-NH_2$, $NH(C_{1-4}$ алифатическую группу), $-N(C_{1-4}$ алифатическую группу) $_2$, $-O(C_{1-4}$ алифатическую группу), C_{1-4} алифатическую группу и $-CO_2(C_{1-4}$ алифатическую группу). Примеры таких предпочтительных заместителей включают $-Cl$, $-F$, $-CN$, $-CF_3$, $-NH_2$, $-NHMe$, $-NMe_2$, $-OEt$, метил, этил, циклопропил, изопропил, трет-бутил и $-CO_2Et$.

Когда G представляет собой D, предпочтительные моноциклические кольца для кольца D в формуле VIII включают замещенные и незамещенные фенильное, пиридинильное, пиперидинильное, пиперазинильное, пирролидинильное, тиенильное, азепанильное и морфолинильное кольца. Когда два соседних заместителя в кольце D взяты вместе друг с другом с образованием конденсированного кольца, кольцевая система D является бициклической. Предпочтительные бициклические кольца для кольца D в формуле VI включают 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, 2,3-дигидро-1H-изоиндолил, 2,3-дигидро-1H-индолил, изохинолинил, хинолинил и нафтил. Примеры более предпочтительных бициклических систем для кольца D включают нафтил и изохинолинил.

Предпочтительные заместители R^5 в кольце D формулы VIII включают галоген, оксо, CN , $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, $-SR$, $-OR$, $-C(O)R$ или замещенную или незамещенную группу, выбранную из 5-6-членной гетероциклической, C_{6-10} арильной или C_{1-6} алифатической группы. Более предпочтительные заместители R^5 включают галоген, $-CN$, $-оксо$, $-SR$, $-OR$, $-N(R^4)_2$, $-C(O)R$ или замещенную или незамещенную группу, выбранную из 5-6-членной гетероциклической, C_{6-10} арильной или C_{1-6} алифатической группы. Примеры заместителей для кольца D включают $-OH$, фенил, метил, CH_2OH , CH_2CH_2OH , пирролидинил, OPh , CF_3 , $C\equiv$, Cl , Br , F , I , NH_2 , $C(O)CH_3$, изопропил, трет-бутил, SEt , OMe , $N(Me)_2$, метилendiокси и этилендиокси.

Предпочтительные соединения формулы VIII имеют один или несколько, а более предпочтительно все признаки, выбранные из группы, состоящей из:

(а) кольцо С представляет собой фенильное или пиридинильное кольцо, необязательно замещенное группой $-R^5$, причем когда кольцо С и два соседних заместителя в нем образуют бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система выбрана из нафтильного, хинолинильного или изохинолинильного кольца, и R^1 представляет собой галоген, необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу, фенил, $-COR^6$, $-OR^6$, $-CN$, $-SO_2R^6$, $-SO_2NH_2$, $-N(R^6)_2$, $-CO_2R^6$, $-CONH_2$, $-NHCOR^6$, $-OC(O)NH_2$ или $-NHSO_2R^6$; или кольцо D представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из фенильного, пиридинильного, пиперидинильного, пиперазинильного, пирролидинильного, тиенильного, азепанильного, морфолинильного, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинильного, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинильного, 2,3-дигидро-1H-изоиндолильного, 2,3-дигидро-1H-индолильного, изохинолинильного, хинолинильного или нафтильного кольца;

(b) R^x представляет собой $T-R^3$, где Т представляет собой связь или метилен; и

(с) R^2 представляет собой водород и R^2 представляет собой водород или замещенную или незамещенную группу, выбранную из арильной, гетероарильной или C_{1-6} алифатической группы, или R^2 и $R^{2'}$ взяты вместе с их промежуточными атомами с образованием замещенного или незамещенного бензольного, пиридинового, пиримидинового или частично ненасыщенного 6-членного карбоциклического кольца.

Более предпочтительные соединения формулы VIII имеют один или несколько, а более предпочтительно все признаки, выбранные из группы, состоящей из:

(а) кольцо С представляет собой фенильное или пиридинильное кольцо, необязательно замещенное группой $-R^5$, причем когда кольцо С и два соседних заместителя в нем образуют бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система представляет собой нафтильное кольцо, и R^1 представляет собой галоген, C_{1-6}

галогеналифатическую группу, C₁₋₆ алифатическую группу, фенил или -CN; или кольцо D представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из фенила, пиридинила, пиперидинила, пиперазинила, пирролидинила, морфолинила, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинила, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинила, 2,3-дигидро-1H-изоиндолила, 2,3-дигидро-1H-индолила, изохинолинила, хинолинила или нафтила;

(b) R^x представляет собой T-R³, где T представляет собой связь или метилен и R³ представляет собой CN, -R или -OR;

(c) R^{2'} представляет собой водород и R² представляет собой водород или замещенную или незамещенную группу, выбранную из арильной или C₁₋₆ алифатической группы, или R² и R^{2'} взяты вместе с их промежуточными атомами с образованием замещенного или незамещенного бензольного, пиридинового, пиримидинового или частично ненасыщенного 6-членного карбоциклического кольца; и

(d) каждый R⁵ независимо выбран из галогена, -CN, -NO₂, -N(R⁴)₂, необязательно замещенной C₁₋₆ алифатической группы, -OR, -C(O)R, -CO₂R, -CONH(R⁴)₂, -N(R⁴)COR, -SO₂N(R⁴)₂ или -N(R⁴)SO₂R.

Еще более предпочтительные соединения формулы VIII имеют один или несколько, а более предпочтительно все признаки, выбранные из группы, состоящей из:

(a) R^x представляет собой T-R³, где T представляет собой связь или метилен и R³ представляет собой -R или -OR, где R представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C₁₋₆ алифатической группы, фенила или 5-6-членного гетероарильного или гетероциклического кольца;

(b) кольцо C представляет собой фенильное или пиридинильное кольцо, необязательно замещенное группой -R⁵, причем когда кольцо C и два соседних заместителя в нем образуют бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система представляет собой нафтильное кольцо, и R¹ представляет собой галоген, C₁₋₄ алифатическую группу, необязательно замещенную галогеном, или -CN; или кольцо D представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из фенила, пиридинила, пиперидинила, пиперазинила, пирролидинила, морфолинила, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинила, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинила, изохинолинила, хинолинила или нафтила;

(c) R² и R^{2'} взяты вместе с их промежуточными атомами с образованием бензольного, пиридинового, пиримидинового или частично ненасыщенного 6-членного карбоциклического кольца, необязательно замещенного галогеном, -N(R⁴)₂, -C₁₋₄ алкилом, -C₁₋₄ галогеналкилом, -NO₂, -O(C₁₋₄ алкилом), -CO₂(C₁₋₄ алкилом), -CN, -SO₂(C₁₋₄ алкилом), -SO₂NH₂, -OC(O)NH₂, -NH₂SO₂(C₁₋₄ алкилом), -NHC(O)(C₁₋₄ алкилом), -C(O)NH₂ или -CO(C₁₋₄ алкилом), где (C₁₋₄ алкил) представляет собой неразветвленную, разветвленную или циклическую алкильную группу;

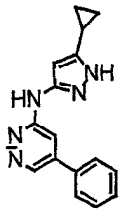
(d) каждая группа R⁵ независимо выбрана из -Cl, -F, -CN, -CF₃, -NH₂, -NH(C₁₋₄ алифатической группы), -N(C₁₋₄ алифатической группы), -O(C₁₋₄ алифатической группы), C₁₋₄ алифатической группы и -CO₂(C₁₋₄ алифатической группы); и

(e) R⁹ представляет собой R, OR или N(R⁴)₂.

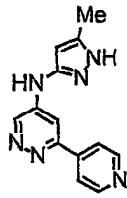
Представительные соединения формул VIII показаны ниже в таблице 7.

Таблица 7

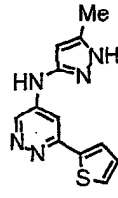
5



VIII-1

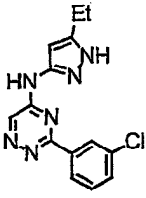


VIII-2

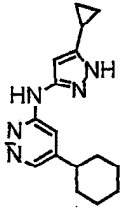


VIII-3

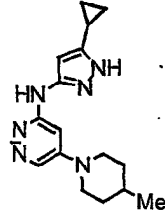
10



VIII-4



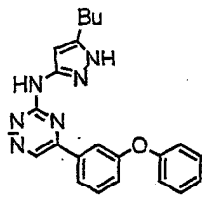
VIII-5



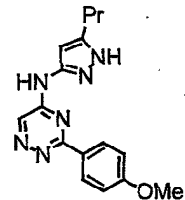
VIII-6

15

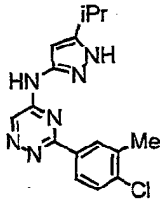
20



VIII-7



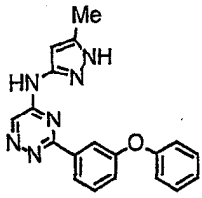
VIII-8



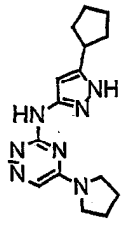
VIII-9

25

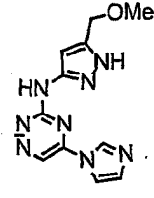
30



35



40



45

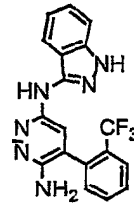
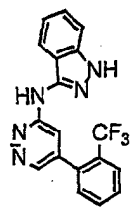
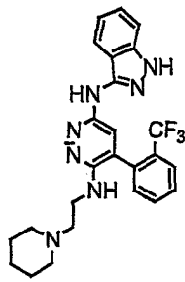
50

VIII-10

VIII-11

VIII-12

5



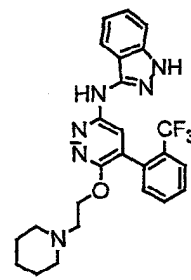
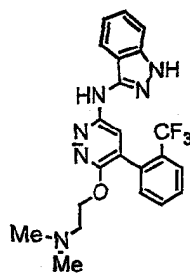
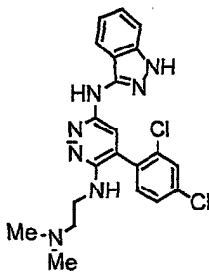
10

VIII-13

VIII-14

VIII-15

15



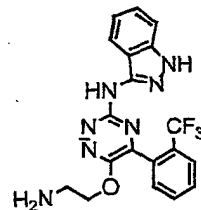
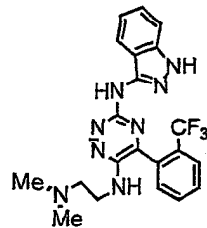
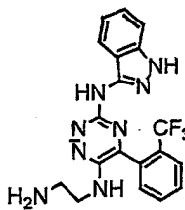
20

VIII-16

VIII-17

VIII-18

25



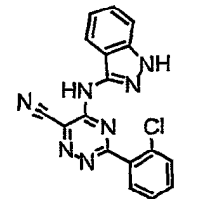
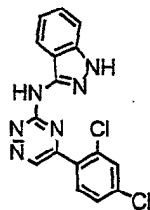
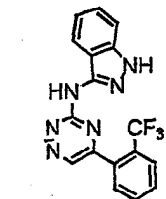
30

VIII-19

VIII-20

VIII-21

35



40

VIII-22

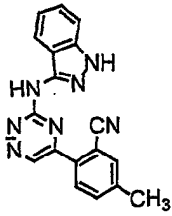
VIII-23

VIII-24

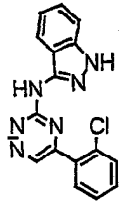
45

50

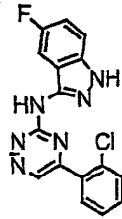
5



VIII-25

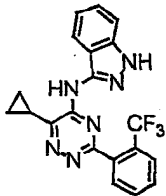


VIII-26

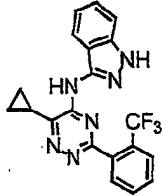


VIII-27

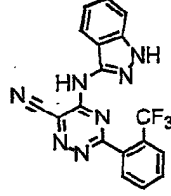
10



VIII-28



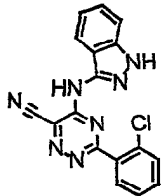
VIII-29



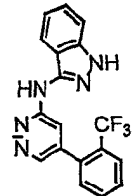
VIII-30

15

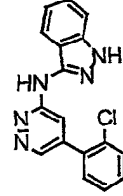
20



VIII-31



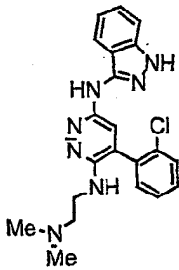
VIII-32



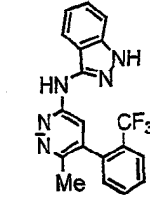
VIII-33

25

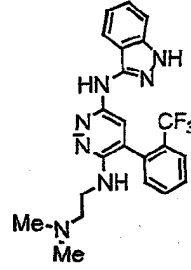
30



VIII-34



VIII-35



VIII-36

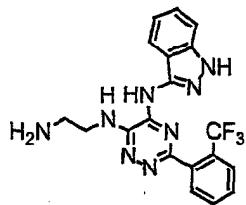
35

40

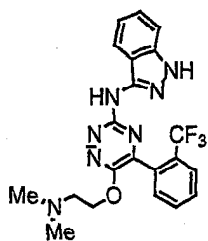
45

50

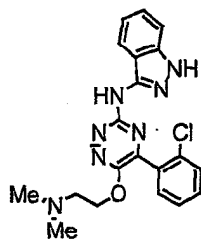
5



VIII-37



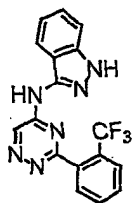
VIII-38



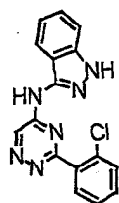
VIII-39

10

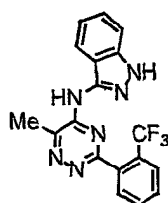
15



VIII-40



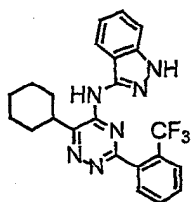
VIII-41



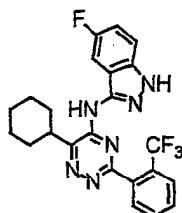
VIII-42

20

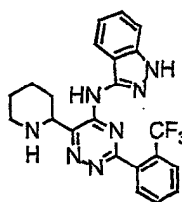
25



VIII-43



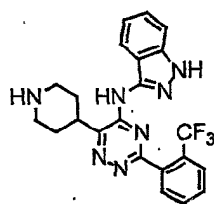
VIII-44



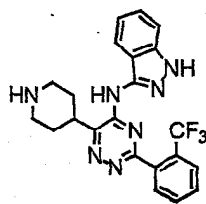
VIII-45

30

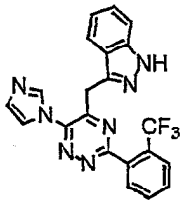
35



VIII-46



VIII-47

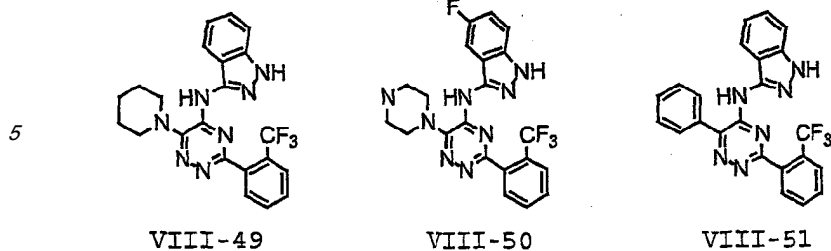


VIII-48

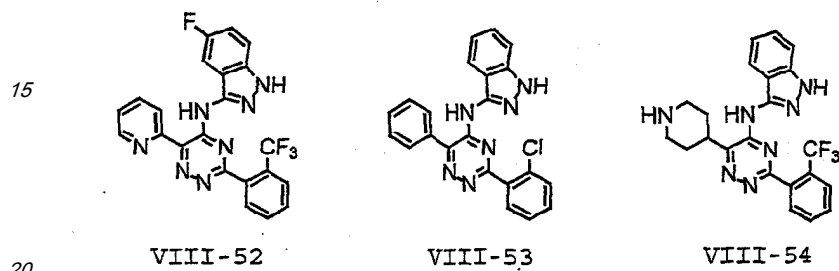
40

45

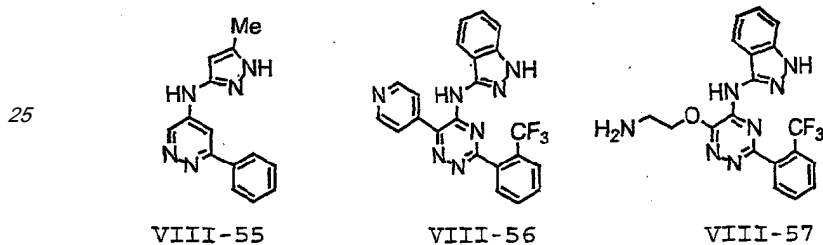
50



10



20



30

В еще одном варианте настоящее изобретение представляет композицию, содержащую соединение формулы VIII и фармацевтически приемлемый носитель.

Одним объектом настоящего изобретения является способ ингибирования активности протеинкиназы GSK-3 у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы VIII.

35

Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения заболевания, облегчаемого лечением ингибитором GSK-3, включающий стадию введения пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы VIII. Еще одним объектом настоящего изобретения является способ усиления синтеза гликогена и/или снижения уровня глюкозы в крови у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы VIII. Данный способ особенно полезен для больных диабетом.

40

Еще одним объектом настоящего изобретения является способ ингибирования продукции гиперфосфорилированного белка Тау у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы VIII. Данный способ особенно полезен для остановки или замедления развития болезни Альцгеймера.

45

Еще одним объектом настоящего изобретения является способ ингибирования фосфорилирования β -катенина у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы VIII. Данный способ особенно полезен для лечения шизофрении.

50

Одним объектом настоящего изобретения является способ ингибирования активности протеинкиназы Aurora у пациента, включающий введение пациенту терапевтически

эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы VIII.

Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения заболевания, облегчаемого лечением ингибитором протеинкиназы Auroга, включающий стадию введения пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы VIII. Данный способ особенно полезен для

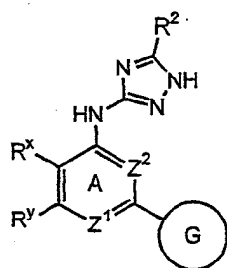
лечения рака, такого как рак ободочной кишки, рак яичника и рак молочной железы. Одним объектом настоящего изобретения является способ ингибирования активности протеинкиназы CDK-2 у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы VIII.

Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения заболевания, облегчаемого лечением ингибитором протеинкиназы CDK-2, включающий стадию введения пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы VIII. Данный способ особенно полезен для лечения рака, болезни Альцгеймера, рестеноза, ангиогенеза, гломерулонефрита, цитомегаловируса, ВИЧ, герпеса, псориаза, атеросклероза, алопеции и аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит.

Еще одним объектом настоящего изобретения является способ ингибирования активности GSK-3, Auroга или CDK-2 в биологическом образце, включающий осуществление контактирования биологического образца с ингибитором GSK-3, Auroга или CDK-2 формулы VIII или с содержащей его фармацевтической композицией в количестве, эффективном для ингибирования GSK-3, Auroга или CDK-2.

Каждый из указанных выше способов, направленных на ингибирование GSK-3, Auroга или CDK-2 или лечение заболевания, облегчаемого указанным ингибированием, предпочтительно осуществляют с использованием предпочтительного соединения формулы VIII, такого как описанные выше соединения.

Описанные выше соединения формулы I содержат пиразольное кольцо, имеющее заместители R^2 и R^2 . При поиске других ингибиторов протеинкиназ GSK-3 и Auroга заявители старались заменить пиразольный фрагмент формулы I другими гетероароматическими кольцами. Было найдено, что одной из более эффективных замен пиразольному кольцу является триазольное кольцо. Ингибиторы, имеющие указанное триазольное кольцо, по другим составляющим структуры аналогичны соединениям формулы I. Данный вариант настоящего изобретения относится к указанным ингибиторам, представленным общей формулой IX:



IX

или их фармацевтически приемлемым производным или пролекарствам, где:

Z^1 представляет собой азот или CR^9 и Z^2 представляет собой азот или CH , при условии что один из Z^1 и Z^2 представляет собой азот;

G представляет собой кольцо C или кольцо D;

кольцо C выбрано из фенильного, пиридинильного, пиримидинильного, пиридазинильного, пиазинильного или 1,2,4-триазинильного кольца, причем указанное кольцо C имеет один или два заместителя в орто-положении, выбранных из $-R^1$, любое замещаемое неорто-положение углерода в кольце C независимо замещено радикалом $-R^5$, и два соседних заместителя в кольце C необязательно объединены вместе с их промежуточными атомами с образованием конденсированного ненасыщенного или частично ненасыщенного 5-6-членного кольца, имеющего 0-3 гетероатома, выбранных из

кислорода, серы или азота, причем указанное конденсированное кольцо является необязательно замещенным галогеном, оксогруппой или радикалом -R⁸;

кольцо D представляет собой 5-7-членное моноциклическое кольцо или 8-10-членное бициклическое кольцо, выбранное из арильного, гетероарильного, гетероциклического или карбоциклического колец, из которых гетероарильное или гетероциклическое кольцо имеет 1-4 кольцевых гетероатомов, выбранных из азота, кислорода или серы, где кольцо D замещено у любого замещаемого атома углерода в кольце оксогруппой или радикалом -R⁵, при условии что, когда кольцо D представляет собой шестичленное арильное или гетероарильное кольцо, -R⁵ представляет собой водород в каждом орто-положении кольца D;

R¹ выбран из галогена, -CN, -NO₂, T-V-R⁶, фенила, 5-6-членного гетероарильного кольца, 5-6-членного гетероарильного кольца, 5-6-членного гетероциклического кольца или C₁₋₆ алифатической группы, причем указанные фенильное, гетероарильное и гетероциклическое кольца являются необязательно замещенными каждая группами в количестве до трех, независимо выбранными из галогена, оксо или -R⁸, указанная C₁₋₆ алифатическая группа является необязательно замещенной галогеном, циано, нитро или кислородом, или R¹ и соседний заместитель, объединенные вместе с их промежуточными атомами, образуют указанное кольцо, конденсированное с кольцом C;

R^x и R^y независимо выбраны из T-R³, или R^x и R^y объединены вместе с их промежуточными атомами с образованием конденсированного ненасыщенного или частично ненасыщенного 5-8-членного кольца, имеющего 0-3 кольцевых гетероатомов, выбранных из кислорода, серы или азота, где любой замещаемый атом углерода в указанном конденсированном кольце, образованном радикалами R^x и R^y, замещен оксогруппой или T-R³ и любой замещаемый атом азота в указанном кольце, образованном радикалами R^x и R^y, замещен радикалом R⁴;

T представляет собой связь или C₁₋₄ алкилиденовую цепь;

R² представляет собой -R или -T-W-R⁶;

R³ выбран из -R, галогена, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -COCH₂COR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -S(O)₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁷)₂, -SO₂N(R⁷)₂, -OC(=O)R, -N(R⁷)COR, -N(R⁷)CO₂ (необязательно замещенная C₁₋₆ алифатическая группа), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁷)CON(R⁷)₂, -N(R⁷)SO₂N(R⁷)₂, -N(R⁴)SO₂R или -OC(=O)N(R⁷)₂;

каждый R независимо выбран из водорода или необязательно замещенной группы, выбранной из C₁₋₆ алифатической группы, C₆₋₁₀ арила, гетероарильного кольца, имеющего 5-10 кольцевых атомов, или гетероциклического кольца, имеющего 5-10 кольцевых атомов;

каждый R⁴ независимо выбран из -R⁷, -COR⁷, -CO₂ (необязательно замещенная C₁₋₆ алифатическая группа), -CON(R⁷)₂ или -SO₂R⁷, или два радикала R⁴ у одного и того же атома азота, взятые вместе друг с другом, образуют 5-8-членное гетероциклическое или гетероарильное кольцо;

каждый R⁵ независимо выбран из -R, галогена, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂ (необязательно замещенная C₁₋₆ алифатическая группа), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂,

-C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R или -OC(=O)N(R⁴)₂, или R⁵ и соседний заместитель, взятые вместе с их промежуточными атомами, образуют указанное кольцо, конденсированное с кольцом C;

V представляет собой -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N(R⁶)SO₂-, -SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -N(R⁶)CO-, -N(R⁶)C(O)O-, -N(R⁶)CON(R⁶)-, -N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)-, -OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-;

-C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)-,
 -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-, -C(R⁶)=N-O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-,
 , -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)- или -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-;

W представляет собой -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-,
 5 -C(R⁶)₂SO₂-, -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-,
 -C(R⁶)OC(O)-, -C(R⁶)OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)CO-,
 -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-, -C(R⁶)=N-O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-,
 , -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)- или -CON(R⁶)-;

10 каждый R⁶ независимо выбран из водорода или необязательно замещенной C₁₋₄ алифатической группы, или две группы R⁶ у одного и того же атома азота взяты вместе с атомом азота с образованием 5-6-членного гетероциклического или гетероарильного кольца;

каждый R⁷ независимо выбран из водорода или необязательно замещенной C₁₋₆ алифатической группы, или два R⁷ у одного и того же атома азота взяты вместе с атомом азота с образованием 5-8-членного гетероциклического или гетероарильного кольца;

каждый R⁸ независимо выбран из необязательно замещенной C₁₋₄ алифатической группы, -OR⁶, -SR⁶, -COR⁶, -SO₂R⁶, -N(R⁶)₂,

15 -N(R⁶)N(R⁶)₂, -CN, -NO₂, -CON(R⁶)₂ или -CO₂R⁶; и

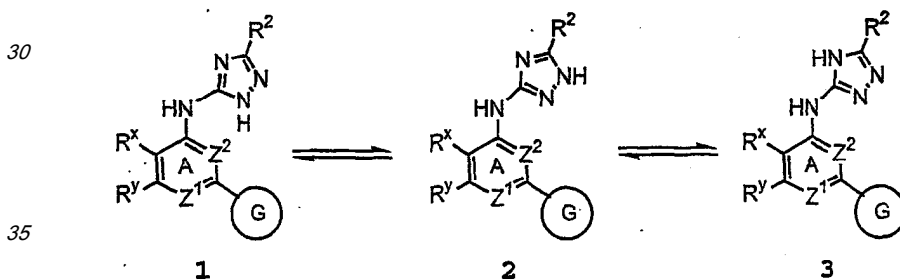
20 R⁹ выбран из -R, галогена, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR,

-NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂,

-OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂ (необязательно замещенной C₁₋₆ алифатической группы), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR,

25 -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R или -OC(=O)N(R⁴)₂.

Соединения формулы IX могут существовать в альтернативных таутомерных формах, как у таутомеров 1-3, показанных ниже. Если не указано иное, представление любого из указанных таутомеров подразумевает и включение двух других.



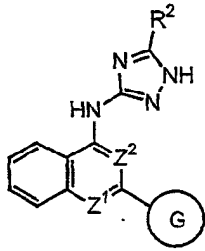
Группы R^x и R^y в формуле IX могут быть взятые вместе друг с другом с образованием конденсированного кольца, что дает бициклическую кольцевую систему, содержащую

40 кольцо A. Предпочтительные кольца R^x-R^y включают 5-, 6-, 7- или 8-членное ненасыщенное или частично ненасыщенное кольцо, имеющее 0-2 гетероатома, причем указанное кольцо R^x-R^y является необязательно замещенным. Ниже показаны примеры систем с кольцом A в соединениях IX-A - IX-DD, где Z¹ представляет собой азот или C(R⁹) и Z² представляет собой азот или C(H).

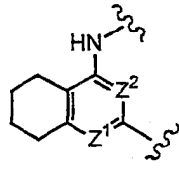
45

50

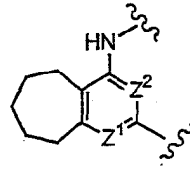
5



IX-A

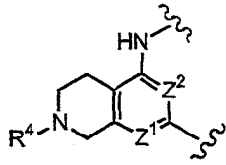


IX-B

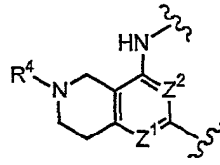


IX-C

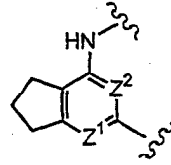
10



IX-D



IX-E



IX-F

15

20

25

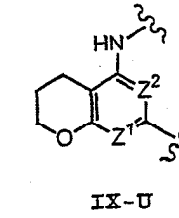
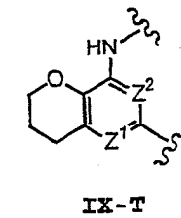
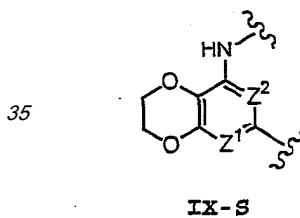
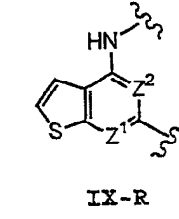
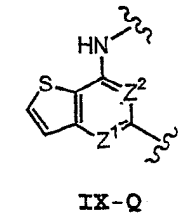
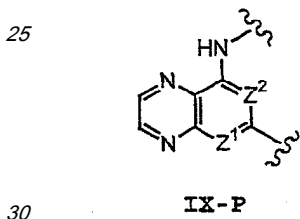
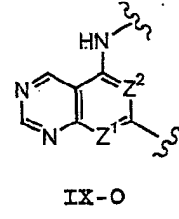
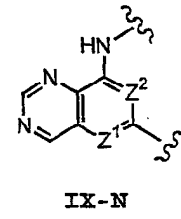
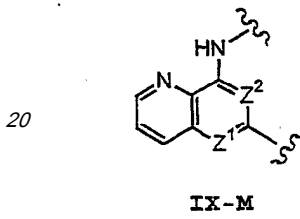
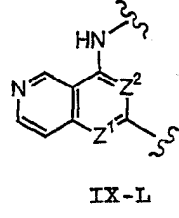
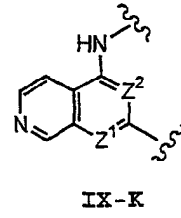
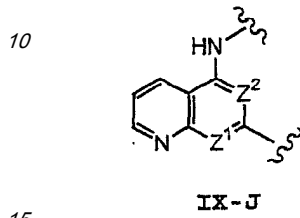
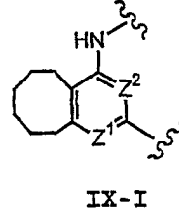
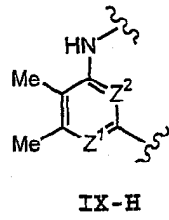
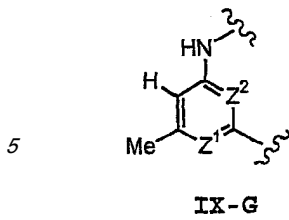
30

35

40

45

50



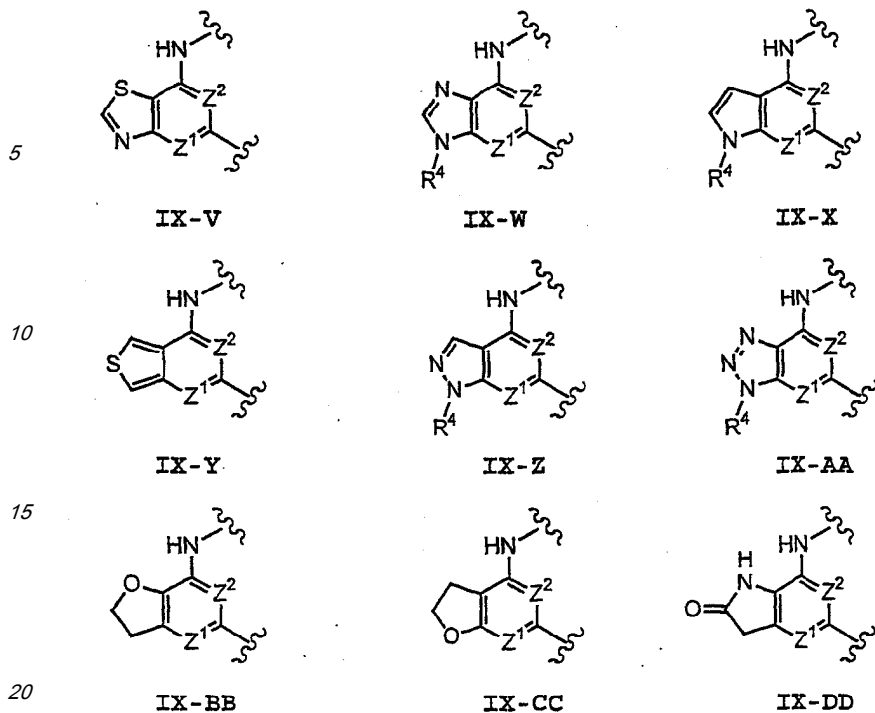
30

35

40

45

50



Предпочтительные бициклические системы с кольцом А в формуле IX включают IX-A, IX-B, IX-C, IX-D, IX-E, IX-F, IX-G, IX-H, IX-I, IX-J, IX-K, IX-L и IX-M, более предпочтительно IX-A, IX-B, IX-C, IX-F и IX-H и наиболее предпочтительно IX-A, IX-B и IX-H.

В моноциклической системе кольца А в формуле IX предпочтительные группы R^X включают водород, алкил- или диалкиламино, ацетамидо или C_{1-4} алифатическую группу, такую как метил, этил, циклопропил, изопропил или трет-бутил. Предпочтительные группы R^Y , когда они присутствуют, включают $T-R^3$, где Т представляет собой связь или метилен, и R^3 представляет собой $-R$, $-N(R^4)_2$ или $-OR$. Примеры предпочтительной группы R^Y включают 2-пиридил, 4-пиридил, пиперидинил, метил, этил, циклопропил, изопропил, трет-бутил, алкил- или диалкиламино, ацетамидо, необязательно замещенный фенил, такой как фенил или галогензамещенный фенил, и метоксиметил. В бициклической системе с кольцом А в формуле IX кольцо, образованное взятыми вместе R^X и R^Y , может быть замещенным или незамещенным. Подходящие заместители включают $-R$, галоген, $-OR$, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-SO_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$ (необязательно замещенная C_{1-6} алифатическая группа), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$ или $-OC(=O)N(R^4)_2$, где R и R^4 - такие, как определенные выше. Предпочтительные заместители в кольце R^X-R^Y включают галоген, $-R$, $-OR$, $-COR$, $-CO_2R$, $-CON(R^4)_2$, $-CN$ или $-N(R^4)_2$, где R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу.

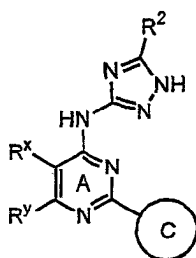
Предпочтительные группы R^2 в формуле IX включают водород, C_{1-4} алифатическую группу, алкоксикарбонил, (не)замещенный фенил, гидроксикал, алкоксикал, аминокарбонил, моно- или диалкиламинокарбонил, аминоалкил, алкиламиноалкил, диалкиламиноалкил, фениламинокарбонил и (N-гетероцикл)карбонил. Примеры таких предпочтительных заместителей R^2 включают метил, циклопропил, этил, изопропил, пропил, трет-бутил, циклопентил, фенил, CO_2H , CO_2CH_3 , CH_2OH , CH_2OCH_3 , $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $CH_2CH_2CH_2OCH_2Ph$, $CH_2CH_2CH_2NH_2$, $CH_2CH_2CH_2NHCOOC(CH_3)_3$, $CONHCH(CH_3)_2$, $CONHCH_2CH=CH_2$, $CONHCH_2CH_2OCH_3$, $CONHCH_2Ph$, $CONH$ (циклогексил), $CON(Et)_2$, $CON(CH_3)CH_2Ph$, $CONH(n-C_3H_7)$, $CON(Et)CH_2CH_2CH_3$, $CONHCH_2CH(CH_3)_2$, $CON(n-C_3H_7)_2$, CO (3-метоксиметилпирролидин-1-ил), $CONH$ (3-толил), $CONH$ (4-толил), $CONHCH_3$, CO (морфолин-1-ил), CO (4-метилпиперазин-1-ил), $CONHCH_2CH_2OH$, $CONH_2$ и

СО(пиперидин-1-ил). Более предпочтительной группой R^2 для соединений формулы IX является водород.

Вариант, который особенно полезен для лечения GSK-3-опосредованных заболеваний, относится к соединениям формулы X, где кольцо А является пиримидиновым кольцом:

5

10



X

15

20

или их фармацевтически приемлемым производным или пролекарством, где:
кольцо С выбрано из фенильного, пиридинового, пиримидинового, пиридазинового, пиразининового или 1,2,4-триазинового кольца, причем указанное кольцо С имеет один или два заместителя в орто-положении, независимо выбранных из $-R^1$, любое замещаемое неорто-положение углерода в кольце С независимо замещено радикалом $-R^5$, и два соседних заместителя в кольце С необязательно объединены вместе с их промежуточными атомами с образованием конденсированного ненасыщенного или частично ненасыщенного 5-6-членного кольца, имеющего 0-3 гетероатома, выбранных из кислорода, серы или азота, причем указанное конденсированное кольцо является необязательно замещенным галогеном, оксогруппой или радикалом $-R^8$;

25

30

R^1 выбран из галогена, $-CN$, $-NO_2$, $T-V-R^6$, фенила, 5-6-членного гетероарильного кольца, 5-6-членного гетероциклического кольца или C_{1-6} алифатической группы, причем указанные фенильное, гетероарильное и гетероциклическое кольца являются необязательно замещенными каждой группами в количестве до трех, независимо выбранными из галогена, оксо или $-R^8$, указанная C_{1-6} алифатическая группа является необязательно замещенной галогеном, циано, нитро или кислородом, или R^1 и соседний заместитель, объединенные вместе с их промежуточными атомами, образуют указанное кольцо, конденсированное с кольцом С;

35

R^x и R^y независимо выбраны из $T-R^3$, или R^x и R^y объединены вместе с их промежуточными атомами с образованием конденсированного ненасыщенного или частично ненасыщенного 5-8-членного кольца, имеющего 0-3 кольцевых гетероатома, выбранных из кислорода, серы или азота, где любой замещаемый атом углерода в указанном конденсированном кольце, образованном радикалами R^x и R^y , замещен оксогруппой или $T-R^3$ и любой замещаемый атом азота в указанном кольце, образованном радикалами R^x и R^y , замещен радикалом R^4 ;

40

T представляет собой связь или C_{1-4} алкилиденную цепь;

R^2 представляет собой $-R$ или $-T-W-R^6$;

R^3 выбран из $-R$, галогена, $-OR$, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$,

$-COCH_2COR$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^7)_2$,

$-SO_2N(R^7)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^7)COR$, $-N(R^7)CO_2$ (необязательно замещенная C_{1-6}

45

алифатическая группа), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$,

$-C=N-OR$, $-N(R^7)CON(R^7)_2$, $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$, $-N(R^4)SO_2R$ или

$-OC(=O)N(R^7)_2$;

каждый R независимо выбран из водорода или необязательно замещенной группы, выбранной из C_{1-6} алифатической группы, C_{6-10} арила, гетероарильного кольца, имеющего 5-10 кольцевых атомов, или гетероциклического кольца, имеющего 5-10 кольцевых атомов;

50

каждый R^4 независимо выбран из $-R^7$, $-COR^7$, $-CO_2$ (необязательно замещенная C_{1-6} алифатическая группа), $-CON(R^7)_2$ или $-SO_2R^7$, или два радикала R^4 у одного и того же атома азота, взятые вместе друг с другом, образуют 5-8-членное гетероциклическое или

гетероарильное кольцо;

каждый R^5 независимо выбран из $-R$, галогена, $-OR$, $-C(=O)R$,
 $-CO_2R$, $-COCOR$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-SO_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$,
 $-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$ (необязательно замещенная C_{1-6}

5 алифатическая группа), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$,
 $-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$ или
 $-OC(=O)N(R^4)_2$, или R^5 и соседний заместитель, взятые вместе с их промежуточными
атомами, образуют указанное кольцо, конденсированное с кольцом С;

10 V представляет собой $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-N(R^6)SO_2-$,
 $-SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-N(R^6)CO-$, $-N(R^6)C(O)O-$,
 $-N(R^6)CON(R^6)-$, $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)N(R^6)-$, $-C(O)N(R^6)-$,
 $-OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$,
15 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$,
 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$
, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ или $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$;

W представляет собой $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$,
 $-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$,
20 $-C(R^6)OC(O)-$, $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$,
 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$
, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ или $-CON(R^6)-$;

каждый R^6 независимо выбран из водорода или необязательно замещенной C_{1-4}
алифатической группы, или две группы R^6 у одного и того же атома азота взяты вместе с
25 атомом азота с образованием 5-6-членного гетероциклического или гетероарильного
кольца;

каждый R^7 независимо выбран из водорода или необязательно замещенной C_{1-6}
алифатической группы, или два R^7 у одного и того же атома азота взяты вместе с атомом
азота с образованием 5-8-членного гетероциклического или гетероарильного кольца; и

30 каждый R^8 независимо выбран из необязательно замещенной C_{1-4} алифатической
группы, $-OR^6$, $-SR^6$, $-COR^6$, $-SO_2R^6$, $-N(R^6)_2$,
 $-N(R^6)N(R^6)_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-CON(R^6)_2$ или $-CO_2R^6$.

Соединения формулы X структурно подобны соединениям формулы II за исключением
замены пиразольного кольцевого фрагмента триазольным кольцевым фрагментом.

35 Предпочтительными группами R^2 , R^x , R^y и кольца С формулы X являются такие, как
описанные выше для соединений формулы II.

Предпочтительные соединения формулы X имеют один или несколько, а более
предпочтительно все признаки, выбранные из группы, состоящей из:

(а) кольцо С представляет собой фенильное или пиридинильное кольцо, необязательно
40 замещенное группой $-R^5$, причем когда кольцо С и два соседних заместителя в нем
образуют бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система выбрана из
нафтильного, хинолинильного или изохинолинильного кольца;

(b) R^x представляет собой водород или C_{1-4} алифатическую группу, и R^y представляет
собой $T-R^3$, или R^x и R^y взяты вместе с их промежуточными атомами с образованием
45 необязательно замещенного 5-7-членного ненасыщенного или частично ненасыщенного
кольца, имеющего 0-2 кольцевых атома азота;

(с) R^1 представляет собой галоген, необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую
группу, фенил, $-COR^6$, $-OR^6$, $-CN$, $-SO_2R^6$,

50 $-SO_2NH_2$, $-N(R^6)_2$, $-CO_2R^6$, $-CONH_2$, $-NHCOR^6$, $-OC(O)NH_2$ или $-NH_2SO_2R^6$; и

(d) R^2 представляет собой водород или замещенную или незамещенную группу,
выбранную из арильной, гетероарильной или C_{1-6} алифатической группы.

Более предпочтительные соединения формулы X имеют один или несколько, а более
предпочтительно все признаки, выбранные из группы, состоящей из:

(а) кольцо С представляет собой фенильное или пиридиное кольцо, необязательно замещенное группой $-R^5$, причем когда кольцо С и два соседних заместителя в нем образуют бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система представляет собой нафтильное кольцо;

5 (b) R^x представляет собой водород или метил и R^y представляет собой $-R$, $N(R^4)_2$ или $-OR$, или R^x и R^y взяты вместе с их промежуточными атомами с образованием бензольного кольца или 5-7-членного карбоциклического кольца, причем указанное кольцо, образованное группами R^x и R^y , является необязательно замещенным группой $-R$, галогеном, $-OR$, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$, $-NO_2$, $-CN$,

10 $-S(O)R$, $-SO_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$ (необязательно замещенная C_{1-6} алифатическая группа), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$ или $-OC(=O)N(R^4)_2$;

15 (c) R^1 представляет собой галоген, C_{1-6} галогеналифатическую группу, C_{1-6} алифатическую группу, фенил или $-CN$;

(d) R^2 представляет собой водород или замещенную или незамещенную группу, выбранную из арильной или C_{1-6} алифатической группы; и

20 (e) каждый R^5 независимо выбран из галогена, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, необязательно замещенной C_{1-6} алифатической группы, $-OR$, $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)_2$, $-N(R^4)COR$, $-SO_2N(R^4)_2$ или $-N(R^4)SO_2R$.

Еще более предпочтительные соединения формулы X имеют один или несколько, а более предпочтительно все признаки, выбранные из группы, состоящей из:

25 (а) кольцо С представляет собой фенильное или пиридиное кольцо, необязательно замещенное группой $-R^5$, причем когда кольцо С и два соседних заместителя в нем образуют бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система представляет собой нафтильное кольцо;

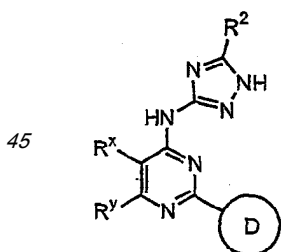
30 (b) R^x представляет собой водород или метил и R^y представляет собой метил, метоксиметил, этил, циклопропил, изопропил, трет-бутил, алкил- или необязательно замещенную группу, выбранную из 2-пиридила, 4-пиридила, пиперидинила или фенила, или R^x и R^y взяты вместе с их промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного бензольного кольца или 6-членного карбоциклического кольца;

(c) R^1 представляет собой галоген, C_{1-4} алифатическую группу, необязательно замещенную галогеном, или $-CN$;

35 (d) R^2 представляет собой водород или C_{1-6} алифатическую группу; и

(e) каждый R^5 независимо выбран из $-Cl$, $-F$, $-CN$, $-CF_3$, $-NH_2$, $NH(C_{1-4}$ алифатической группы), $-N(C_{1-4}$ алифатической группы) $_2$, $-O(C_{1-4}$ алифатической группы), C_{1-4} алифатической группы и $-CO_2(C_{1-4}$ алифатической группы).

40 Еще один вариант настоящего изобретения относится к соединениям формулы XI:



XI

50 или их фармацевтически приемлемым производным или пролекарствам, где: кольцо D представляет собой 5-7-членное моноциклическое кольцо или 8-10-членное бициклическое кольцо, выбранное из арильного, гетероарильного, гетероциклического или

карбоциклического колец, из которых гетероарильное или гетероциклическое кольцо имеет 1-4 кольцевых гетероатомов, выбранных из азота, кислорода или серы, где кольцо D замещено у любого замещаемого кольцевого углерода оксогруппой или группой

$-R^5$ и у любого замещаемого кольцевого азота группой $-R^4$, при условии что, когда

5 кольцо D представляет собой шестичленное арильное или гетероарильное кольцо, $-R^5$ представляет собой водород в каждом орто-положении кольца D;

R^x и R^y взяты вместе с их промежуточными атомами с образованием конденсированного бензольного кольца или 5-8-членного карбоциклического кольца, где любой замещаемый атом углерода в указанном конденсированном кольце, образованном группами R^x и R^y ,

10 замещен оксогруппой или $T-R^3$;

T представляет собой связь или C_{1-4} алкилиденовую цепь;

R^2 представляет собой $-R$ или $-T-W-R^6$;

R^3 выбран из $-R$, галогена, $=O$, $-OR$, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$,

15 $-COCH_2COR$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$,

$-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$ (необязательно замещенная C_{1-6}

алифатическая группа), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$,

$-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$ или

$-OC(=O)N(R^4)_2$;

20 каждый R независимо выбран из водорода или необязательно замещенной группы, выбранной из C_{1-6} алифатической группы, C_{6-10} арила, гетероарильного кольца, имеющего 5-10 кольцевых атомов, или гетероциклического кольца, имеющего 5-10 кольцевых атомов;

каждый R^4 независимо выбран из $-R^7$, $-COR^7$, $-CO_2$ (необязательно замещенная C_{1-6}

алифатическая группа), $-CON(R^7)_2$ или $-SO_2R^7$, или два радикала R^4 у одного и того же

25 атома азота, взятые вместе друг с другом, образуют 5-8-членное гетероциклическое или гетероарильное кольцо;

каждый R^5 независимо выбран из $-R$, галогена, $-OR$, $-C(=O)R$,

$-CO_2R$, $-COCOR$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-SO_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$,

$-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$ (необязательно замещенная C_{1-6}

30 алифатическая группа), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$,

$-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$ или

$-OC(=O)N(R^4)_2$;

V представляет собой $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-N(R^6)SO_2-$,

35 $-SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-N(R^6)CO-$, $-N(R^6)C(O)O-$,

$-N(R^6)CON(R^6)-$, $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)N(R^6)-$, $-C(O)N(R^6)-$,

$-OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$,

$-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$,

$-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$

40 , $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ или $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$;

W представляет собой $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$,

$-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$,

$-C(R^6)OC(O)-$, $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$,

$-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$

45 , $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ или $-CON(R^6)-$;

каждый R^6 независимо выбран из водорода или необязательно замещенной C_{1-4}

алифатической группы, или две группы R^6 у одного и того же атома азота взяты вместе с атомом азота с образованием 5-6-членного гетероциклического или гетероарильного кольца; и

50 каждый R^7 независимо выбран из водорода или необязательно замещенной C_{1-6}

алифатической группы, или два R^7 у одного и того же атома азота взяты вместе с атомом азота с образованием 5-8-членного гетероциклического или гетероарильного кольца.

Соединения формулы XI структурно подобны соединениям формулы III за исключением замены пиразольного кольцевого фрагмента триазольным кольцевым фрагментом.

Предпочтительными группами R^2 , R^x , R^y и кольца D формулы XI являются такие, как описанные выше для соединений формулы III. Предпочтительные соединения формулы XI имеют один или несколько, а более предпочтительно все признаки, выбранные из группы, состоящей из:

(а) кольцо D представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из фенильного, пиридинильного, пиперидинильного, пиперазинильного, пирролидинильного, тиенильного, азепанильного, морфолинильного, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинильного, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинильного, 2,3-дигидро-1Н-изоиндолильного, 2,3-дигидро-1Н-индолильного, изохинолинильного, хинолинильного или нафтильного кольца;

(b) R^x и R^y взяты вместе с их промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного бензольного кольца или 5-7-членного карбоциклического кольца; и

(с) R^2 представляет собой водород или замещенную или незамещенную группу, выбранную из арильной, гетероарильной или C_{1-6} алифатической группы.

Более предпочтительные соединения формулы XI имеют один или несколько, а более предпочтительно все признаки, выбранные из группы, состоящей из:

(а) кольцо D представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из фенила, пиридинила, пиперидинила, пиперазинила, пирролидинила, морфолинила, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинила, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинила, 2,3-дигидро-1Н-изоиндолила, 2,3-дигидро-1Н-индолила, изохинолинила, хинолинила или нафтила;

(b) R^x и R^y взятые вместе с их промежуточными атомами с образованием бензольного кольца или 5-7-членного карбоциклического кольца, причем указанное кольцо, образованное группами R^x и R^y , является необязательно замещенным группой -R, оксо, галогеном, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R,

-SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂ (необязательно замещенная C_{1-6} алифатическая группа), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R

или -OC(=O)N(R⁴)₂;

(с) R^2 представляет собой водород или замещенную или незамещенную группу, выбранную из арильной или C_{1-6} алифатической группы; и

(d) каждый R^5 независимо выбран из галогена, оксо, CN, NO₂, -N(R⁴)₂, -CO₂R, -CONH(R⁴), -N(R⁴)COR, -SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, -SR,

-OR, -C(O)R или замещенной или незамещенной группы, выбранной из 5-6-членной гетероциклической, C_{6-10} арильной или C_{1-6} алифатической группы.

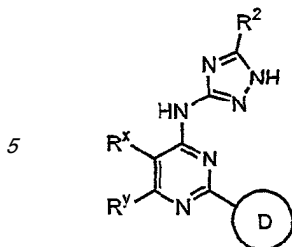
Еще более предпочтительные соединения формулы XI имеют один или несколько, а более предпочтительно все признаки, выбранные из группы, состоящей из:

(а) R^x и R^y взяты вместе с их промежуточными атомами с образованием бензольного или 6-членного карбоциклического кольца, причем указанные кольца, образованные группами R^x и R^y , являются необязательно замещенными галогеном, CN, оксо, C_{1-6} алкилом, C_{1-6} алкокси, (C_{1-6} алкил)карбонилем, (C_{1-6} алкил)сульфонилом, моно- или диалкиламино, моно- или диалкиламинокарбонилем, моно- или диалкиламинокарбонилокси или 5-6-членным гетероарилом;

(b) каждый R^5 независимо выбран из галогена, -CN, оксо, -SR, -OR, -N(R⁴)₂, -C(O)R или замещенной или незамещенной группы, выбранной из 5-6-членной гетероциклической, C_{6-10} арильной или C_{1-6} алифатической группы; и

(с) R^2 представляет собой водород или C_{1-6} алифатическую группу.

Еще один вариант настоящего изобретения относится к соединениям формулы XII:



XII

10 или их фармацевтически приемлемым производным или пролекарствам, где:
 кольцо D представляет собой 5-7-членное моноциклическое кольцо или 8-10-членное
 бициклическое кольцо, выбранное из арильного, гетероарильного, гетероциклического или
 карбоциклического колец, из которых гетероарильное или гетероциклическое кольцо имеет 1-
 15 4 кольцевых гетероатома, выбранных из азота, кислорода или серы, где кольцо D
 замещено у любого замещаемого кольцевого углерода оксогруппой или группой $-R^5$ и у
 любого замещаемого кольцевого азота группой $-R^4$, при условии что, когда кольцо D
 представляет собой шестичленное арильное или гетероарильное кольцо, $-R^5$ представляет
 собой водород в каждом орто-положении кольца D;

20 R^x и R^y независимо выбраны из $T-R^3$, или R^x и R^y взяты вместе с их промежуточными
 атомами с образованием конденсированного бензольного ненасыщенного или частично
 ненасыщенного 5-8-членного кольца, имеющего 1-3 гетероатома, выбранных из кислорода,
 серы или азота, где любой замещаемый углерод в указанном конденсированном кольце
 необязательно и независимо замещен группой $T-R^3$ и любой замещаемый азот в указанном
 25 кольце замещен группой R^4 ;

T представляет собой связь или C_{1-4} алкилиденовую цепь;

R^2 представляет собой $-R$ или $-T-W-R^6$;

R^3 выбран из $-R$, галогена, $=O$, $-OR$, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$,
 $-COCH_2COR$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$,

30 $-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$ (необязательно замещенная C_{1-6}
 алифатическая группа), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$,

$-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$ или

$-OC(=O)N(R^4)_2$;

35 каждый R независимо выбран из водорода или необязательно замещенной группы,
 выбранной из C_{1-6} алифатической группы, C_{6-10} арила, гетероарильного кольца, имеющего
 5-10 кольцевых атомов, или гетероциклического кольца, имеющего 5-10 кольцевых атомов;

каждый R^4 независимо выбран из $-R^7$, $-COR^7$, $-CO_2$ (необязательно замещенная C_{1-6}
 алифатическая группа), $-CON(R^7)_2$ или $-SO_2R^7$, или два радикала R^4 у одного и того же
 40 атома азота, взятые вместе друг с другом, образуют 5-8-членное гетероциклическое или
 гетероарильное кольцо;

каждый R^5 независимо выбран из $-R$, галогена, $-OR$, $-C(=O)R$,

$-CO_2R$, $-COCOR$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-SO_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$,

$-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$ (необязательно замещенная C_{1-6}
 45 алифатическая группа), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$,

$-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$ или

$-OC(=O)N(R^4)_2$;

V представляет собой $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-N(R^6)SO_2-$,

$-SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-N(R^6)CO-$, $-N(R^6)C(O)O-$,

50 $-N(R^6)CON(R^6)-$, $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)N(R^6)-$, $-C(O)N(R^6)-$,

$-OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$,

$-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$,

$-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$

, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ или $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$;

W представляет собой $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$,
 $-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$,
 $-C(R^6)OC(O)-$, $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$,

5 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$

, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ или $-CON(R^6)-$;

каждый R^6 независимо выбран из водорода или необязательно замещенной C_{1-4}
алифатической группы, или две группы R^6 у одного и того же атома азота взяты вместе с
10 атомом азота с образованием 5-6-членного гетероциклического или гетероарильного
кольца; и

каждый R^7 независимо выбран из водорода или необязательно замещенной C_{1-6}
алифатической группы, или два R^7 у одного и того же атома азота взяты вместе с атомом
азота с образованием 5-8-членного гетероциклического или гетероарильного кольца.

15 Соединения формулы XII структурно подобны соединениям формулы IV за исключением
замены пиразольного кольцевого фрагмента триазольным кольцевым фрагментом.
Предпочтительными группами R^2 , R^x , R^y и кольца D формулы XII являются такие, как
описанные выше для соединений формулы IV. Предпочтительные соединения формулы XII
имеют один или несколько, а более предпочтительно все признаки, выбранные из группы,
20 состоящей из:

(а) кольцо D представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из
фенильного, пиридинильного, пиперидинильного, пиперазинильного, пирролидинильного,
тиенильного, азепанильного, морфолинийного, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинийного,
1,2,3,4-тетрагидрохинолинийного, 2,3-дигидро-1H-изоиндолийного, 2,3-дигидро-1H-
25 индолийного, изохинолинийного, хинолинийного или нафтильного кольца;

(b) R^x представляет собой водород или C_{1-4} алифатическую группу и R^y представляет
собой $T-R^3$, или R^x и R^y взяты вместе с их промежуточными атомами с образованием
необязательно замещенного 5-7-членного ненасыщенного или частично ненасыщенного
кольца, имеющего 1-2 гетероатома; и

30 (c) R^2 представляет собой водород или замещенную или незамещенную группу,
выбранную из арильной, гетероарильной или C_{1-6} алифатической группы.

Более предпочтительные соединения формулы XII имеют один или несколько, а более
предпочтительно все признаки, выбранные из группы, состоящей из:

35 (а) кольцо D представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из
фенила, пиридинила, пиперидинила, пиперазинила, пирролидинила, морфолинила, 1,2,3,4-
тетрагидроизохинолинила, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинила, 2,3-дигидро-1H-изоиндолила,
2,3-дигидро-1H-индолила, изохинолинила, хинолинила или нафтила;

(b) R^x представляет собой водород или метил и R^y представляет собой $-R$, $-N(R^4)_2$
или $-OR$, или R^x и R^y взяты вместе с их промежуточными атомами с образованием 5-7-
40 членного ненасыщенного или частично ненасыщенного кольца, имеющего 1-2 кольцевых
атома азота, причем указанное кольцо является необязательно замещенным группой $-R$,
галогеном, оксо, $-OR$,

$-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-SO_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$,

45 $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$ (необязательно замещенная C_{1-6}
алифатическая группа), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-$

OR , $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$ или $-OC(=O)N(R^4)_2$;

(c) R^2 представляет собой водород или замещенную или незамещенную группу,
выбранную из арильной, гетероарильной или C_{1-6} алифатической группы; и

50 (d) каждый R^5 независимо выбран из галогена, оксо, CN,
 NO_2 , $-N(R^4)_2$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, $-SR$,

$-OR$, $-C(O)R$ или замещенной или незамещенной группы, выбранной из 5-6-членной
гетероциклической, C_{6-10} арильной или C_{1-6} алифатической группы.

Еще более предпочтительные соединения формулы XII имеют один или несколько, а

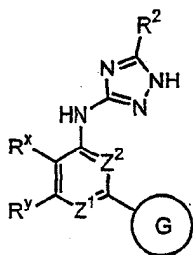
более предпочтительно все признаки, выбранные из группы, состоящей из:

(a) R^x и R^y взяты вместе с их промежуточными атомами с образованием 6-членного ненасыщенного или частично ненасыщенного кольца с 1-2 кольцевыми атомами азота, необязательно замещенного галогеном, CN, оксо, C_{1-6} алкилом, C_{1-6} алкокси, (C_{1-6} алкил)карбонил, (C_{1-6} алкил)сульфонилом, моно- или диалкиламино, моно- или диалкиламинокарбонил, моно- или диалкиламинокарбонилокси или 5-6-членным гетероариллом;

(b) каждый R^5 независимо выбран из галогена, -CN, оксо, -SR, -OR, $-N(R^4)_2$, -C(O)R или замещенной или незамещенной группы, выбранной из 5-6-членной гетероциклической, C_{6-10} арильной или C_{1-6} алифатической группы; и

(c) R^2 представляет собой водород или C_{1-6} алифатическую группу.

Еще один вариант настоящего изобретения относится к соединениям формулы XIII:



XIII

или их фармацевтически приемлемым производным или пролекарством, где:

Z^1 представляет собой азот, CR^a или CH и Z^2 представляет собой азот или CH, при условии что один из Z^1 и Z^2 представляет собой азот;

G представляет собой кольцо C или кольцо D;

кольцо C выбрано из фенильного, пиридинильного, пиримидинильного, пиридазинильного, пиазинильного или 1,2,4-триазинильного кольца, причем указанное кольцо C имеет один или два заместителя в орто-положении, независимо выбранных из $-R^1$, любое замещаемое неорто-положение в кольце C независимо замещено радикалом $-R^5$, и два соседних заместителя в кольце C необязательно объединены вместе с их промежуточными атомами с образованием конденсированного ненасыщенного или частично ненасыщенного 5-6-членного кольца, имеющего 0-3 гетероатома, выбранных из кислорода, серы или азота, причем указанное конденсированное кольцо является необязательно замещенным галогеном, оксогруппой или радикалом $-R^8$;

кольцо D представляет собой 5-7-членное моноциклическое кольцо или 8-10-членное бициклическое кольцо, выбранное из арильного, гетероарильного, гетероциклического или карбоциклического колец, из которых гетероарильное или гетероциклическое кольцо имеет 1-4 кольцевых гетероатома, выбранных из азота, кислорода или серы, где кольцо D замещено у любого замещаемого кольцевого углерода оксогруппой или группой

$-R^5$ и у любого замещаемого кольцевого азота группой $-R^4$, при условии что, когда кольцо D представляет собой шестичленное арильное или гетероарильное кольцо, $-R^5$ представляет собой водород в каждом орто-положении кольца D;

R^1 выбран из галогена, -CN, $-NO_2$, T-V- R^6 , фенила, 5-6-членного гетероарильного кольца, 5-6-членного гетероциклического кольца или C_{1-6} алифатической группы, причем указанные фенильное, гетероарильное и гетероциклическое кольца являются необязательно замещенными каждая группами в количестве до трех, независимо выбранными из галогена, оксо или $-R^8$, указанная C_{1-6} алифатическая группа является необязательно замещенной галогеном, циано, нитро или кислородом, или R^1 и соседний заместитель, объединенные вместе с их промежуточными атомами, образуют указанное кольцо, конденсированное с кольцом C;

R^x и R^y независимо выбраны из T- R^3 , или R^x и R^y объединены вместе с их промежуточными атомами с образованием конденсированного ненасыщенного или частично ненасыщенного 5-8-членного кольца, имеющего 0-3 кольцевых гетероатома,

выбранных из кислорода, серы или азота, где любой замещаемый атом углерода в указанном конденсированном кольце, образованном радикалами R^x и R^y , замещен оксогруппой или $T-R^3$ и любой замещаемый атом азота в указанном кольце, образованном радикалами R^x и R^y , замещен радикалом R^4 ;

5 Т представляет собой связь или C_{1-4} алкилиденовую цепь;

R^2 представляет собой $-R$ или $-T-W-R^6$;

R^3 выбран из $-R$, галогена, $-OR$, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$,
 $-COCH_2COR$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^7)_2$,

10 $-SO_2N(R^7)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^7)COR$, $-N(R^7)CO_2$ (необязательно замещенная C_{1-6} алифатическая группа), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$,

$-C=N-OR$, $-N(R^7)CON(R^7)_2$, $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$, $-N(R^4)SO_2R$ или
 $-OC(=O)N(R^7)_2$;

15 каждый R независимо выбран из водорода или необязательно замещенной группы, выбранной из C_{1-6} алифатической группы, C_{6-10} арила, гетероарильного кольца, имеющего 5-10 кольцевых атомов, или гетероциклического кольца, имеющего 5-10 кольцевых атомов;

каждый R^4 независимо выбран из $-R^7$, $-COR^7$, $-CO_2$ (необязательно замещенная C_{1-6} алифатическая группа), $-CON(R^7)_2$ или $-SO_2R^7$, или два радикала R^4 у одного и того же атома азота, взятые вместе друг с другом, образуют 5-8-членное гетероциклическое или гетероарильное кольцо;

каждый R^5 независимо выбран из $-R$, галогена, $-OR$, $-C(=O)R$,

$-CO_2R$, $-COCOR$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-SO_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$,

$-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$ (необязательно замещенная C_{1-6} алифатическая группа), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$,

25 $-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$ или

$-OC(=O)N(R^4)_2$, или R^5 и соседний заместитель, взятые вместе с их промежуточными атомами, образуют указанное кольцо, конденсированное с кольцом C ;

V представляет собой $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-N(R^6)SO_2-$,

$-SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-N(R^6)CO-$, $-N(R^6)C(O)O-$,

30 $-N(R^6)CON(R^6)-$, $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)N(R^6)-$, $-C(O)N(R^6)-$,

$-OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$,

$-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$,

$-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$

35 , $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ или $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$;

W представляет собой $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$,

$-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$,

$-C(R^6)OC(O)-$, $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$,

$-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$

40 , $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ или $-CON(R^6)-$;

каждый R^6 независимо выбран из водорода или необязательно замещенной C_{1-4} алифатической группы, или две группы R^6 у одного и того же атома азота взяты вместе с атомом азота с образованием 5-6-членного гетероциклического или гетероарильного кольца;

45 каждый R^7 независимо выбран из водорода или необязательно замещенной C_{1-6} алифатической группы, или два R^7 у одного и того же атома азота взяты вместе с атомом азота с образованием 5-8-членного гетероциклического или гетероарильного кольца;

каждый R^8 независимо выбран из необязательно замещенной C_{1-4} алифатической группы, $-OR^6$, $-SR^6$, $-COR^6$, $-SO_2R^6$, $-N(R^6)_2$,

50 $-N(R^6)N(R^6)_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-CON(R^6)_2$ или $-CO_2R^6$; и

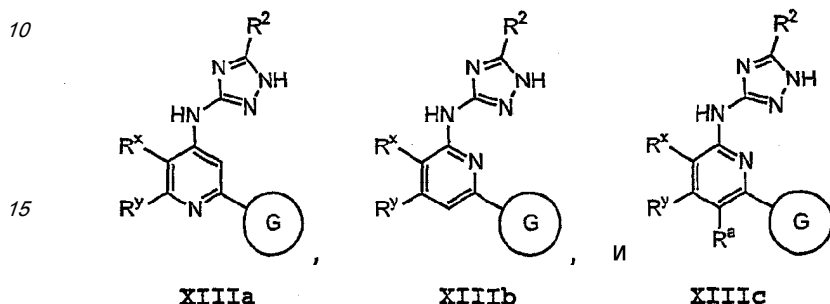
R^a выбран из галогена, $-OR$, $-C(=$

$O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-SO_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=$

O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂ (необязательно замещенная C₁₋₆ алифатическая группа), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂,

-N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, -OC(=O)N(R⁴)₂ или необязательно замещенной группы, выбранной из C₁₋₆ алифатической группы, C₆₋₁₀ арильной группы, гетероарильного кольца, имеющего 5-10 кольцевых атомов, или гетероциклического кольца, имеющего 5-10 кольцевых атомов.

Соединения формулы XIII могут быть представлены с конкретными Z¹ и Z², как показано ниже:



Соединения формулы XIII структурно подобны соединениям формулы V за исключением замены пиразольного кольцевого фрагмента триазольным кольцевым фрагментом.

Предпочтительными группами R², R^x, R^y, R^a и кольца G формулы XIII являются такие, как описанные выше для соединений формулы V. Предпочтительные соединения формулы XIII имеют один или несколько, а более предпочтительно все признаки, выбранные из группы, состоящей из:

25 (а) кольцо С представляет собой фенильное или пиридиное кольцо, необязательно замещенное группой -R⁵, причем когда кольцо С и два соседних заместителя в нем образуют бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система выбрана из нафтильного, хинолинового или изохинолинового кольца, и R¹ представляет собой галоген, необязательно замещенную C₁₋₆ алифатическую группу, фенил, -COR⁶, -OR⁶, -CN, -SO₂R⁶, -SO₂NH₂, -N(R⁶)₂, -CO₂R⁶, -CONH₂, -NHCOR⁶, -OC(O)NH₂ или -NHSO₂R⁶; или кольцо D представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из фенильного, пиридинового, пиперидинового, пиперазинового, пирролидинового, тиенильного, азепанильного, морфолинового, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинового, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинового, 2,3-дигидро-1Н-изоиндолилового, 2,3-дигидро-1Н-индолилового, изохинолинового, хинолинового или нафтильного кольца;

30 (b) R^x представляет собой водород или C₁₋₄ алифатическую группу и R^y представляет собой T-R³, или R^x и R^y взяты вместе с их промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного 5-7-членного ненасыщенного или частично ненасыщенного кольца, имеющего 0-2 кольцевых атома азота; и

35 (с) R² представляет собой водород или замещенную или незамещенную группу, выбранную из арильной, гетероарильной или C₁₋₆ алифатической группы.

Более предпочтительные соединения формулы XIII имеют один или несколько, а более предпочтительно все признаки, выбранные из группы, состоящей из:

45 (а) кольцо С представляет собой фенильное или пиридиное кольцо, необязательно замещенное группой -R⁵, причем когда кольцо С и два соседних заместителя в нем образуют бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система представляет собой нафтильное кольцо, и R¹ представляет собой галоген, C₁₋₆ галогеналифатическую группу, C₁₋₆ алифатическую группу, фенил или -CN; или кольцо D представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из фенила, пиридина, пиперидина, пиперазина, пирролидина, морфолина, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина, 1,2,3,4-тетрагидрохинолина, 2,3-дигидро-1Н-изоиндолила, 2,3-дигидро-1Н-индолила, изохинолина, хинолина или нафтила;

(b) R^x представляет собой водород или метил и R^y представляет собой $-R$, $N(R^4)$ или $-OR$, или R^x и R^y взяты вместе с их промежуточными атомами с образованием бензольного или 5-7-членного карбоциклического кольца, причем указанное кольцо,

5
образованное группами R^x и R^y , является необязательно замещенным группой $-R$, галогеном, $-OR$, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$, $-NO_2$, $-CN$,
 $-S(O)R$, $-SO_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R$,
 $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$ (необязательно замещенная C_{1-6} алифатическая
группа), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$,
10
 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$ или $-OC(=O)N(R^4)_2$;

(c) R^2 представляет собой водород или замещенную или незамещенную группу, выбранную из арильной или C_{1-6} алифатической группы; и

(d) каждый R^5 независимо выбран из галогена, $-CN$, $-NO_2$,
 $-N(R^4)_2$, необязательно замещенной C_{1-6} алифатической
15
группы, $-OR$, $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)_2$, $-N(R^4)COR$, $-SO_2N(R^4)_2$ или $-N(R^4)SO_2R$, причем
когда кольцо G представляет собой кольцо D, кольцо D является замещенным группой оксо
или R^5 .

Еще более предпочтительные соединения формулы XIII имеют один или несколько, а более предпочтительно все признаки, выбранные из группы, состоящей из:

(a) R^x представляет собой водород или метил, и R^y представляет собой метил, метоксиметил, этил, циклопропил, изопропил, трет-бутил, алкил- или необязательно замещенную группу, выбранную из 2-пиридила, 4-пиридила, пиперидинила или фенила, или R^x и R^y взяты вместе с их промежуточными атомами с образованием бензольного кольца или 6-членного карбоциклического кольца, причем указанное кольцо, образованное
25
группами R^x и R^y , является необязательно замещенным галогеном, CN, оксо, C_{1-6} алкилом, C_{1-6} алкокси, (C_{1-6} алкил)карбонилем, (C_{1-6} алкил)сульфонилем, моно- или диалкиламино, моно- или диалкиламинокарбонилем, моно- или диалкиламинокарбонилокси или 5-6-членным гетероарилом;

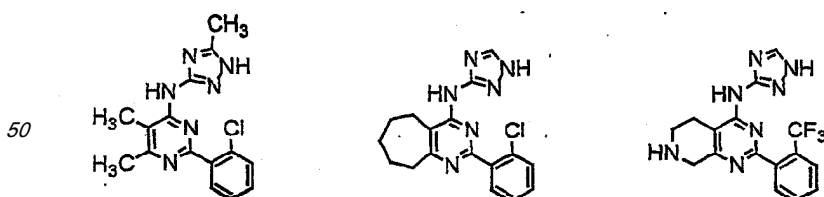
(b) кольцо C представляет собой фенильное или пиридинильное кольцо, необязательно замещенное группой $-R^5$, причем когда кольцо C и два соседних заместителя в нем образуют бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система представляет собой нафтильное кольцо, и R^1 представляет собой галоген, C_{1-4} алифатическую группу, необязательно замещенную галогеном, или $-CN$; или кольцо D представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из фенила,
30
пиридинила, пиперидинила, пиперазинила, пирролидинила, морфолинила, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинила, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинила, изохинолинила, хинолинила или нафтила;

(c) R^2 представляет собой водород или C_{1-6} алифатическую группу; и

(d) каждый R^5 независимо выбран из $-Cl$, $-F$, $-CN$, $-CF_3$, $-NH_2$, $NH(C_{1-4}$ алифатической группы), $-N(C_{1-4}$ алифатической группы) $_2$,
40
 $-O(C_{1-4}$ алифатической группы), C_{1-4} алифатической группы и $-CO_2(C_{1-4}$ алифатической группы), причем, когда кольцо G представляет собой кольцо D, кольцо D является замещенным группой оксо или R^5 .

Представительные соединения формулы IX показаны ниже в таблице 8.

45
Таблица 8

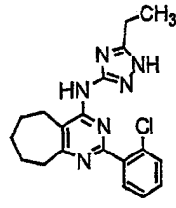
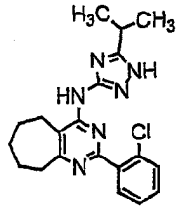
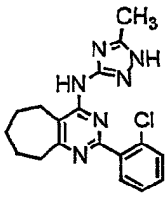


IX-1

IX-2

IX-3

5



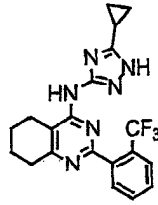
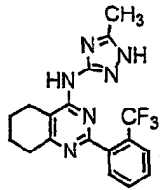
10

IX-4

IX-5

IX-6

15

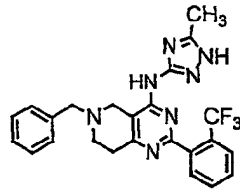
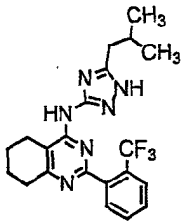
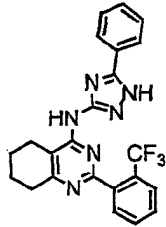


IX-7

IX-8

IX-9

20



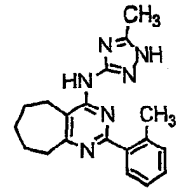
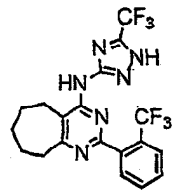
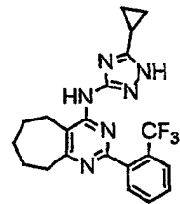
25

IX-10

IX-11

IX-12

30



35

IX-13

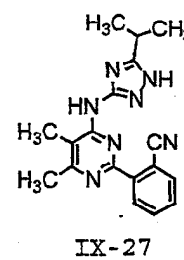
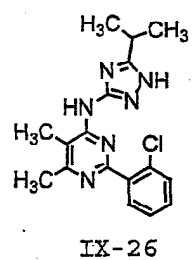
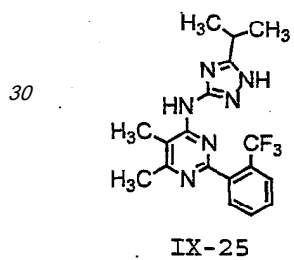
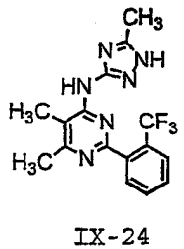
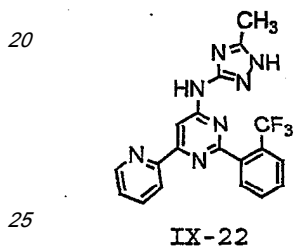
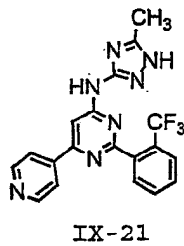
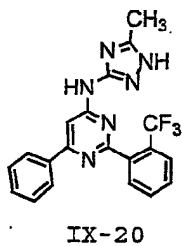
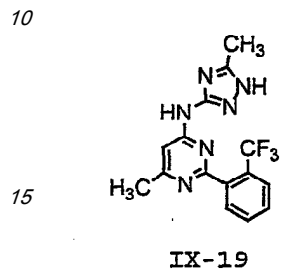
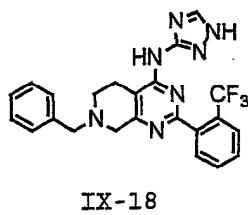
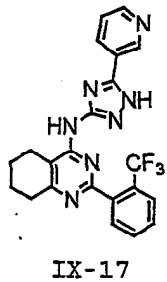
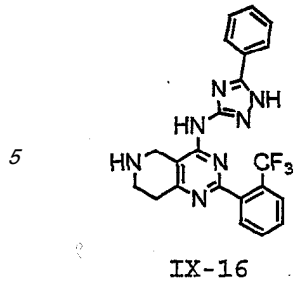
IX-14

IX-15

40

45

50



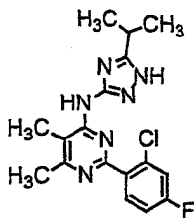
35

40

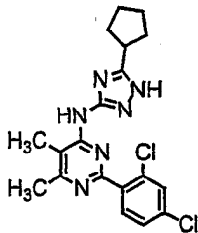
45

50

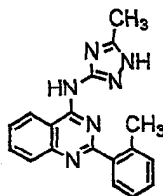
5



IX-28



IX-29

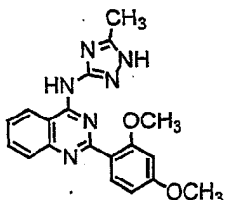


IX-30

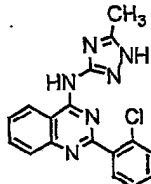
10



IX-31

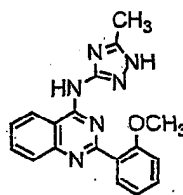


IX-32

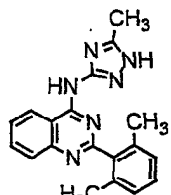


IX-33

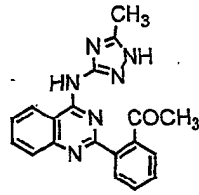
15



IX-34



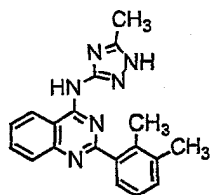
IX-35



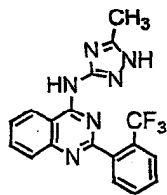
IX-36

20

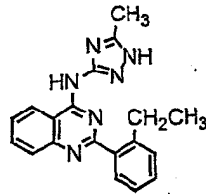
25



IX-37



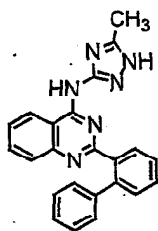
IX-38



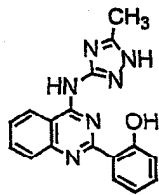
IX-39

30

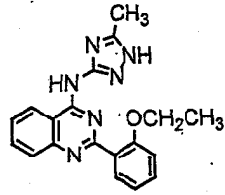
35



IX-40



IX-41



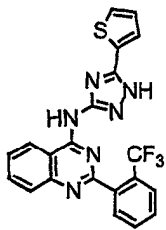
IX-42

40

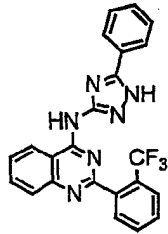
45

50

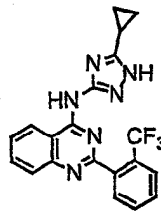
5



IX-43

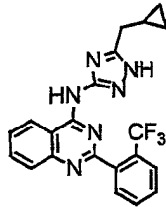


IX-44

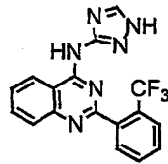


IX-45

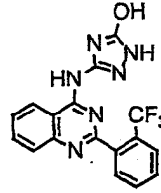
10



IX-46



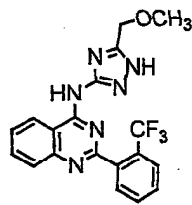
IX-47



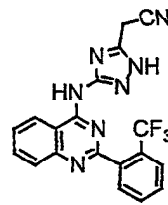
IX-48

15

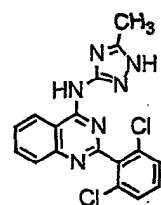
20



IX-49



IX-50



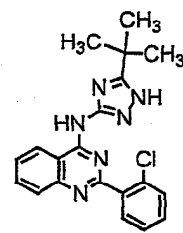
IX-51

25

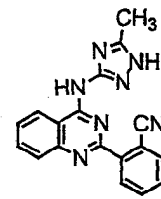
30



IX-52



IX-53



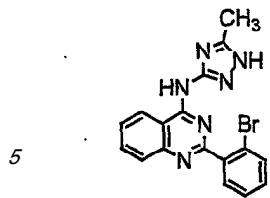
IX-54

35

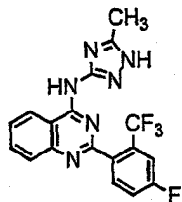
40

45

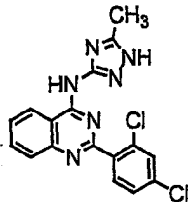
50



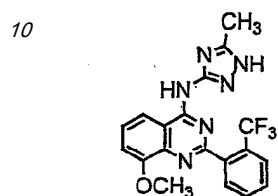
IX-55



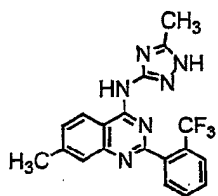
IX-56



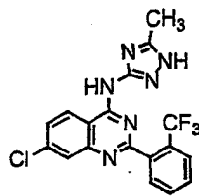
IX-57



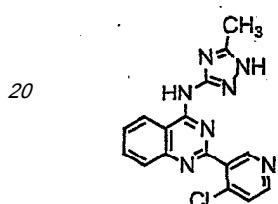
IX-58



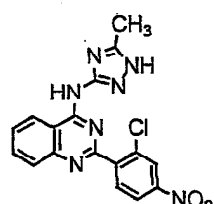
IX-59



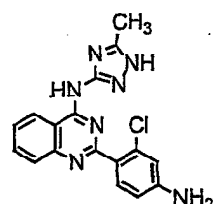
IX-60



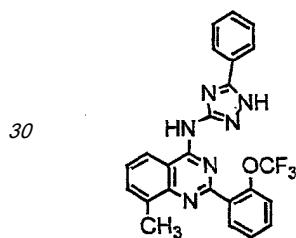
IX-61



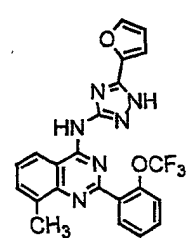
IX-62



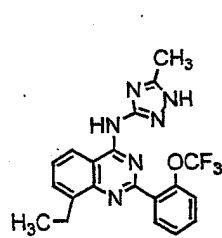
IX-63



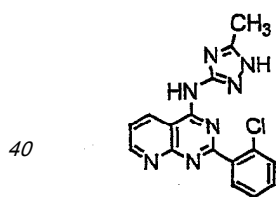
IX-64



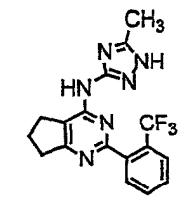
IX-65



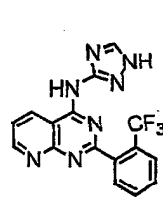
IX-66



IX-67



IX-68

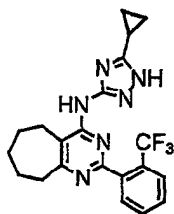


IX-69

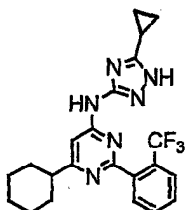
45

50

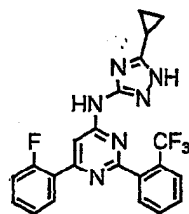
5



IX-70

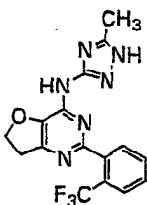


IX-71

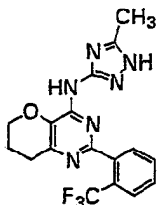


IX-72

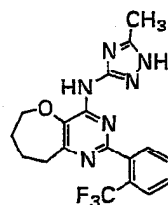
10



IX-73



IX-74

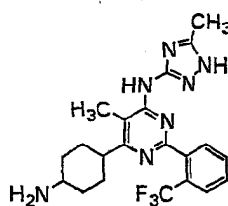


IX-75

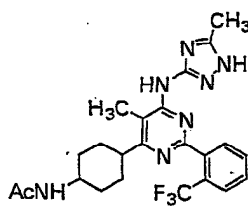
15

20

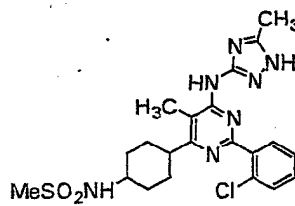
25



IX-76



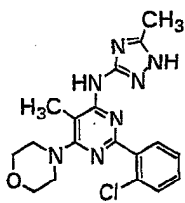
IX-77



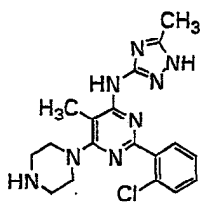
IX-78

30

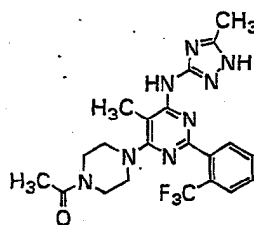
35



IX-79



IX-80

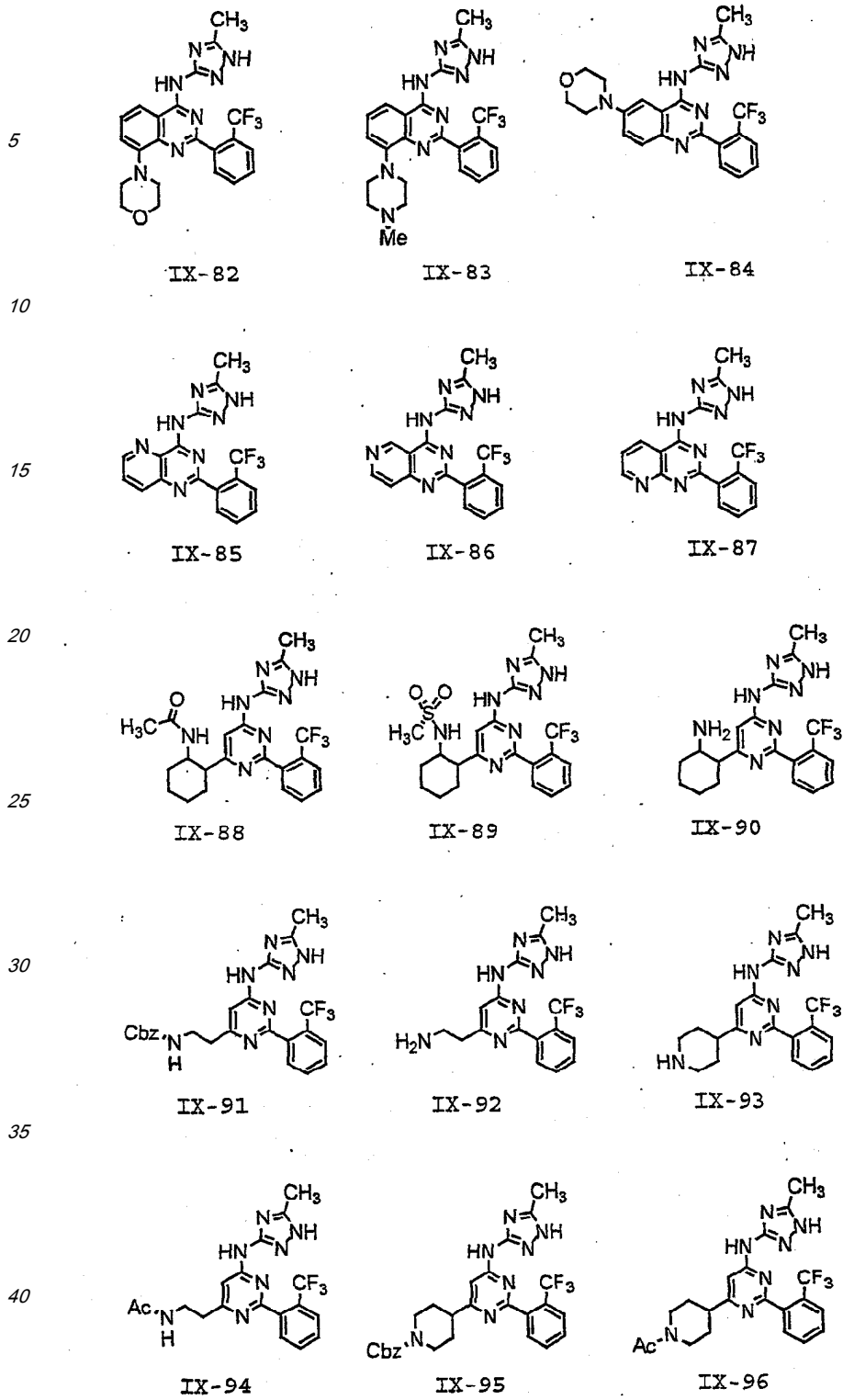


IX-81

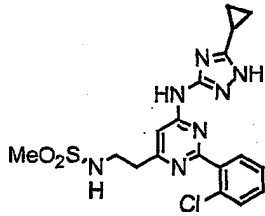
40

45

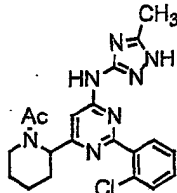
50



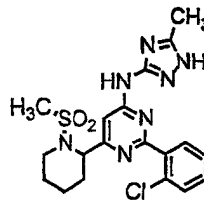
5



IX-97

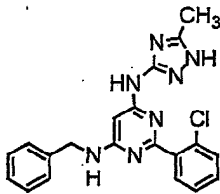


IX-98

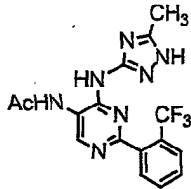


IX-99

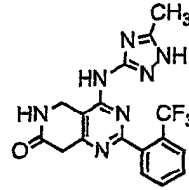
10



IX-100



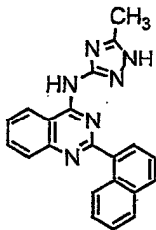
IX-101



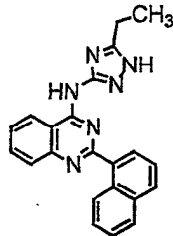
IX-102

15

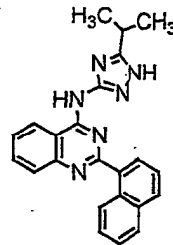
20



IX-103



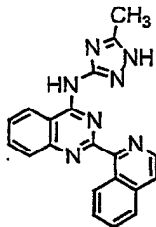
IX-104



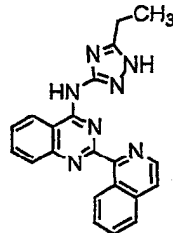
IX-105

25

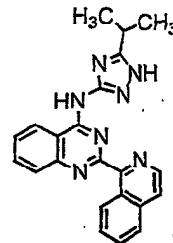
30



IX-106



IX-107



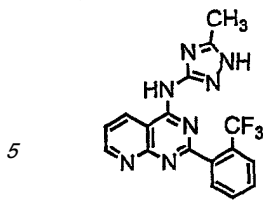
IX-108

35

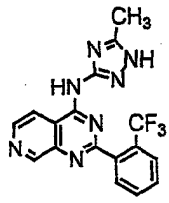
40

45

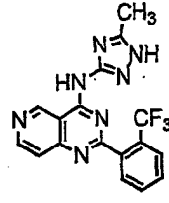
50



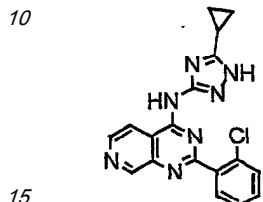
IX-109



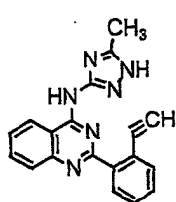
IX-110



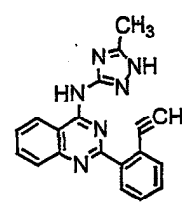
IX-111



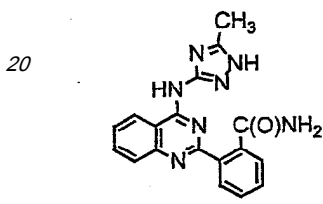
IX-112



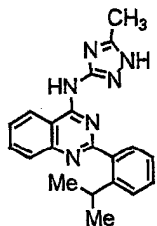
IX-113



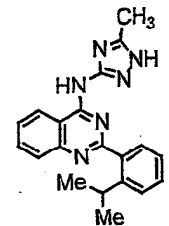
IX-114



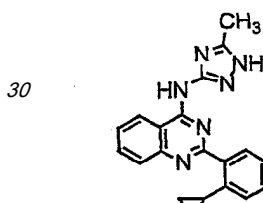
IX-115



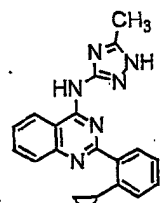
IX-116



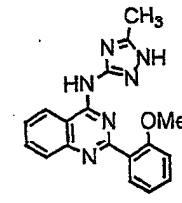
IX-117



IX-118



IX-119



IX-120

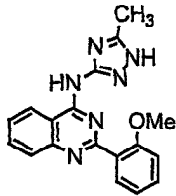
35

40

45

50

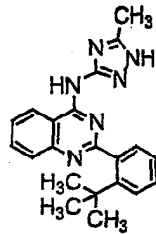
5



IX-121

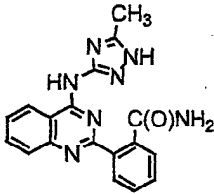


IX-122

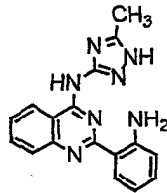


IX-123

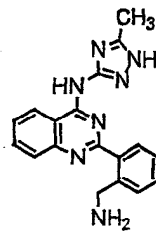
10



IX-124

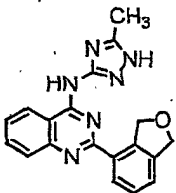


IX-125

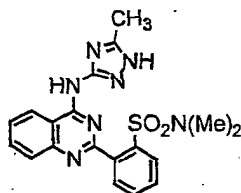


IX-126

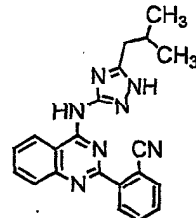
20



IX-127

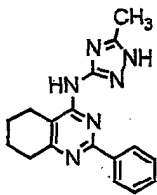


IX-128

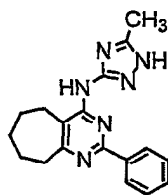


IX-129

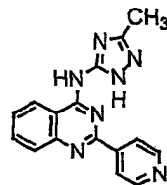
30



IX-130

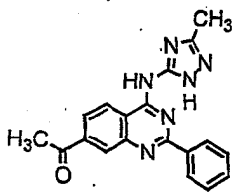


IX-131

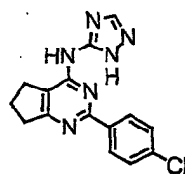


IX-132

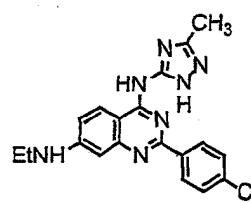
35



40

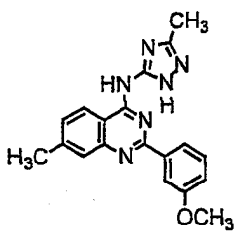


45

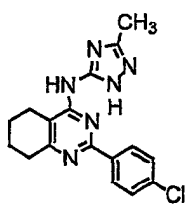


50

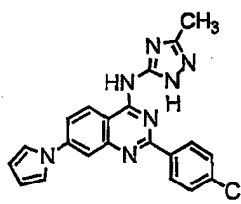
IX-133



IX-134



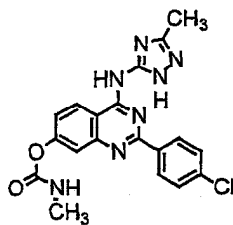
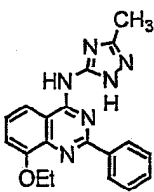
IX-135



IX-136

IX-137

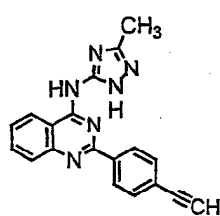
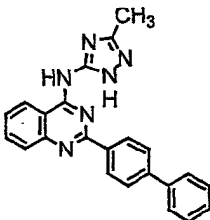
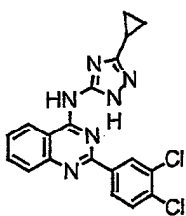
IX-138



IX-139

IX-140

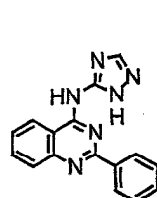
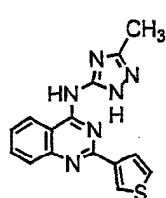
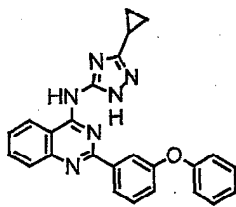
IX-141



IX-142

IX-143

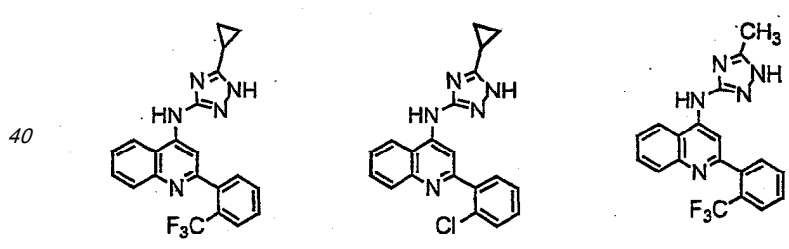
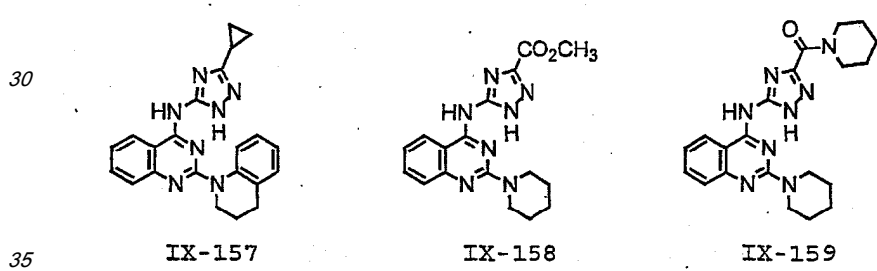
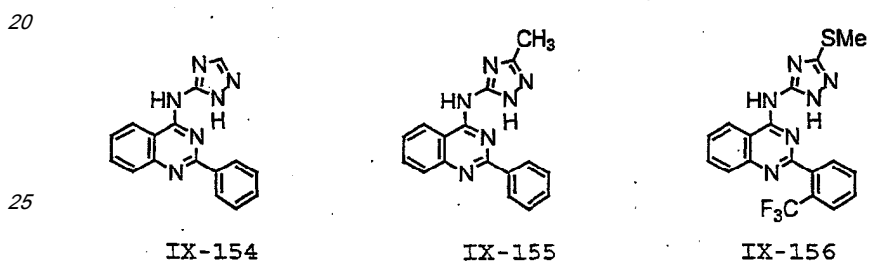
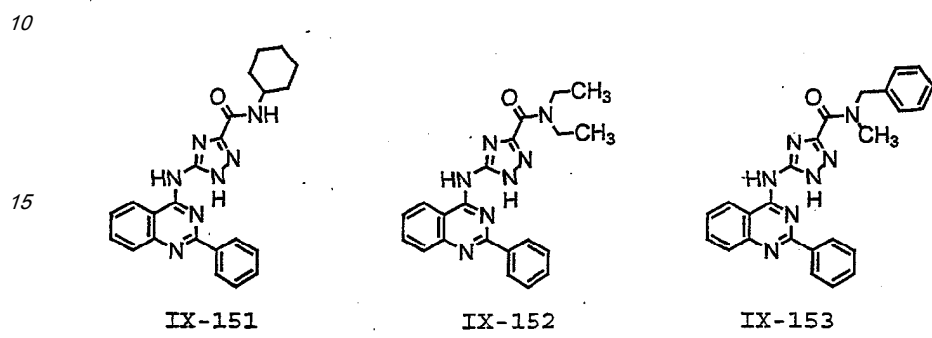
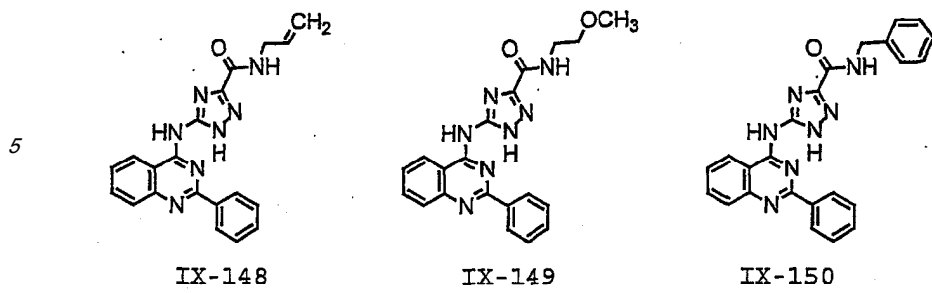
IX-144



IX-145

IX-146

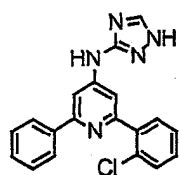
IX-147



45

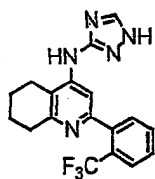
50

IX-160



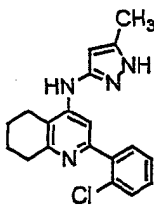
IX-163

IX-161



IX-164

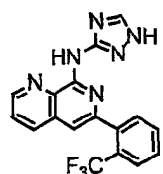
IX-162



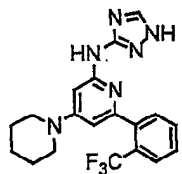
IX-165

5

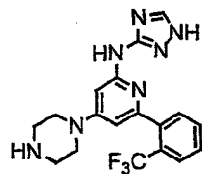
10



IX-166



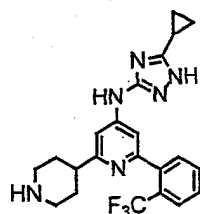
IX-167



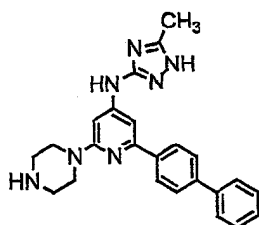
IX-168

15

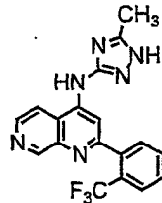
20



IX-169



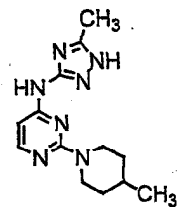
IX-170



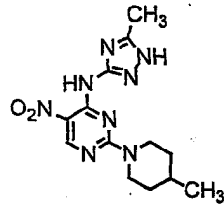
IX-171

25

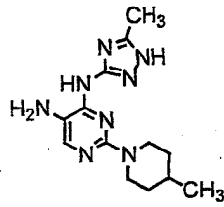
30



IX-172



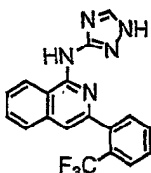
IX-173



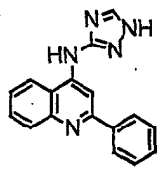
IX-174

35

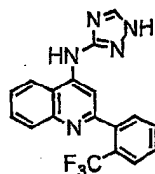
40



IX-175



IX-176



IX-177

45

В еще одном варианте настоящее изобретение представляет композицию, содержащую соединение формулы IX и фармацевтически приемлемый носитель. Одним объектом настоящего изобретения является способ ингибирования активности протеинкиназы GSK-3 у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы IX.

Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения заболевания, облегчаемого лечением ингибитором GSK-3, включающий стадию введения пациенту,

нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы IX.

5 Еще одним объектом настоящего изобретения является способ усиления синтеза гликогена и/или снижения уровня глюкозы в крови у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы IX. Данный способ особенно полезен для больных диабетом.

10 Еще одним объектом настоящего изобретения является способ ингибирования продукции гиперфосфорилированного белка Тау у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы IX. Данный способ особенно полезен для остановки или замедления прогрессирования болезни Альцгеймера.

15 Еще одним объектом настоящего изобретения является способ ингибирования фосфорилирования β -катенина у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы IX. Данный способ особенно полезен для лечения шизофрении.

Одним объектом настоящего изобретения является способ ингибирования активности протеинкиназы Aurora у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы IX.

20 Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения заболевания, облегчаемого лечением ингибитором протеинкиназы Aurora, включающий стадию введения пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы IX. Данный способ особенно полезен для лечения рака, такого как рак ободочной кишки, рак яичника и рак молочной железы.

25 Еще одним объектом настоящего изобретения является способ ингибирования активности GSK-3 или Aurora в биологическом образце, включающий осуществление контактирования биологического образца с ингибитором GSK-3 или Aurora формулы IX или с содержащей его фармацевтической композицией в количестве, эффективном для ингибирования GSK-3 или Aurora.

30 Каждый из указанных выше способов, направленных на ингибирование GSK-3 или Aurora или лечение заболевания, облегчаемого указанным ингибированием, предпочтительно осуществляют с использованием предпочтительного соединения формулы IX, такого, как описанные выше соединения.

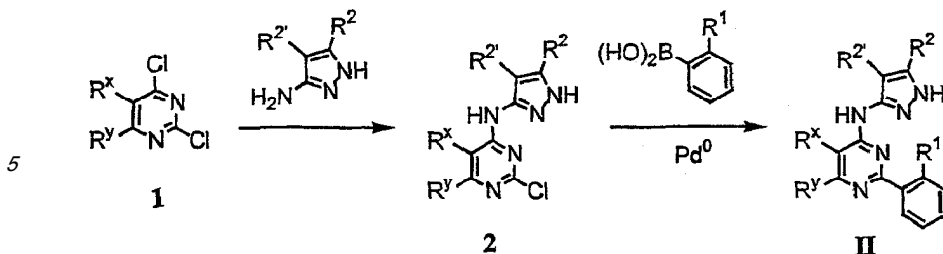
35 Соединения по настоящему изобретению могут быть получены в соответствии со способами синтеза, описанными ниже, примерами синтеза, представленными в данном описании, и общими способами, известными специалистам в данной области.

Общие методы синтеза

40 Описанные ниже общие способы синтеза представляют ряд общих путей реакций, используемых для получения соединений по настоящему изобретению. Способы A-F особенно полезны для получения соединений формулы II. В большинстве случаев кольцо C представлено как фенильное кольцо, содержащее заместитель R¹ в орто-положении. Однако специалисту в данной области очевидно, что аналогичным образом могут быть получены соединения с другими группами, представленными кольцом C. Способы, аналогичные способам A-F, полезны также для получения других соединений по настоящему изобретению. Описанные ниже способы F-I особенно полезны для получения соединений формулы III или IV.

Способ A

50



10 Способ А - общий путь получения соединений, в которых кольцо С представляет собой арильное или гетероарильное кольцо. Исходный дихлорпиримидин 1 может быть получен способом, подобным описанному в Chem. Pharm. Bull., 30, 9, 1982, 3121-3124. Хлор в

15 положении 4 промежуточного соединения 1 может быть замещен аминопиразолом или аминоиндазолом с получением промежуточного соединения 2 способом, подобным описанному в J. Med. Chem., 38, 3547-3557 (1995). Затем вводят кольцо С, используя

20 сложный бороновый эфир при катализе палладием (смотри Tetrahedron, 48, 37, 1992, 8117-8126). Этот способ проиллюстрирован следующей методикой.

Суспензию 1Н-хиназолин-2,4-диона (10,0 г, 61,7 ммоль) в POCl₃ (60 мл, 644 ммоль) и N,N-диметиланилине (8 мл, 63,1 ммоль) кипятят с обратным холодильником в течение 2 часов. Избыточный POCl₃ выпаривают в вакууме, остаток выливают на лед и осадок

25 собирают фильтрованием. Неочищенный твердый продукт 2,4-дихлорхиназолин может быть использован без дальнейшей очистки.

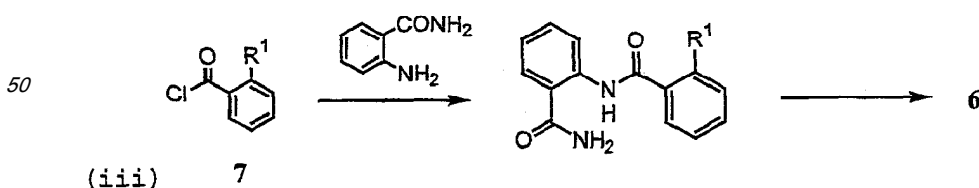
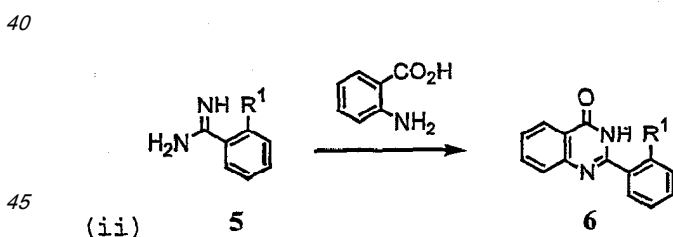
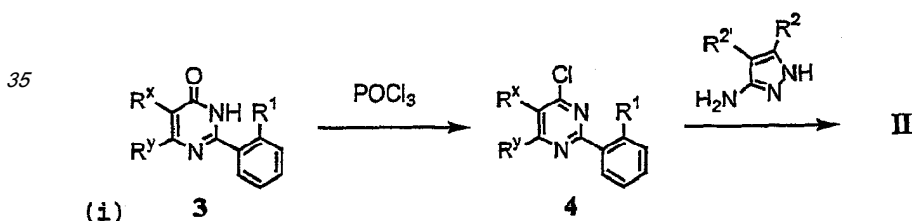
К раствору 2,4-дихлорхиназолина (3,3 г, 16,6 ммоль) в безводном этаноле (150 мл) добавляют 5-метил-1Н-пиразол-3-ил-амин (3,2 г, 32,9 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 часов и полученный осадок собирают фильтрованием,

30 промывают этанолом и высушивают в вакууме с получением (2-хлорхиназолин-4-ил)-(5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амин.

К раствору (2-хлорхиназолин-4-ил)-(5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амин (50 мг, 0,19 ммоль) в ДМФ (1,0 мл) добавляют требуемую арилбороновую кислоту (0,38 ммоль), 2М Na₂CO₃ (0,96 ммоль) и три-трет-бутилфосфин (0,19 ммоль). В атмосфере азота добавляют

35 одной порцией PdCl₂(dppf) (0,011 ммоль). Затем реакционную смесь нагревают при 80°C в течение 5-10 часов, охлаждают до комнатной температуры и вливают в воду (2 мл). Полученный осадок собирают фильтрованием, промывают водой и очищают путем ВЭЖХ.

Способ В



Способы В-Ф представляют пути введения пиразольной кольцевой системы после построения кольца С и пиримидиновой кольцевой части. Универсальным промежуточным соединением является 4-хлорпиримидин 4, который легко получают из пиримидинона 3, как показано в способе В(i). Данную последовательность реакций обычно применяют для самых

разных групп кольца С, включающих алифатическую, арильную, гетероарильную или гетероциклическую группу. Смотри J. Med. Chem., 38,3547-3557 (1995).
 Для хиназолиновых кольцевых систем (где R^x и R^y взяты вместе друг с другом с образованием бензольного кольца) подходящее промежуточное соединение 6 может быть получено конденсированием антралиновой кислоты или ее производного с бензамидином, как показано в способе В(ii), или конденсированием бензоилхлорида с антралиламидом, как показано в способе В(iii). Многие исходные материалы, как, например, замещенные антралиновая кислота, антралиламид, бензамидин и бензоилхлорид, могут быть получены известными способами. Смотри Aust. J. Chem., 38, 467-474 и J. Med. Chem., 38, 3547-3557 (1995). Способ В(iii) иллюстрируется следующей методикой.

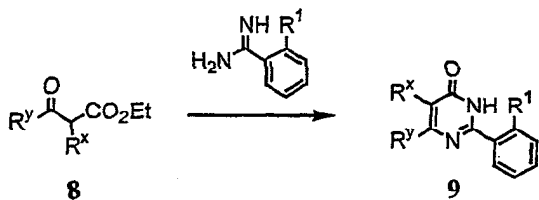
К раствору антралиламида (33 ммоль) в ТГФ и CH₂Cl₂ (1:1, 70 мл) добавляют требуемый бензоилхлорид (33 ммоль) и триэтиламин (99 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение примерно 14 часов. Полученный осадок собирают фильтрованием, промывают CH₂Cl₂ и водой и сушат в вакууме. Неочищенный 2-бензоиламинобензамид можно использовать непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки.

К раствору полученного выше продукта (13 ммоль) в этаноле (50 мл) добавляют NaOEt (26 ммоль) при комнатной температуре. Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 48-96 часов. Растворитель выпаривают и остаток нейтрализуют концентрированной HCl до pH 7. Затем продукт собирают фильтрованием и высушивают в вакууме с получением 2-фенил-3Н-хиназолин-4-она, который можно использовать без дальнейшей очистки.

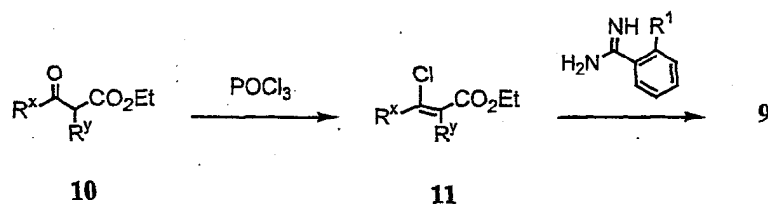
К суспензии полученного выше продукта (12 ммоль) в POCl₃ (120 ммоль) добавляют три-*n*-пропиламин (24 ммоль). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 1 часа. После удаления избыточного POCl₃ выпариванием остаток растворяют в этилацетате и промывают 1 н. NaOH (дважды) и водой (дважды). Органический слой сушат над MgSO₄, выпаривают в вакууме растворитель и неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией (элюирование 10% этилацетата в гексане) с получением 4-хлор-2-арилхиназолина.

К раствору 4-хлор-2-арилхиназолина (0,16 ммоль) в ДМФ (или ТГФ, этаноле) добавляют требуемый аминопиразол или аминоиндазол (0,32 ммоль). Смесь нагревают в ДМФ (или ТГФ при кипячении с обратным холодильником) при 100-110°C в течение 16 часов (или в этаноле при 130-160°C в течение 16 часов) и затем вливают в воду (2 мл). Осадок собирают фильтрованием и очищают путем ВЭЖХ.

Способ С



Способ D(i)

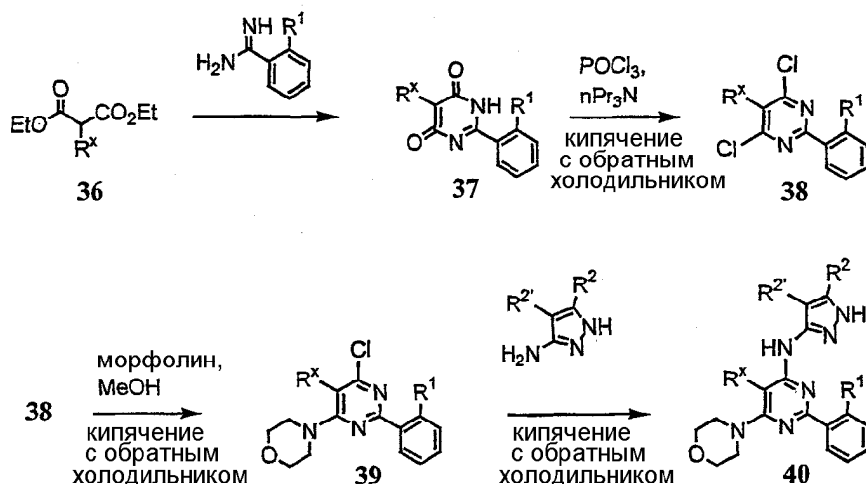


В показанных выше способах С и D(i) используют β-кетозэфиры соответственно 8 и 10 в

качестве предшественников пиримидинона. Схему замещения для групп R^x и R^y на пиримидиновом кольце меняют на обратную, если с требуемым бензамидином конденсируют хлоркротонат 11 (Synth. Comm, (1986), 997-1002) вместо соответствующего β -кетозэфира 10. Данные способы иллюстрируются следующими общими методиками.

К раствору β -кетозэфира (5,2 ммоль) и амидинийхлорида (5,7 ммоль) в этаноле (5 мл) добавляют этюксид натрия (7,8 ммоль). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 7-14 часов. После выпаривания полученный остаток растворяют в воде, подкисляют концентрированной HCl до pH 6 и затем фильтруют с получением твердого продукта 2-арил-3Н-пиримидин-4-она (выход 75-87%), который при необходимости может быть очищен колоночной флэш-хроматографией. К полученному пиримидинону (3,7 ммоль) добавляют $POCl_3$ (4 мл) и $n-Pr_3N$ (1,4 мл). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 1 часа. После выпаривания избыточного $POCl_3$ остаток растворяют в этилацетате, промывают 1н. раствором NaOH (три раза) и $NaHCO_3$ (один раз) и сушат над $MgSO_4$. Удаляют в вакууме растворитель и остаток очищают колоночной флэш-хроматографией, элюируя 10% этилацетата в гексане, с получением 2-арил-4-хлорпиримидина в виде бледно-желтого сиропа. Полученный неочищенный продукт может быть обработан 3-аминопиразолом или 3-аминоиндазолом, как описано выше.

Способ D(ii)



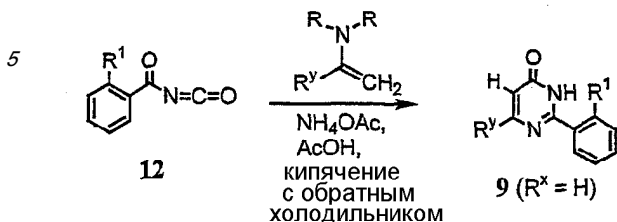
Способ D(ii) показывает общий путь получения предлагаемых соединений, таких как соединение 40, где R^y представляет собой $N(R^4)_2$. Смотри II Farmaco, 52(1) 61-65 (1997). Для замещения группы б-хлор здесь в качестве примера используют морфолин. Данный способ иллюстрируется следующей методикой.

К раствору сложного диэтилового эфира 2-метилмалоновой кислоты (5 ммоль) и этюксида натрия (15 ммоль) добавляют подходящую амидиновую соль (5 ммоль) в этаноле (10 мл) и реакцию смесь кипятят с обратным холодильником в течение 2-24 часов. Остаток растворяют в воде и подкисляют добавлением 2 н. HCl. Полученный осадок отфильтровывают и дополнительно очищают флэш-хроматографией (выход 5-35%) с получением пиримидиндиона 37. К пиримидиндиону 37 (1,6 ммоль) добавляют $POCl_3$ (32 ммоль) и три- n -пропиламин (6,4 ммоль) и реакцию смесь кипятят с обратным холодильником в течение 1 часа. После выпаривания избыточного $POCl_3$ остаток растворяют в этилацетате, подщелачивают добавлением 1 н. NaOH, разделяют и водную фазу еще два раза экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические экстракты сушат (сульфат натрия) и выпаривают. Очистка флэш-хроматографией дает дихлорпиримидин (38) в виде желтого масла с выходом 23%.

Раствор продукта 38 (0,33 ммоль) в метаноле (5 мл) обрабатывают амином, в данном случае, например, морфолином (0,64 ммоль) и кипятят с обратным холодильником в течение 1 часа. После выпаривания растворителя остаток очищают флэш-хроматографией с получением монохлорпиримидина 39 в виде бесцветного масла с выходом 75%.

Монохлорпиримидин 39 (0,19 ммоль) может быть обработан 3-аминопиразолом или 3-аминоиндазолом по существу так же, как описано выше в способах А и В.

Способ Е



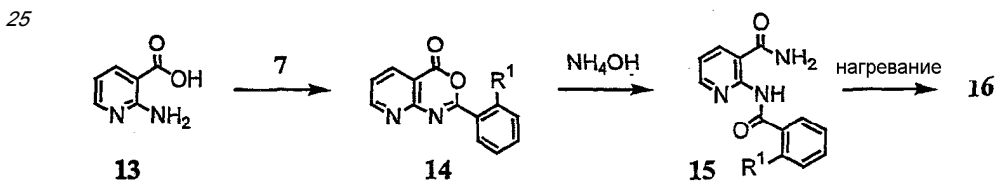
Как показано в способе Е, ацилизоцианат 12 может быть конденсирован с енамином с получением пиримидинона 9 (J. Org. Chem. (1993), 58, 414-418; J. Med. Chem., (1992), 35, 1515-1520; J. Org. Chem., (1967), 32, 213-214). Данный способ иллюстрируется следующей общей методикой.

Енамин получают по W. White, et al, J. Org. Chem. (1967), 32, 213-214.

15 Ацилизоцианат получают по G. Bradley, et al, J. Med. Chem. (1992), 35, 1515-1520. За реакцией связывания следует процедура по S. Kawamura, et al, J. Org. Chem., (1993), 58, 414-418. К енамину (10 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляют по каплям за 5 минут раствор ацилизоцианата (10 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл). После перемешивания в течение 0,5 часа добавляют уксусную кислоту (30 мл) и затем ацетат аммония (50 ммоль). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 2 часов при непрерывном отводе тетрагидрофурана. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и вливают в воду (100 мл). Осадок отфильтровывают, промывают водой и эфиром и высушивают с получением 2-арил-3Н-пиримидин-4-она.

20

Способ F



Способ F демонстрирует общий путь получения предлагаемых соединений, в которых R^x и R^y взяты вместе друг с другом с образованием 5-8-членного частично ненасыщенного или ненасыщенного кольца, имеющего 1-3 гетероатома. Конденсация 2-аминокарбоновой кислоты, такой как 2-аминоникотиновая кислота 13, и хлорангидрида кислоты 7 дает оксазинон 14. Обработка соединения 14 гидроксидом аммония дает в результате бензамид 15, может быть подвергнут циклизации с 2-(замещенный)пиридо[2,3-d][1,3]пиримидин-4-она 16. Данный способ иллюстрируется следующей методикой.

35

2-(Трифторметил)бензоилхлорид (4,2 мл, 29,2 ммоль) добавляют по каплям к раствору 2-аминоникотиновой кислоты (2,04 г, 14,76 ммоль) в 20 мл пиридина. Реакционную смесь нагревают при 158°C в течение 30 минут и затем охлаждают до комнатной температуры. Реакционную смесь вливают в 200 мл воды, в результате чего образуется масло, которое затвердевает при перемешивании. Твердое вещество собирают вакуумным фильтрованием и промывают водой и диэтиловым эфиром. Продукт высушивают с получением 2-(2-трифторметилфенил)пиридо[2,3-d][1,3]оксазин-4-она (2,56 г, выход 60%), которое можно использовать на следующей стадии без дополнительной очистки.

40

2-(2-Трифторметилфенил)пиридо[2,3-d][1,3]оксазин-4-он (2,51 г) перемешивают в 30% гидроксиде аммония (25 мл) при комнатной температуре в течение ночи. Полученный осадок отфильтровывают и промывают водой и диэтиловым эфиром. Осадок сушат в вакууме при 50°C в течение ночи с получением 2-(2-

45

трифторметилбензоиламино)никотинамида (850 мг, выход 33%).

50

2-(2-Трифторметилбензоиламино)никотинамид (800 мг, 2,6 ммоль) растворяют в 10 мл этанола. К раствору добавляют этюксид калия (435 мг, 5,2 ммоль) и смесь кипятят с обратным холодильником в течение 16 часов. Реакционную смесь выпаривают в вакууме с получением смолистого остатка, который растворяют в воде и подкисляют 10%

гидросульфатом натрия до pH 7. Полученный осадок отфильтровывают и сушат в вакууме при 50°C с получением 2-(2-трифторметилфенил)-3H-пиридо[2,3-d]пиримидин-4-она.

Способ G

Способ G аналогичен описанному выше способу B(i). Данный способ иллюстрируется следующей общей методикой.

2-(3,4-Дихлорфенил)-3H-хиназолин-4-он (1 г, 3,43 ммоль) суспендируют в оксихлориде фосфора (4 мл) и реакционную смесь перемешивают при 110°C в течение 3 часов. Затем выпаривают растворитель и остаток осторожно обрабатывают водным насыщенным раствором NaHCO₃, охлаждаемым льдом. Твердое вещество собирают фильтрованием и промывают эфиром с получением 4-хлор-2-(3,5-дихлорфенил)хиназолина в виде белого твердого вещества (993 мг, 93%).

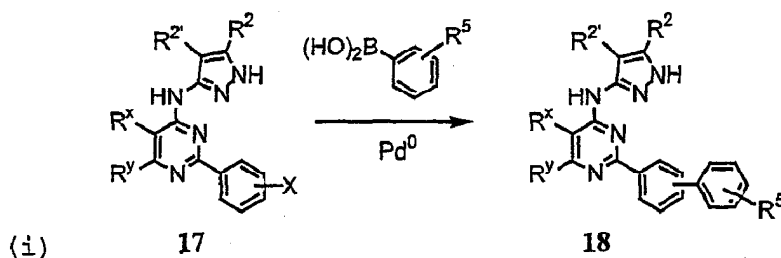
К 4-хлор-2-(3,5-дихлорфенил)хиназолину (400 мг, 1,29 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляют 3-амино-5-метилпиразол (396 мг, 2,58 ммоль) и реакционную смесь нагревают при 65°C в течение ночи. Затем выпаривают растворители и остаток растирают с этилацетатом, отфильтровывают и промывают минимальным количеством этанола с получением [2-(3,4-дихлорфенил)хиназолин-4-ил]-(5-метил-2H-пиразол-3-ил)амин в виде белого твердого вещества (311 мг, 65%): т.пл. 274°C; ¹H ЯМР (DMCO) δ 2,34 (3H, с), 6,69 (1H, с), 7,60 (1H, м), 7,84 (1H, д), 7,96 (2H, д), 8,39 (1H, дд), 8,60 (1H, д), 8,65 (1H, д), 10,51 (1H, с), 12,30, (1H, с); ИК (твердое вещество) 1619, 1600, 1559, 1528, 1476, 1449, 1376, 1352, 797, 764, 738; MS 370,5 (M+H)⁺.

Растворитель ТГФ, используемый на предшествующей стадии, может быть заменен другими органическими растворителями, такими, как этанол, N,N-диметилформамид или диоксан.

Способ H

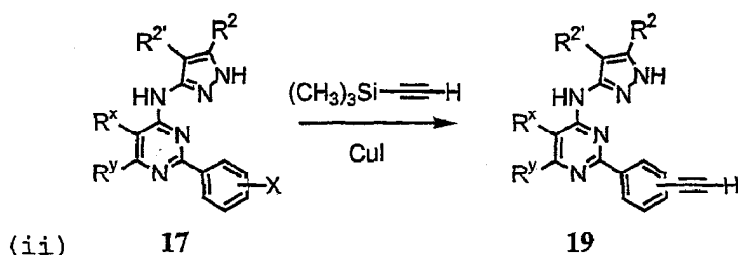
25

30



35

40



В способе H показаны пути преобразования представленной кольцом D арильной группы, несущей галоген (X представляет собой Br или I), в другие соединения формулы III. В способе H(i) показано связывание фенолбороновой кислоты с кольцом D с получением соединения 18, а в способе H(ii) показано связывание ацетилена с получением соединения 19. Заместитель X в соединении 17 может быть бромом или иодом. Данные способы иллюстрируются следующими методиками.

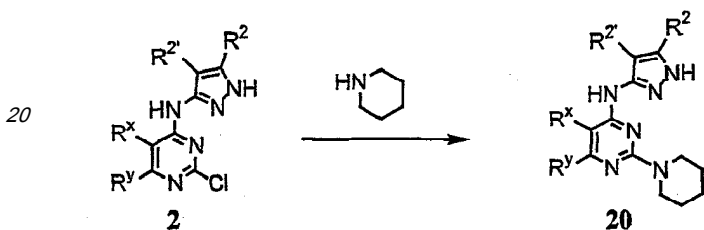
Способ H(i). К смеси [2-(4-бромфенил)хиназолин-4-ил]-(5-метил-2H-пиразол-3-ил)амин (196 мг, 0,51 ммоль) и фенолбороновой кислоты (75 мг, 0,62 ммоль) в смеси ТГФ-вода (1/1, 4 мл) добавляют Na₂CO₃ (219 мг, 2,06 ммоль), трифенилфосфин (9 мг, 1/15 мол.%) и ацетат палладия (1 мг, 1/135 мол.%). Смесь нагревают при 80°C в течение ночи, выпаривают растворитель и остаток очищают флэш-хроматографией (градиент CH₂Cl₂/MeOH) с получением (2-бифенил-4-ил)хиназолин-4-ил]-(5-метил-2H-пиразол-3-

ил)амин в виде желтого твердого вещества (99 мг, 51%): ^1H ЯМР (ДМСО) δ 2,37 (3H, с), 6,82 (1H, с), 7,39-7,57 (4H, м), 7,73-7,87 (6H, м), 8,57 (2H, д), 8,67 (1H, д), 10,42 (1H, с), 12,27 (1H, с); МС 378,2 (M+H) $^+$.

5 Способ H(ii). К смеси [2-(4-бромфенил)хиназолин-4-ил]-(5-метил-2H-пиразол-3-ил)амин (114 мг, 0,3 ммоль) и триметилсилилацетилена (147 мг, 1,5 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавляют CuI (1,1 мг, 1/50 мол.%), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (4,2 мг, 1/50 мол.%) и триэтиламин (121 мг, 0,36 ммоль). Смесь нагревают при 120°C в течение ночи и выпаривают растворитель. Остаток растирают в этилацетате и остаток собирают фильтрованием.

10 К полученному выше осадку, суспендированному в ТГФ (3 мл), добавляют тетрабутиламмонийфторид (1М в ТГФ, 1, 1 экв.). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение двух часов и выпаривают растворитель. Остаток очищают флэш-хроматографией (градиент CH₂Cl₂/MeOH) с получением [2-(4-этинилфенил)хиназолин-4-ил]-(5-метил-2H-пиразол-3-ил)амин (68 мг, 70%): ^1H ЯМР (ДМСО) δ 2,34 (3H, с), 4,36 (1H, с), 6,74 (1H, с), 7,55 (1H, м), 7,65 (2H, д), 7,84 (2H, м), 8,47 (2H, д), 8,65 (1H, д), 10,43 (1H, с), 12,24 (1H, с); МС 326,1 (M+H) $^+$.

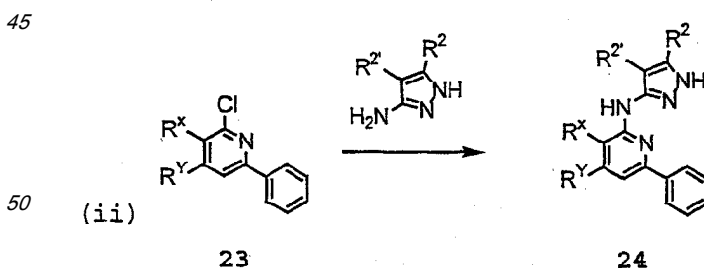
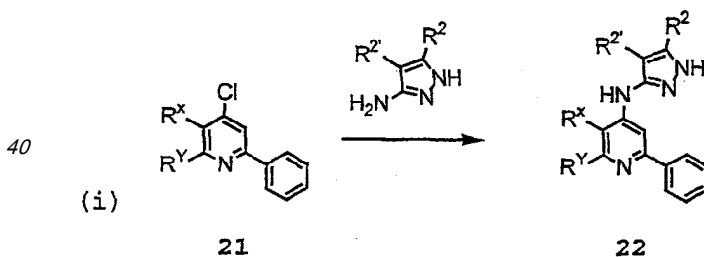
Способ I



25 Данный способ представляет собой общий путь получения предлагаемых соединений, в которых кольцо D является гетероарильным или гетероциклическим кольцом, непосредственно присоединенным к пиримидину в положении 2 через атом азота. Замещение группы 2-хлор с использованием в данном случае, например, пиперидина может быть осуществлено способом, подобным описанному в J. Med. Chem., 38, 2763-2773 (1995) и J. Chem. Soc., 1766-1771 (1948). Данный способ иллюстрируется следующей методикой.

30 К раствору (2-хлорхиназолин-4-ил)-(1H-индазол-3-ил)амин (1 эквивалент, 0,1-0,2 ммоль) в N,N-диметилацетамиде (1 мл) добавляют требуемый амин (3 эквивалента). Полученную смесь выдерживают при 100°C в течение 6 часов и затем очищают путем ВЭЖХ с обращенной фазой.

Способ J



Способ J относится к получению соединений формулы V путем замещения хлора в

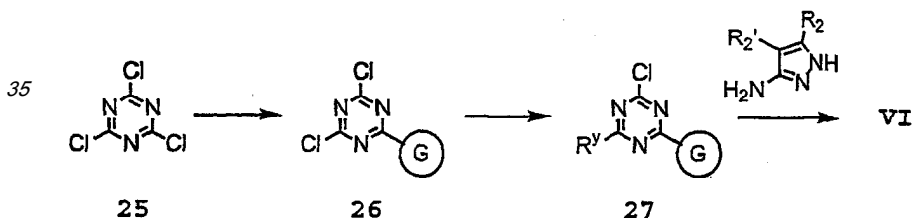
соответственно замещенном пиридинском кольце. Способ J(i) представляет собой путь получения соединений формулы Va (смотри Indian J. Chem. Sect. B, 35, 8, 1996, 871-873). Способ J(ii) представляет собой путь получения соединений формулы Vb (смотри Bioorg. Med. Chem., 6, 12, 1998, 2449-2458). Для удобства хлорпиридина 21 и 23

представлены с фенильным заместителем, соответствующим кольцу D в формуле V. Специалисту в данной области очевидно, что способ J полезен также для получения соединений формулы V, в которых кольцо D представляет собой гетероарил, гетероциклил, карбоциклил или другие арильные кольца. Способ J проиллюстрирован следующими методиками.

Способ J(i). (5-Метил-2H-пиразол-3-ил)-(2-фенилхинолин-4-ил)амин. К 4-хлор-2-фенилхинолину (J. Het. Chem., 20, 1983, 121-128) (0,53 г, 2,21 ммоль) в дифениловом эфире (5 мл) добавляют 3-амино-5-метилпиразол (0,43 г, 4,42 ммоль) и смесь нагревают при 200°C в течение ночи при перемешивании. К охлаждаемой смеси добавляют петролейный эфир (20 мл) и полученный неочищенный осадок отфильтровывают и дополнительно промывают петролейным эфиром. Неочищенное твердое вещество очищают флэш-хроматографией (SiO₂, градиент DCM-MeOH) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества: т.пл. 242-244°C; ¹H ЯМР (DMCO) δ 2,27 (3H, c), 6,02(1H, c), 7,47 (2H, д), 7,53-7,40 (2H, ушир.м), 7,67 (1H, м), 7,92 (1H, м), 8,09 (2H, д), 8,48 (2H, м), 9,20 (1H, c), 12,17 (1H, ушир.с); ИК (твердое вещество) 1584, 1559, 1554, 1483, 1447, 1430, 1389; МС 301,2 (M+H)⁺.

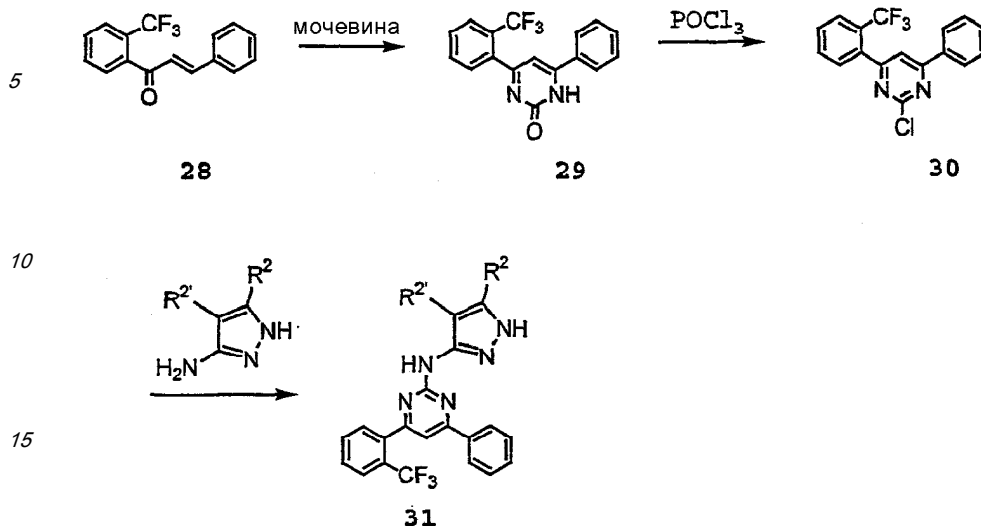
Способ J(ii). (5-Метил-2H-пиразол-3-ил)-(3-фенилизохинолин-1-ил)амин. К 1-хлор-3-фенилизохинолину (J. Het. Chem., 20, 1983, 121-128) (0,33 г, 1,37 ммоль) в сухом ДМФ (5 мл) добавляют 3-амино-5-метилпиразол (0,27 г, 2,74 ммоль) и карбонат калия (0,57 г, 4,13 ммоль) и смесь кипятят с обратным холодильником в течение 6 часов. Смесь охлаждают и большую часть ДМФ выпаривают. Остаток экстрагируют два раза этилацетатом и объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат (MgSO₄), фильтруют и концентрируют. Неочищенный остаток очищают флэш-хроматографией (SiO₂, градиент DCM-MeOH) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла: ¹H ЯМР (MeOD) δ 2,23 (3H, c), 5,61 (1H, c), 7,41 (1H, м), 7,52(2H, м), 7,62(1H, м), 7,81(1H, м), 8,07(1H, д), 8,19(2H, м), 8,29(1H, c), 8,54 (1H, д); МС 301,2 (M+H)⁺.

Способ К



Способ К представляет собой путь получения соединений формулы VI. Универсальным исходным материалом является 2,4,6-трихлор-[1,3,5]триазин 25, в котором представленные хлором заместители могут быть последовательно замещены. Замещение одного из атомов хлора арильным реактивом Гриньяра или арилбороновой кислотой описано в заявке PCT WO 01/25220 и Helv. Chim. Acta, 33, 1365 (1950). Замещение одного из атомов хлора гетероарильным кольцом описано в WO 01/25220; J. Het. Chem., 11 417 (1974); и Tetrahedron 31, 1879 (1975). Данные реакции дают 2,4-дихлор-(6-замещенный)[1,3,5]триазин 26, который является полезным промежуточным соединением для получения соединений формулы VI. В соответствии с другим вариантом промежуточное соединение 26 может быть получено построением триазинового кольца известными способами. Смотри патент США № 2832779 и патент США № 2691020 вместе с J. Am. Chem. Soc., 60, 1656 (1938). В свою очередь, один из атомов хлора соединения 26 может быть замещен так, как описано выше, с получением 2-хлор-(4,6-дизамещенный)[1,3,5]-триазина 27. Обработка соединения 27 подходящим аминопиразолом дает требуемое соединение формулы VI.

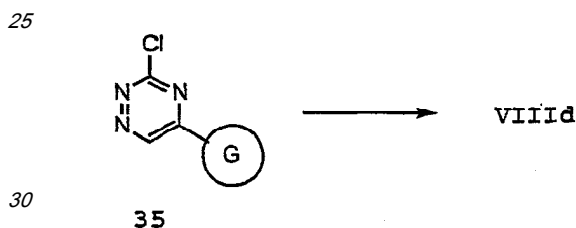
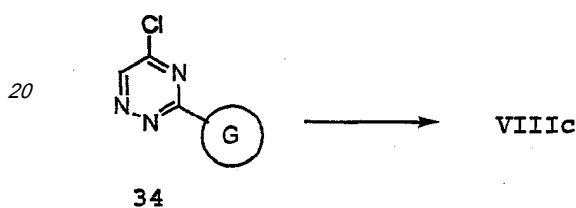
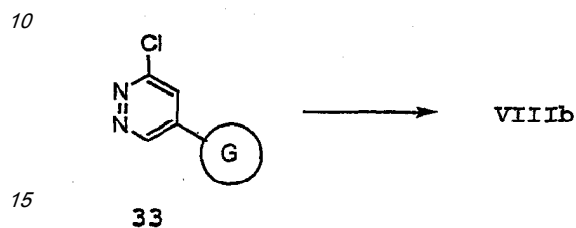
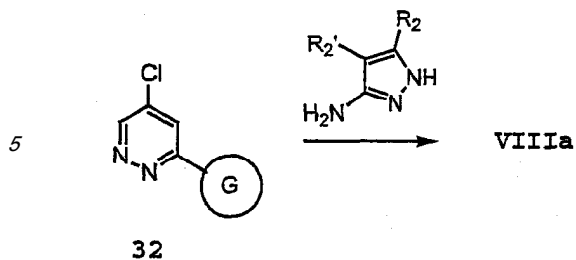
Способ L



Способ L представляет собой путь получения соединений формулы VII. Для иллюстративных целей в качестве исходного материала используют трифторметилхалкон 28, но специалисту в данной области, очевидно, что вместо трифторметилфенильного и фенильного колец соединения 28 могут быть использованы другие кольца. Замещенные халконы могут быть получены известными способами, например так, как описано в *Indian J. Chemistry*, 32B, 449 (1993). Конденсирование халкона с мочевиной дает пиримидинон 29, который может быть обработан с использованием POCl_3 с получением хлорпиримидина 30. Смотри *J. Chem. Eng. Data*, 30(4), 512 (1985) и *Egypt. J. Chem.*, 37(3), 283 (1994). При альтернативном получении соединения 30 одно из арильных колец, присоединенных к пиримидину, вводят путем замещения группы 4-хлор 2,4-дихлор-(6-арил)пиримидина на арилбороновую кислоту с применением палладиевого катализатора, такого как $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$, в присутствии основания, такого как карбонат натрия, как описано в *Bioorg. Med. Lett.*, 9(7), 1057 (1999). Замещение хлора в соединении 30 подходящим аминопиразолом дает соединения по настоящему изобретению, такие как соединения 31. Последняя стадия данного способа проиллюстрирована следующей методикой.

[4-(Метилпиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил]-(5-метил-2Н-пиразол-3-ил)амин. К раствору 2-хлор-4-(4-метилпиперидин-1-ил)пиримидина (полученного по методике, подобной той, которая описана в *Eur. J. Med. Chem.*, 26(7), 729 (1991)) (222 мг, 1,05 ммоль) в BuOH (5 мл) добавляют 3-амино-5-метил-2Н-пиразол (305 мг, 3,15 ммоль) и затем реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение ночи. Выпаривают растворитель и остаток растворяют в смеси этанол/вода (1/3, 4 мл). Добавляют карбонат калия (57 мг, 0,41 ммоль) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. Полученную суспензию фильтруют, промывают водой два раза и эфиром два раза с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (143 мг, 50%): т.пл. 193-195°C; ^1H ЯМР (ДМСО) δ 0,91 (3H, д), 1,04 (2H, м), 1,67 (3H, м), 2,16 (3H, с), 2,83 (2H, т), 4,31 (2H, м), 6,19 (2H, м), 7,87 (1H, д), 8,80 (1H, ушир.с), 11,71 (1H, с); ИК(твердое вещество) 1627, 1579, 1541, 1498, 1417, 1388, 1322, 1246; $\text{MS } 273,3(\text{M}+\text{H})^+$.

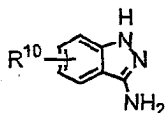
Способ М



Способ М представляет собой пути получения соединений формулы VIII. Общая методика замещения хлора в 4-хлор-6-замещенном-пиридазине 32 подходящим образом замещенным пиразолом с получением соединения VIIIa описана в J. Het. Chem., 20, 1473 (1983). Аналогичные реакции могут быть осуществлены также: (а) с 3-хлор-5-замещенным-пиридазином 33 с получением соединения VIIIb, как описано в J. Med. Chem., 41(3), 311 (1998); (b) с 5-хлор-3-замещенным-[1,2,4]триазином 34 с получением соединения VIIIc как описано в Heterocycles, 26(12), 3259 (1987); и (с) с 3-хлор-5-замещенным-[1,2,4] триазином 35 с получением соединения VIId, как описано в Pol. J. Chem., 57, 7 (1983); Indian J. Chem. Sect. B, 26, 496 (1987); and Agric. Biol. Chem., 54(12), 3367 (1990). Альтернативный способ получения соединений формулы VIIIc описан в Indian J. Chem. Sect. B, 29(5), 435 (1990).

Соединения формулы IX получают способами, по существу аналогичными тем, которые описаны выше для пиразолсодержащих соединений формулы I. Способы А-Ж могут быть использованы для получения триазолсодержащих соединений формулы IX путем замещения аминопиразола аминотриазолом. Конкретными примерами таких способов являются описанные ниже примеры синтеза 415-422. Промежуточное производное аминотриазола может быть получено способами, описанными в J. Org. Chem., USSR, 27 952-957 (1991).

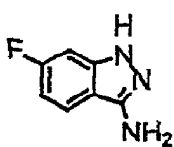
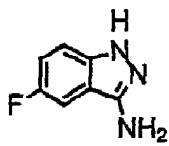
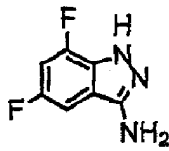
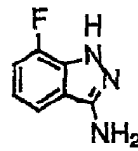
Некоторые синтетические промежуточные соединения, полезные для получения ингибиторов протеинкиназ по настоящему изобретению, являются новыми. Таким образом, еще одним объектом настоящего изобретения является 3-аминоиндазол формулы А:



5

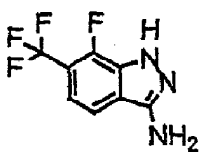
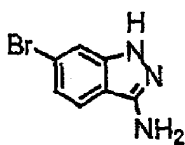
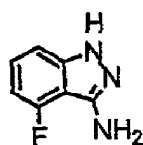
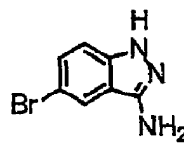
A

где R¹⁰ представляет собой один-три заместителя, каждый из которых независимо выбран из фтора, брома, C₁₋₆ галогеналкила, нитро или 1-пирролила. Примеры таких соединений включают следующие соединения:

**A1****A2****A3****A4**

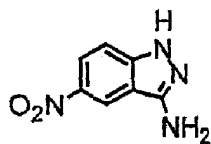
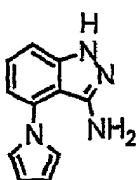
10

15

**A5****A6****A7****A8**

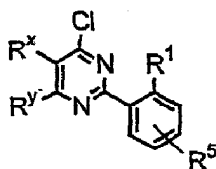
20

25

**A9****A10**

30

Еще одним объектом настоящего изобретения является 4-хлорпиримидин формулы В:

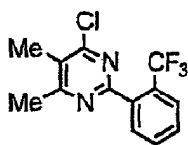
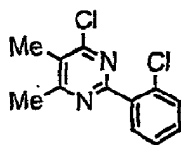
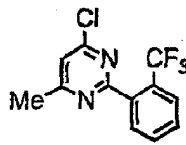


35

B

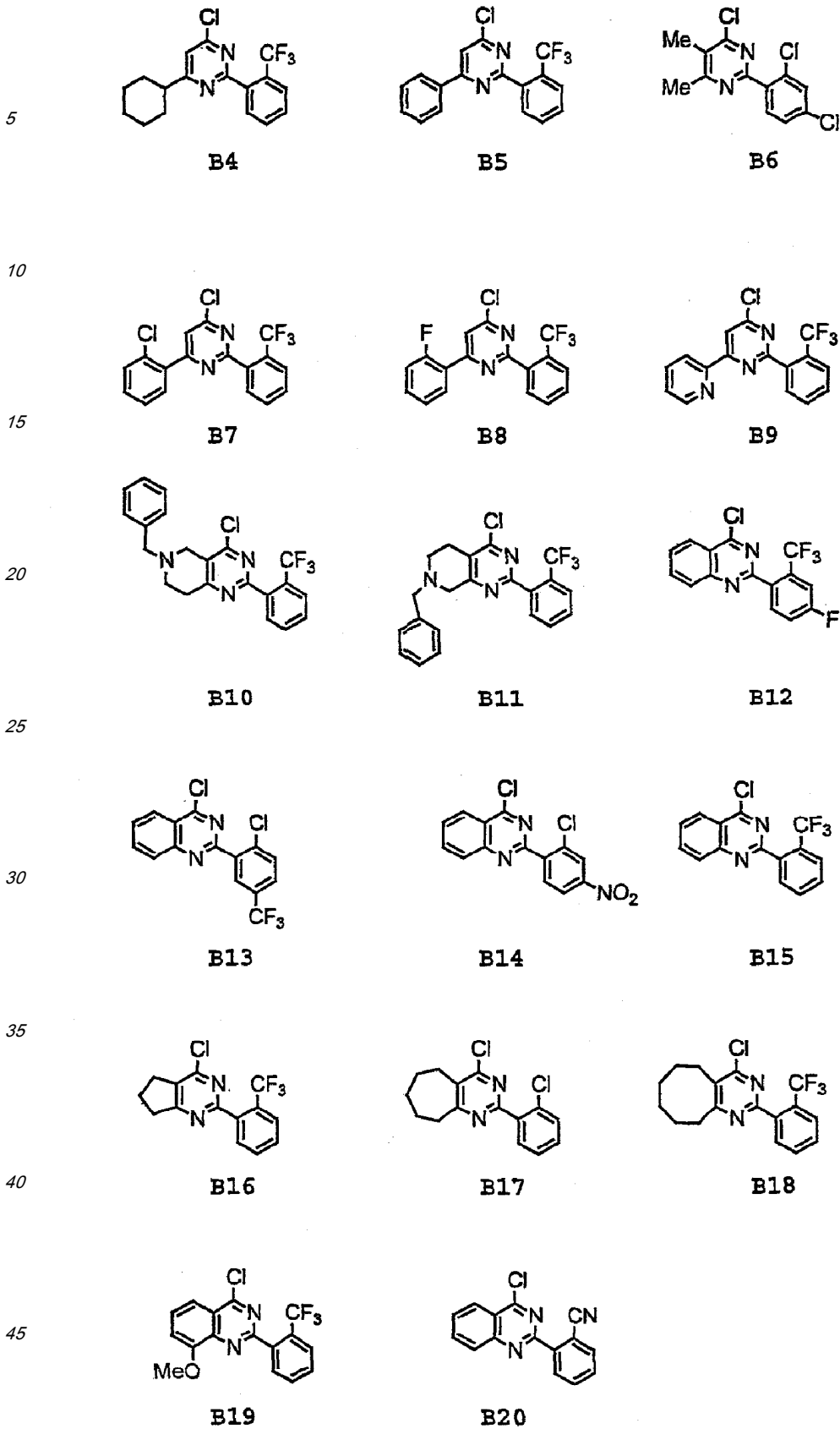
40

где R^x и R^y - такие, как определенные выше, R¹ выбран из H, Cl, F, CF₃, CN или NO₂; и R⁵ представляет собой один-три заместителя, каждый из которых независимо выбран из H, Cl, F, CF₃, NO₂ или CN, при условии что R¹ и R⁵ не представляют собой Cl одновременно. Примеры соединений формулы В показаны ниже:

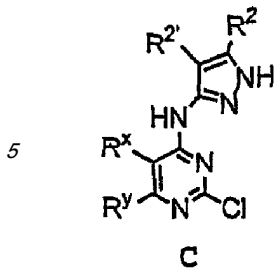
**B1****B2****B3**

45

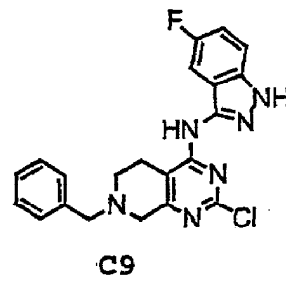
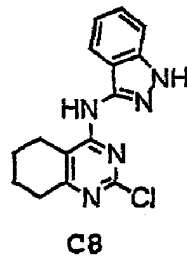
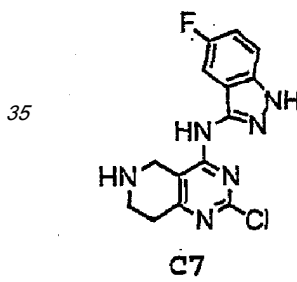
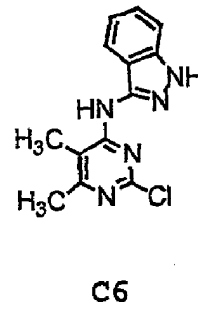
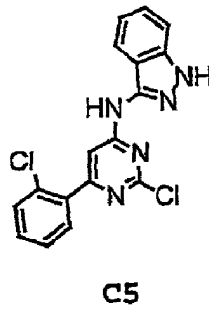
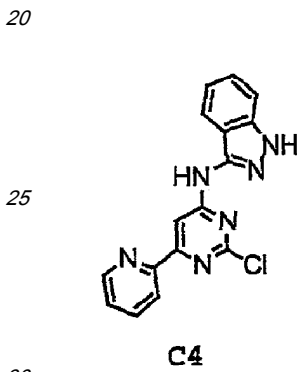
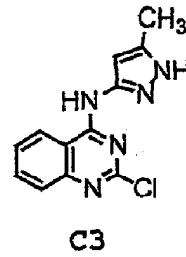
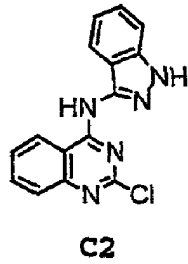
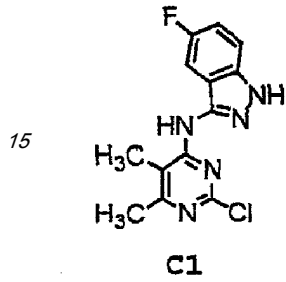
50



50 Еще одним объектом настоящего изобретения является соединение формулы С:



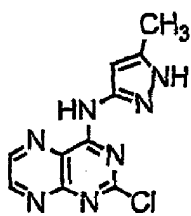
10 где R^x , R^y , R^2 и $R^{2'}$ определены выше. Примеры соединений формулы C показаны ниже:



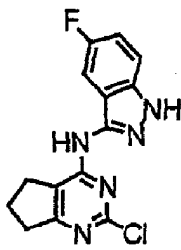
45

50

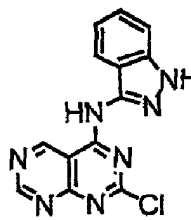
5



C10

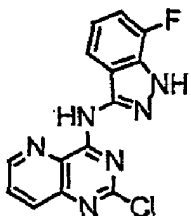


C11

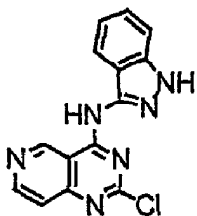


C12

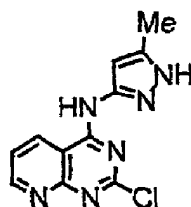
10



C13



C14

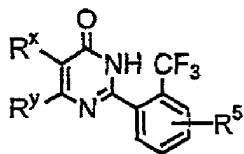


C15

20

Еще одним объектом настоящего изобретения является соединение формулы D:

25

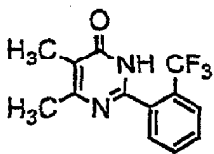


D

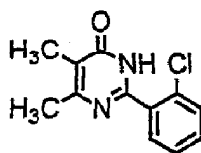
30

где R⁵, R^x и R^y определены выше. Примеры соединений формулы D и других полезных промежуточных производных пиридинона показаны ниже:

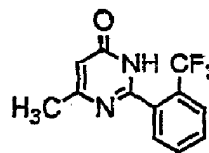
35



D1

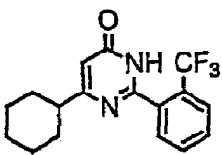


D2

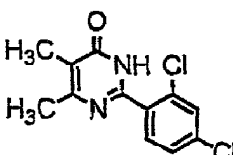


D3

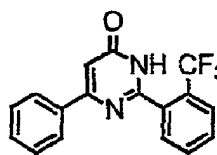
40



D4



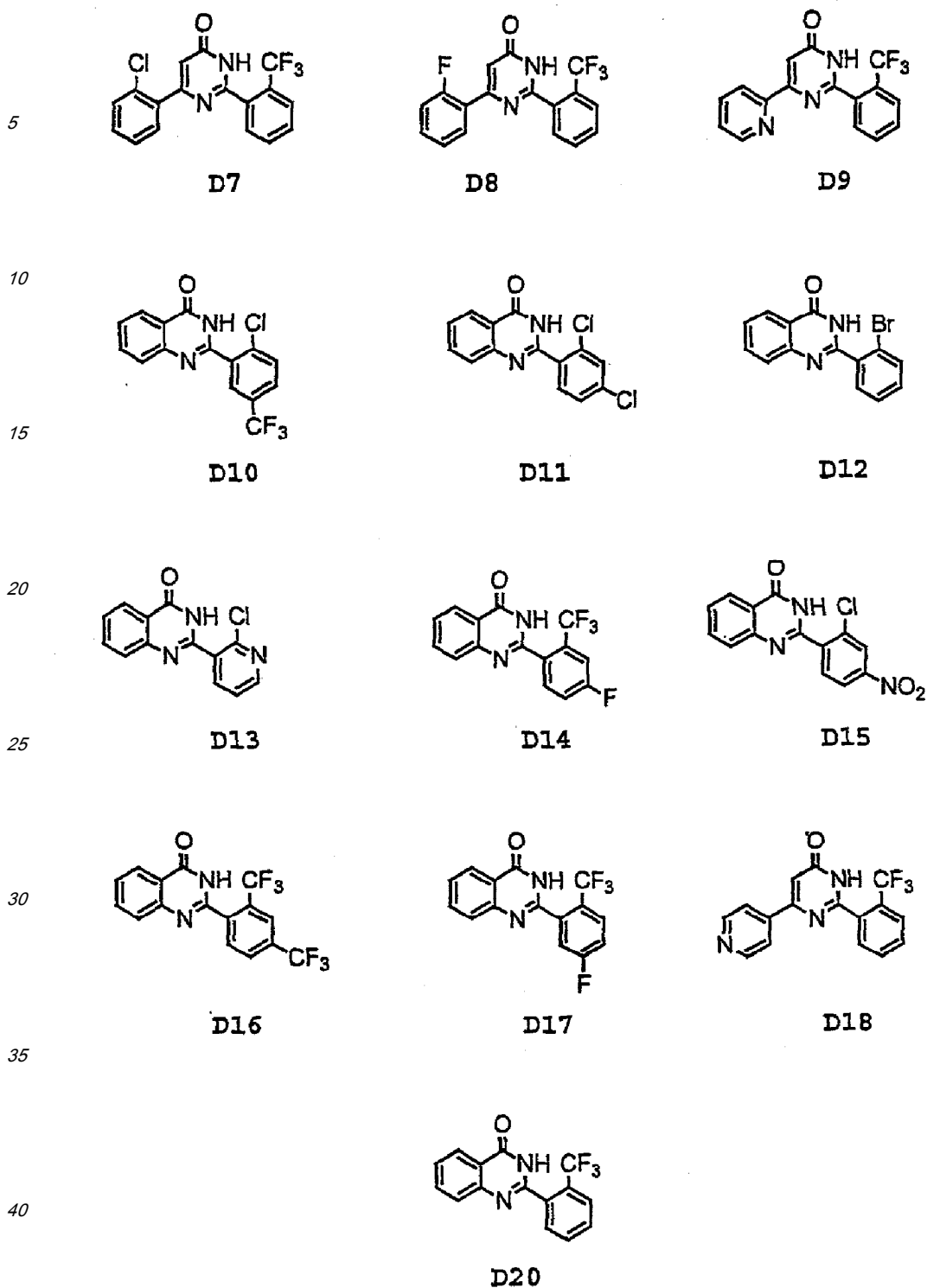
D5



D6

45

50



45 Для более полного понимания настоящего изобретения дано описание следующих ниже примеров. Следует учесть, что данные примеры предназначены лишь для иллюстративных целей и не должны восприниматься как каким-то образом ограничивающие настоящее изобретение.

ПРИМЕРЫ СИНТЕЗА

50 Для анализа конкретных соединений, указанных в описанных ниже примерах синтеза, были использованы следующие методы ВЭЖХ. При использовании в данном описании термин «R_t» относится к времени удерживания для соединения, анализированного с применением конкретного метода ВЭЖХ.

ВЭЖХ-метод А:

Колонка: C18, 3 мкм, 2,1 x 50 мм, «Lighting» ф. Jones Chromatography.

Градиент: от 100% воды (содержащей 1% ацетонитрил, 0,1% TFA) до 100% ацетонитрила (содержащего 0,1% TFA) за 4,0 минуты, выдержка при 100% ацетонитриле в течение 1,4 минуты и возврат к исходным условиям. Общее рабочее время 7,0 минут.

5 Скорость потока: 0,8 мл/мин.

ВЭЖХ-метод В:

Колонка: C18, 5 мкм, 4,6 x 150 мм, «Dynaмах» ф. Rainin.

Градиент: от 100% воды (содержащей 1% ацетонитрил, 0,1% TFA) до 100% ацетонитрила (содержащего 0,1% TFA) за 20 минут, выдержка при 100% ацетонитриле в течение 7,0 минут и возврат к исходным условиям. Общее рабочее время 31,5 минуты.

10 Скорость потока: 1,0 мл/мин.

ВЭЖХ-метод С:

Колонка: Суано, 5 мкм, 4,6 x 150 мм, «Microsorb» ф. Varian.

Градиент: от 99% воды (0,1% TFA), 1% ацетонитрила (содержащего 0,1% TFA) до 50% воды (0,1% TFA), 50% ацетонитрила (содержащего 0,1% TFA) за 20 минут, выдержка в течение 8,0 минут и возврат к исходным условиям. Общее рабочее время 30 минут.

15 Скорость потока: 1,0 мл/мин.

ВЭЖХ-метод D:

Колонка: Waters (YMC) ODS-AQ 2,0 x 50 мм, S5, 120A.

Градиент: от 90% воды (0,2% муравьиная кислота), 10% ацетонитрила (содержащего 0,1% муравьиную кислоту) до 10% воды (0,1% муравьиная кислота), 90% ацетонитрила (содержащего 0,1% муравьиную кислоту) за 5,0 минут, выдержка в течение 0,8 минуты и возврат к исходным условиям. Общее рабочее время 7,0 минут. Скорость потока: 1,0 мл/мин.

20 ВЭЖХ-метод E:

Колонка: 50 x 2,0 мм, Hypersil C18 BDS; 5 мкм.

Градиент: элюирование от 100% воды (0,1% TFA) до 5% воды (0,1% TFA), 95% ацетонитрила (содержащего 0,1% TFA) за 2,1 минуты, возврат к исходным условиям через 2,3 минуты. Скорость потока: 1,0 мл/мин.

30 Пример 1 [2-(2-Хлорфенил)-5,6-диметилпиримидин-4-ил]-(5-метил-2Н-пиразол-3-ил)амин (II-1): ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,4 (с, ушир., 1H), 7,74 (м, 2H), 7,68 (м, 1H), 7,60 (м, 1H), 6,39 (с, 1H), 2,52 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,22 (с, 3H); МС 314,1 (М+Н).

35 Пример 2 [2-(2-Хлорфенил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-циклогептапиримидин-4-ил]-(1Н-индазол-3-ил)амин (II-2): Соединение получено с выходом 30%. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,72 (м, 4H), 1,91 (м, 2H), 3,02 (м, 4H), 7,05 (т, 1H), 7,33 (т, 1H), 7,39 (м, 1H), 7,47 (д, 1H), 7,55 (м, 3H), 7,59 (д, 1H), 10,4 (м, 1H), 13,11 (ушир.с, 1H); EI-МС 390,2 (М+Н); ВЭЖХ-метод А, R_t 2,99 мин.

40 Пример 3 [5-Фтор-1Н-индазол-3-ил]-[2-(2-трифторметилфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо [3,4-d]пиримидин-4-ил]амин (II-3): Соединение II-18 (90 мг, 0,17 ммоль) обрабатывали равной массой Pd/C (10%) в 4,4% муравьиной кислоте в MeOH при комнатной температуре в течение 14 часов. Смесь фильтровали через целит, фильтрат выпаривали и неочищенный продукт очищали путем ВЭЖХ с получением 18 мг (24%) требуемого продукта в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,9 (с, 1H), 9,51 (с, 1H), 9,26 (с, 2H), 7,72 (д, 1H), 7,63 (т, 1H), 7,58 (т, 1H), 7,49 (м, 2H), 7,21 (тд, 1H), 7,15 (дд, 1H), 4,24 (с, 2H), 3,56 (м, 2H), 2,95 (м, 2H) м.д., МС (ES+): m/e=429,22 (М+Н); ВЭЖХ-метод А, R_t 2,88 мин.

45 Пример 4 [2-(2-Хлорфенил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-циклогептапиримидин-4-ил]-(7-фтор-1Н-индазол-3-ил)амин (II-4): Соединение получено с выходом 52% в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,72 (м, 4H), 1,92 (м, 2H), 3,00 (м, 4H), 7, 02 (тд, 1H), 7,20 (дд, 1H), 7,40 (м, 1H), 7,42 (д, 1H), 7,52 (м, 3H), 10,5 (м, 1H), 13,50 (ушир.с, 1H); EI-МС 408,2 (М+Н); ВЭЖХ-метод А, R_t 3,00 мин.

50 Пример 5 [2-(2-Хлорфенил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-циклогептапиримидин-4-ил]-(5-фтор-1Н-индазол-3-ил)амин (II-5): Получено с выходом 51%. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,71

(м, 4Н), 1,91 (м, 2Н), 3,01 (м, 4Н), 7,24 (тд, 1Н), 7,41 (м, 2Н), 7,54 (м, 4Н), 10,5 (м, 1Н), 13,1 (ушир.с, 1Н); EI-МС 408,2 (М+Н); ВЭЖХ-метод А, R_t 3,05 мин.

Пример 6 [2-(2-Хлорфенил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-циклогептапиримидин-4-ил]-(5,7-дифтор-1Н-индазол-3-ил)амин (II-6): Получено способом С с выходом 72%. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,72 (м, 4Н), 1,91 (м, 2Н), 3,01 (м, 4Н), 7,31 (м, 2Н), 7,41 (м, 1Н), 7,54 (м, 3Н), 10,5 (м, 1Н), 13,6 (ушир.с, 1Н); EI-МС 426,2 (М+Н); ВЭЖХ-метод А, R_t 3,21 мин.

Пример 7 (7-Фтор-1Н-индазол-3-ил)-[2-(2-трифторметилфенил)-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-4-ил]амин (II-7): Получено с выходом 62%. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,5 (с, ушир., 1Н), 10,1 (с, ушир., 1Н), 7,75 (м, 4Н), 7,33 (д, 1Н), 7,17 (дд, 1Н), 7,00 (тд, 1Н), 2,80 (м, 2Н), 2,71 (м, 2Н), 1,89 (ушир.4Н) м.д.; ЖХ-МС (ES+) 428,44 (М+Н). (ES-) 426,43 (М-Н); ВЭЖХ-метод А, R_t 3,02 мин.

Пример 8 (5-Фтор-1Н-индазол-3-ил)-[2-(2-трифторметилфенил)-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-4-ил]амин (II-8): Получено с выходом 53%. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,1 (с, 1Н), 10,2 (с, ушир., 1Н), 7,75 (м, 4Н), 7,50 (дд, 1Н), 7,27 (дд, 1Н), 7,21 (тд, 1Н), 2,80 (м, 2Н), 2,72 (м, 2Н), 1,88 (м, 4Н) м.д.; МС (ES+) 428,43 (М+Н). (ES-) 426,43 (М-Н); ВЭЖХ-метод А, R_t 3,01 мин.

Пример 9 (5,7-Дифтор-1Н-индазол-3-ил)-[2-(2-трифторметилфенил)-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-4-ил]амин (II-9): Получено с выходом 37%. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,7 (с, 1Н), 10,2 (с, ушир., 1Н), 7,80 (д, 1Н), 7,76 (т, 1Н), 7,69 (м, 2Н), 7,31 (т, 1Н), 7,18 (д, 1Н), 2,81 (т, ушир., 2Н), 2,72 (т, ушир., 2Н), 1,90 (м, 4Н) м.д.; МС (ES+) 446,42 (М+Н). (ES-) 444,37 (М-Н); ВЭЖХ-метод А, R_t 3,09 мин.

Пример 10 (5-Трифторметил-1Н-индазол-3-ил)-[2-(2-трифторметилфенил)-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-4-ил]амин (II-10): Получено способом С в этаноле с выходом 35%. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,2 (с, 1Н), 10,1 (с, ушир., 1Н), 8,01 (с, 1Н), 7,76 (д, 1Н), 7,66 (м, 4Н), 7,57 (д, 1Н), 2,79 (м, 2Н), 2,73 (м, 2Н), 1,89 (м, 4Н) м.д., МС (ES+) 478,45 (М+Н). (ES-) 476,42 (М-Н); ВЭЖХ-метод А, R_t 3,21 мин.

Пример 11 (5,7-Дифтор-1Н-индазол-3-ил)-[2-(2-трифторметилфенил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-циклогептапиримидин-4-ил]амин (II-11): Получено с выходом 60%. Белое твердое вещество. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,72 (м, 4Н), 1,91 (м, 2Н), 3,01 (м, 4Н), 7,15 (дд, 1Н), 7,30 (тд, 1Н), 7,66 (м, 2Н), 7,72 (т, 1Н), 7,78 (д, 1Н), 10,2 (м, 1Н), 13,5 (ушир.с, 1Н); EI-МС 460,2 (М+Н); ВЭЖХ-метод А, R_t 3,13 мин.

Пример 12 (6-Бензил-2-(2-трифторметилфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-(5-фтор-1Н-индазол-3-ил)амин (II-12): Получено с выходом 49%. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,8 (с, 1Н), 9,11 (с, 1Н), 7,68 (д, 1Н), 7,58 (т, 1Н), 7,53 (т, 1Н), 7,44 (м, 4Н), 7,37 (т, 2Н), 7,29 (т, 1Н), 7,19 (м, 2Н), 3,78 (с, 2Н), 3,61 (с, 2Н), 2,81 (с, ушир.4Н) м.д.; ЖХ-МС (ES+) 519,24 (М+Н); ВЭЖХ-метод А, R_t 3,11 мин.

Пример 13 (1Н-Индазол-3-ил)-[2-(2-трифторметилфенил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-циклогептапиримидин-4-ил]амин (II-13): Получено с выходом 40%. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,70 (м, 4Н), 1,90 (м, 2Н), 3,00 (м, 4Н), 7,01 (т, 1Н), 7,30 (тд, 1Н), 7,44 (д, 1Н), 7,49 (д, 1Н), 7,68 (м, 3Н), 7,77 (д, 1Н), 10,01 (м, 1Н), 12,83 (с, 1Н); EI-МС 424,2 (М+Н); ВЭЖХ-метод А, R_t 3,17 мин.

Пример 14 (7-Фтор-1Н-индазол-3-ил)-[2-(2-трифторметилфенил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-циклогептапиримидин-4-ил]амин (II-14): Получено с выходом 78%. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,71 (м, 4Н), 1,91 (м, 2Н), 3,00 (м, 4Н), 6,38 (тд, 1Н), 7,16 (дд, 1Н), 7,31 (д, 1Н), 7,68 (м, 3Н), 7,77 (д, 1Н), 10,25 (м, 1Н), 13,40 (ушир.с, 1Н); EI-МС 442,2 (М+Н); ВЭЖХ-метод А, R_t 3,12 мин.

Пример 15 (5-Фтор-1Н-индазол-3-ил)-[2-(2-трифторметилфенил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-циклогептапиримидин-4-ил]амин (II-15): Получено с выходом 63%. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,71 (м, 4Н), 1,91 (м, 2Н), 3,00 (м, 4Н), 7,20 (тд, 1Н), 7,25 (дд, 1Н), 7,49 (дд, 1Н), 7,69 (ушир.т, 2Н), 7,74 (м, 1Н), 7,79 (д, 1Н), 10,35 (м, 1Н), 13,00 (ушир.с, 1Н); EI-МС 442,2 (М+Н); ВЭЖХ-метод А, R_t 3,21 мин.

Пример 16 (7-Фтор-1Н-индазол-3-ил)-[2-(2-трифторметилфенил)-5,6,7,8-

тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил]амин (II-16): Раствор соединения (II-12) (45 мг, 0,087 ммоль) в метаноле (4,4% HCOOH) обрабатывали равной массой Pd/C (10%) при комнатной температуре в течение 14 часов. Смесь фильтровали через целит, фильтрат выпаривали и неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением 15 мг

5 (41%) требуемого продукта в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,9 (с, 1H), 9,52 (с, 1H), 9,32 (с, 2H, TFA-OH), 7,72 (д, 1H), 7,59 (м, 2H), 7,49 (м, 2H), 7,21 (м, 1H), 7,15 (м, 1H), 4,31 (с, 2H), 3,55 (с, 2H), 3,00 (м, 2H) м.д.; ЖХ-МС (ES+) 429,20 (M+H); ВЭЖХ-метод А, R_t 2,79 мин.

10 Пример 17(1H-Индазол-3-ил)-[2-(2-трифторметилфенил)-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-4-ил]амин (II-17): Получено с выходом 58%. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,0 (с, 1H), 10,3 (с, ушир., 1H), 7,74 (м, 4H), 7,51 (д, 1H), 7,47 (д, 1H), 7,32 (т, 1H), 7,03 (т, 1H), 2,82 (м, 2H), 2,73 (м, 2H), 1,90 (м, 4H) м.д., ЖХ-МС (ES+) 410,21 (M+H); ВЭЖХ-метод А, R_t 2,99 мин.

15 Пример 18(7-Бензил-2-(2-трифторметилфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-(5-фтор-1H-индазол-3-ил)амин (II-18): Получено из соединения В11 с выходом 92%. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,9 (с, 1H), 10,5 (с, ушир., 1H), 9,58 (с, 1H, TFA-OH), 7,71 (д, 1H), 7,52 (м, 9H), 7,19 (м, 2H), 4,57 (с, 2H), 4,20 (м, 2H), 3,70 (м, 2H), 3,00 (м, 2H) м.д.; ЖХ-МС (ES+) 519,23 (M+H); ВЭЖХ-метод А, R_t 3,23 мин.

20 Пример 19(1H-Индазол-3-ил)-[6-метил-2-(2-трифторметилфенил)пиримидин-4-ил]амин (II-19): Получено с выходом 42%. Температура плавления 235-237°C. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 2,44 (3H, с), 7,09 (1H, J=7,5 Гц, т), 7,40 (1H, J=7,1 Гц, т), 7,49 (1H, J=8,3 Гц, д), 7,70 (3H, м), 7,79 (1H, J=7,3 Гц, т), 7,87 (1H, J=8,3 Гц, д), 8,03 (1H, J=7,7 Гц, д), 10,3 (1H, с), 12,6 (1H, с) м.д., ВЭЖХ-метод А, R_t 2,958 мин; МС (FIA) 370,2 (M+H) $^+$.

25 Пример 20(1H-Индазол-3-ил)-[6-фенил-2-(2-трифторметилфенил)пиримидин-4-ил]амин (II-20): Получено с выходом 32%. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 6,94 (1H, J=7,4 Гц, т), 7,24 (1H, J=7,4 Гц, т), 7,33 (1H, J=8,4 Гц, д), 7,42 (3H, м), 7,57 (1H, J=7,3 Гц, т), 7,68 (2H, м), 7,75 (1H, J=7,9 Гц, д), 7,93 (3H, м), 8,18 (1H, ушир.с), 10,45 (1H, ушир.с), 12,5 (1H, ушир.с) м.д.; ВЭЖХ-метод А, R_t 4,0 мин. МС (FIA) 432,2 (M+H) $^+$.

30 Пример 21(1H-Индазол-3-ил)-[6-(пиридин-4-ил)-2-(2-трифторметилфенил)пиримидин-4-ил]амин (II-21): Получено с выходом 12%. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 7,16 (1H, J=7,4 Гц, т), 7,46 (1H, J=7,6 Гц, т), 7,56 (1H, J=8,3 Гц, д), 7,80 (1H, J=7,2 Гц, т), 7,90 (2H, м), 7,97 (1H, J=7,8 Гц, д), 8,09 (1H, ушир.), 8,22 (2H, J=4,9 Гц, д), 8,45 (1H, ушир.с), 8,93 (2H, J=4,8 Гц, д), 10,9 (1H, ушир.с), 12,8 (1H, ушир.с) м.д.; ВЭЖХ-метод А, R_t 3,307 мин. МС (FIA) 433,2 (M+H) $^+$.

35 Пример 22(1H-Индазол-3-ил)-[6-(пиридин-2-ил)-2-(2-трифторметилфенил)пиримидин-4-ил]амин (II-22): Получено с выходом 42%. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 7,07 (1H, J=7,4 Гц, т), 7,36 (1H, J=7,4 Гц, т), 7,46 (1H, J=7,4 Гц, д), 7,53 (1H, J=5,0 Гц, т), 7,70 (1H, J=7,4 Гц, т), 7,79 (1H, J=7,1 Гц, т), 7,83 (1H, J=7,4 Гц, д), 7,88 (1H, J=7,8 Гц, д), 7,97 (1H, J=7,7 Гц, т), 8,02 (1H, J=5,5 Гц, ушир.д), 8,36 (1H, J=7,8 Гц, д), 8,75 (2H, J=4,1 Гц, д), 10,5 (1H, ушир.с), 12,7 (1H, ушир.с) м.д.; ВЭЖХ-метод А, R_t 3,677 мин; МС (FIA) 433,2 (M+H) $^+$.

40 Пример 23[6-(2-Хлорфенил)-2-(2-трифторметилфенил)пиримидин-4-ил]-(1H-индазол-3-ил)амин (II-23): Получено с выходом 44%. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 7,08 (1H, J=7,5 Гц, т), 7,37 (1H, J=7,5 Гц, т), 7,45 (1H, J=8,4 Гц, д), 7,51 (2H, м), 7,61 (1H, J=7,4, 1,9 Гц, дд), 7,69 (2H, м), 7,79 (2H, J=4,0 Гц, д), 7,86 (3H, J=7,8 Гц, д), 8,04 (2H, J=6,2 Гц, ушир.д), 10,7 (1H, ушир.с), 12,6 (1H, ушир.с) м.д.; ВЭЖХ-метод А, R_t 3,552 мин; МС (FIA), 466,2 (M+H) $^+$.

45 Пример 24[5,6-Диметил-2-(2-трифторметилфенил)пиримидин-4-ил]-(1H-индазол-3-ил)амин (II-24): Получено с выходом 35%; т.пл. 183-186°C. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 2,14 (3H, с), 2,27 (3H, с), 6,85 (1H, J=7,5 Гц, т), 7,15 (1H, J=7,6 Гц, т), 7,32 (3H, м), 7,38 (1H, J=7,5 Гц, т), 7,42 (1H, J=7,4 Гц, т), 7,53 (1H, J=7,6 Гц, д), 8,88 (1H, с), 12,5 (1H, с) м.д.; ВЭЖХ-метод А, R_t 2,889 мин; МС (FIA) 384,2 (M+H) $^+$.

Пример 25 [5,6-Диметил-2-(2-трифторметилфенил)пиримидин-4-ил]-(5-фтор-1Н-индазол-3-ил)амин (II-25): Получено с выходом 44%. Температура плавления 160-163°C. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 2,27 (3Н, с), 2,40 (3Н, с), 7,15 (2Н, м), 7,44 (2Н, м), 7,52 {1Н, J=7,4 Гц, τ), 7,57 (1Н, J=7,4 Гц, τ), 7,67 (1Н, J=7,8 Гц, д), 9,03 (1Н, с), 12,75 (1Н, с) м.д.; ВЭЖХ-метод А, R_t 2,790 мин; МС (FIA) 402,2 (М+Н)⁺.

Пример 26 [2-(2-Хлорфенил)-5,6-диметилпиримидин-4-ил]-(1Н-индазол-3-ил)амин (II-26): Получено с выходом 30%. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 2,14 (3Н, с), 2,33 (3Н, с), 6,84 (1Н, J=7,4 Гц, τ), 7,13 (1Н, J=7,4 Гц, τ), 7,19 (1Н, J=6,9 Гц, ушир.τ), 7,27 (1Н, J=7,4 Гц, д), 7,32 (3Н, ушир.м), 7,37 (1Н, J=7,1 Гц, д), 10,0 (1Н, ушир.), 12,8 (1Н, ушир.с) м.д.; 8 2,919 мин; МС (FIA) 350,1 (М+Н)⁺.

Пример 27 [5,6-Диметил-2-(2-трифторметилфенил)пиримидин-4-ил]-(7-фтор-1Н-индазол-3-ил)амин (II-27): Получено с выходом 92%. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 2,33 (3Н, с), 2,50 (3Н, s), 6,91 (1Н, м), 7,15 (1Н, м), 7,30 (1Н, J=8,1 Гц, д), 7,65 (3Н, м), 7,76 (1Н, J=7,5 Гц, д), 10,0 (1Н, с), 13,4 (1Н, с) м.д.; ВЭЖХ-метод А, R_t 3,053 мин; МС (FIA) 402,2 (М+Н)⁺.

Пример 28 (5,7-Дифтор-1Н-индазол-3-ил)-[5,6-диметил-2-(2-трифторметилфенил)пиримидин-4-ил]амин (II-28): Получено с выходом 50%. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 2,42 (3Н, с), 2,63 (3Н, с), 7,22 (1Н, J=7,6 Гц, д), 7,38 (1Н, J=9,3, 1,7 Гц, дт), 7,71 (1Н, м), 7,75 (1Н, J=7,0 Гц, д), 7,79 (1Н, J=6,7 Гц, д), 7,86 (1Н, J=8,0 Гц, д), 10,0 (1Н, с), 13,2 (1Н, s) м.д.; ВЭЖХ-метод А, R_t 3,111 мин; МС (FIA) 420,2 (М+Н)⁺.

Пример 29 [2-(2-Хлорфенил)-5,6-диметилпиримидин-4-ил]-(5,7-дифтор-1Н-индазол-3-ил)амин (II-29): Получено с выходом 58%. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 2,47 (3Н, с), 2,66 (3Н, с), 7,44 (2Н, м), 7,53 (1Н, м), 7,64 (3Н, м), 10,4 (1Н, ушир.), 13,8 (1Н, ушир.с) м.д.; ВЭЖХ-Метод А, R_t 2,921 мин; МС (FIA) 386,1 (М+Н)⁺.

Пример 30 [2-(2-Хлорфенил)-5,6-диметилпиримидин-4-ил]-(7-фтор-1Н-индазол-3-ил)амин (II-30): Получено с выходом 70%. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 2,35 (3Н, с), 2,51 (3Н, с), 7,03 (1Н, J=7,8, 4,4 Гц, дт), 1,22 (1Н, м), 7,33 (1Н, J=7,4 Гц, τ), 7,42 (1Н, м), 9,19 (1Н, с), 13,3 (1Н, с) м.д.; ВЭЖХ-метод А, R_t 2,859 мин; МС, (FIA) 368,2.

Пример 31 [2-(2-Хлорфенил)-5,6-диметилпиримидин-4-ил]-(5-фтор-1Н-индазол-3-ил)амин (II-31): Получено с выходом 86%. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 2,49 (3Н, с), 2,68 (3Н, с), 7,38 (1Н, J=9,0 Гц, τ), 7,54 (2Н, м), 7,67 (4Н, м), 10,5 (1Н, ушир.), 13,2 (1Н, ушир.с) м.д.; ВЭЖХ-метод А, R_t 2,850 мин; МС (FIA) 368,1 (М+Н)⁺.

Пример 32 [2-(2,4-Дихлорфенил)-5,6-диметилпиримидин-4-ил]-(1Н-индазол-3-ил)амин (II-32): Получено с выходом 52%. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 2,46 (3Н, с), 2,64 (3Н, с), 7,16 (1Н, J=7,5 Гц, τ), 7,46 (1Н, J=7,6 Гц, τ), 7,61 (2Н, м), 7,68 (2Н, J=8,2 Гц, д), 7,82 (1Н, м), 10,2 (1Н, ушир.), 13,0 (1Н, ушир.с) м.д.; ВЭЖХ-метод А, R_t 2,983, мин; МС (FIA) 384,1 (М+Н).

Пример 33 (5-Метил-2Н-пиразол-3-ил)-[2-(2-метилфенил)-хиназолин-4-ил]амин (II-33): ¹Н ЯМР (ДМСО) δ 1,21 (3Н,с), 2,25 (3Н, с), 6,53 (1Н, с), 7,38 (4Н, м), 7,62 (1Н, д), 7,73 (1Н, д), 7,81 (1Н, д), 7,89 (1Н, τ), 8,70 (1Н, с), 12,20 (1Н, с); МС 316,3 (М+Н)⁺.

Пример 34 [2-(2,4-Дифторфенил)хиназолин-4-ил]-(5-метил-2Н-пиразол-3-ил)амин (II-34): ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,4 (ушир.с, 1Н), 10,8 (ушир.с, 1Н), 8,58 (д, 1Н), 7,97 (м, 1Н), 8,36 (м, 1Н), 7,85 (м, 1Н), 7,60 (м, 1Н), 6,62 (с, 1Н), 2,30 (с, 3Н); МС 338,07 (М+Н).

Пример 35 [2-(2,5-Диметоксифенил)хиназолин-4-ил]-(5-метил-2Н-пиразол-3-ил)амин (II-35): ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,5 (ушир.с, 1Н), 8,68 (ушир., 1Н), 7,92 (τ, J=7,5 Гц, 1Н), 7,86 (д, J=8,2, Гц, 1Н), 7,65 (τ, J=7,5, Гц, 1Н), 7,45 (с, 1Н), 7,14 (м, 2Н), 6,51 (с, 1Н), 3,79 (с, 3Н), 3,67 (с, 3Н), 2,14 (с, 3Н); МС 362,2 (М+Н).

Пример 36 [2-(2-Хлорфенил)хиназолин-4-ил]-(5-метил-2Н-пиразол-3-ил)амин (II-36): ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,8 (ушир., 1Н), 8,80 (д, J=8,3 Гц, 1Н), 8,00 (τ, J=7,6 Гц, 1Н), 7,82 (д, J=8,3 Гц, 1Н), 7,78 (м, 2Н), 7,67 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 7,61 (τ, J=7,0 Гц, 1Н), 7,55 (τ, J=7,4 Гц, 1Н), 6,56 (с, 1Н), 2,18 (с, 3Н); МС 336,1 (М+Н).

Пример 37 [2-(2-Метоксифенил)хиназолин-4-ил]-(5-метил-2Н-пиразол-3-ил)амин (II-37): ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,78 (с, ушир., 1Н), 8,00 (т, $J=7,4$ Гц, 1Н), 7,90 (м, 2Н), 7,74 (т, $J=7,5$ Гц, 1Н), 7,63 (т, $J=7,3$ Гц, 1Н), 7,30 (д, $J=8,4$ Гц, 1Н), 7,18 (т, $J=7,5$ Гц, 1Н), 6,58 (с, ушир., 1Н), 3,90 (с, 3Н), 2,21 (с, 3Н); МС 332,1 (М+Н).

5 Пример 38 [2-(2,6-Диметилфенил)хиназолин-4-ил]-(5-метил-2Н-пиразол-3-ил)амин (II-38): ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,2 (с, ушир. 2Н), 8,88 (д, $J=7,7$ Гц, 1Н), 8,05 (т, $J=7,7$ Гц, 1Н), 7,80 (м, 2Н), 7,37 (т, $J=7,6$ Гц, 1Н), 7,21 (д, $J=7,7$ Гц, 2Н), 6,36 (с, 1Н), 2,16 (с, 3Н), 2,15 (с, 6Н); МС 330,1 (М+Н).

10 Пример 39 [2-(2-Ацетилфенил)хиназолин-4-ил]-(5-метил-2Н-пиразол-3-ил)амин (II-39): ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,35 (с, ушир., 1Н), 8,93 (д, $J=8,4$ Гц, 1Н), 8,37 (д, $J=8,6$ Гц, 1Н), 8,20 (д, $J=7,6$ Гц, 1Н), 8,11 (т, $J=8,0$ Гц, 2Н), 7,89 (м, 2Н), 7,77 (м, 2Н), 6,93 (с, 1Н), 2,33 (с, 3Н), 2,04 (с, 3Н), МС 344,1 (М+Н).

15 Пример 40 [2-(2,3-Диметилфенил)хиназолин-4-ил]-(5-метил-2Н-пиразол-3-ил)амин (II-40): ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,6 (с, ушир., 1Н), 12,1 (с, ушир., 1Н), 8,91 (д, $J=7,7$ Гц, 1Н), 8,14 (т, $J=7,2$ Гц, 1Н), 7,95 (д, $J=8,4$ Гц, 1Н), 7,89 (т, $J=7,7$ Гц, 1Н), 7,58 (д, $J=7,6$ Гц, 1Н), 7,53 (д, $J=7,0$ Гц, 1Н), 7,42 (т, $J=7,6$ Гц, 1Н), 6,60 (с, 1Н), 2,43 (с, 3Н), 2,35 (с, 3Н), 2,32 (с, 3Н); МС 330,1 (М+Н).

20 Пример 41 (5-Метил-2Н-пиразол-3-ил)-[2-(2-трифторметилфенил)хиназолин-4-ил]амин (II-41): ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,3 (с, 1Н), 10,5 (с, 1Н), 8,77 (д, $J=8,2$ Гц, 1Н), 7,92 (м, 2Н), 7,85 (м, 3Н), 7,56 (т, $J=8,1$ Гц, 1Н), 7,67 (т, $J=7,4$ Гц, 1Н), 6,63 (с, 1Н), 2,27 (с, 3Н); МС 370,1 (М+Н).

25 Пример 42 [2-(2-Этилфенил)хиназолин-4-ил]-(5-метил-2Н-пиразол-3-ил)амин (II-42): ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,80 (м, 1Н), 8,02 (с, ушир., 1Н), 7,82 (д, $J=8,4$ Гц, 1Н), 7,77 (м, 1Н), 7,62 (д, $J=7,6$ Гц, 1Н), 7,54 (м, 1Н), 7,41 (м, 2Н), 6,40 (с, 1Н), 2,75 (кв, $J=7,1$ Гц, 2Н), 2,17 (с, 3Н), 0,99 (т, $J=7,5$ Гц, 3Н); МС 330,1 (М+Н).

Пример 43 (2-Бифенил-2-ил)хиназолин-4-ил]-(5-метил-2Н-пиразол-3-ил)амин (II-43): ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,76 (д, $J=7,6$ Гц, 1Н), 8,04 (м, 1Н), 7,75 (м, 6Н), 7,30 (м, 5Н), 5,34 (с, 1Н), 2,14 (с, 3Н); МС 378,2 (М+Н).

30 Пример 44 [2-(2-Гидроксифенил)хиназолин-4-ил]-(5-метил-2Н-пиразол-3-ил)амин (II-44): ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,9 (с, ушир., 1Н), 8,62 (д, $J=8,2$ Гц, 1Н), 8,28 (д, $J=7,9$ Гц, 1Н), 7,87 (м, 2Н), 7,60 (т, $J=7,9$ Гц, 1Н), 7,37 (т, $J=7,8$ Гц, 1Н), 6,92 (м, 2Н), 6,45 (с, 1Н), 2,27 (с, 3Н); МС 318,1 (М+Н).

35 Пример 45 [2-(2-Этоксифенил)хиназолин-4-ил]-(5-метил-2Н-пиразол-3-ил)амин (II-45): ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,1 (с, ушир., 1Н), 8,75 (д, $J=8,3$ Гц, 1Н), 7,97 (т, $J=7,8$ Гц, 1Н), 7,82 (д, $J=8,3$ Гц, 1Н), 7,78 (д, $J=7,5$ Гц, 1Н), 7,70 (т, $J=7,8$ Гц, 1Н), 7,56 (т, $J=7,8$ Гц, 1Н), 7,22 (д, $J=8,4$ Гц, 1Н), 7,12 (т, $J=7,6$ Гц, 1Н), 6,55 (с, 1Н), 4,11 (кв, $J=6,9$ Гц, 2Н), 2,16 (с, 3Н), 1,22 (т, $J=6,9$ Гц, 3Н); МС 346,1 (М+Н).

40 Пример 46 [5-(Тиофен-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[2-(2-трифтор-метилфенил)хиназолин-4-ил]амин (II-46): ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,04 (д, $J=8,3$ Гц, 1Н), 8,05 (дд, $J=7,3$, 8,2 Гц, 1Н), 7,93 (д, $J=6,5$ Гц, 1Н), 7,81 (м, 5Н), 7,34 (д, $J=5,0$ Гц, 1Н), 7,25 (м, 1Н), 7,00 (м, 1Н), 6,87 (с, 1Н); МС 438,1 (М+Н).

45 Пример 47 [4-(Тиофен-2-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-[2-(2-трифторметилфенил)хиназолин-4-ил]амин (II-47): Получено способом В. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 6,97 (м, 1Н), 7,08 (м, 1Н), 7,27 (м, 1Н), 7,36 (м, 1Н), 7,66 (м, 2Н), 7,77 (м, 3Н), 7,83 (м, 1Н), 8,00 (м, 1Н), 8,18 (с, 1Н), 8,62 (д, $J=8,2$ Гц, 1Н), 10,7 (ушир.с, 1Н); EI-МС 438,1 (М+Н); ВЭЖХ-метод А, R_t 2,97 мин.

50 Пример 48 (4-Фенил-2Н-пиразол-3-ил)-[2-(2-трифторметилфенил)хиназолин-4-ил]амин (II-48): Получено способом В. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,05 (ушир.с, 1Н), 7,14 (т, $J=7,8$ Гц, 1Н), 7,25 (м, 3Н), 7,43 (м, 2Н), 7,60 (м, 2Н), 7,73 (м, 2Н), 7,80 (д, 1Н), 7,95 (м, 1Н), 8,12 (ушир.с, 1Н), 8,60 (м, 1Н), 10,6 (ушир.с, 1Н); EI-МС 432,2 (М+Н); ВЭЖХ-метод А, R_t 3,04 мин.

Пример 49 (5-трет-Бутил-2Н-пиразол-3-ил)-[2-(2-трифторметилфенил)хиназолин-4-ил]

амин (II-49): ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,76 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,94 (м, 2H), 7,79 (м, 4H), 7,70 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,51 (с, 1H), 1,16 (с, 9H); МС 412,2 (М+Н).

Пример 50 (5-Фенил-2H-пиразол-3-ил)-[2-(2-трифторметилфенил)хиназолин-4-ил]амин (II-50): ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,09 (с, 1H), 7,36 (тд, $J=7,8$, 1,1 Гц, 1H), 7,46 (т, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,65 (ушир.д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,78 (м, 2H), 7,90 (м, 4H), 7,95 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 8,00 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 8,81 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 11,29 (ушир.с, 1H); EI-МС 432,1 (М+Н); ВЭЖХ-метод А, R_t 3,24 мин.

Пример 51 (4,5-Дифенил-2H-пиразол-3-ил)-[2-(2-трифторметилфенил)хиназолин-4-ил]амин (II-51): ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,13 (м, 1H), 7,18 (м, 5H), 7,36 10 (м, 5H), 7,62 (м, 3H), 7,73 (м, 2H), 7,85 (м, 1H), 8,48 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 10,02 (с, 1H), 13,19 (с, 1H); EI-МС 508,2 (М+Н); ВЭЖХ-метод А, R_t 3,39 мин.

Пример 52 (4-Карбамоил-2H-пиразол-3-ил)-[2-(2-трифторметилфенил)хиназолин-4-ил]амин (II-52): Получено с выходом 40%. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,85 (с, 1H), 12,77 (с, 1H), 11,80 (с, 1H), 10,80 (с, 1H), 8,35-7,42 (м, 9H); МС 399,13 (М+Н) ВЭЖХ-метод А, R_t 2,782 мин.

Пример 53 (2H-Пиразол-3-ил)-[2-(2-трифторметилфенил)хиназолин-4-ил]амин (II-53): Получено с выходом 38%. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,52 (с, 1H), 10,65 (с, 1H), 8,75 (д, 1H), 7,91-7,68 (м, 8H), 6,87 (с, 1H), МС: (М+Н) 356,17, ВЭЖХ-метод А, R_t 2,798 мин.

Пример 54 (5-Гидрокси-2H-пиразол-3-ил)-[2-(2-трифторметилфенил)хиназолин-4-ил]амин (II-54): Получено с выходом 36%. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,61 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,03-7,75 (м, 9H), 5,97 (с, 1H); МС 372,18 (М+Н); ВЭЖХ-метод А, R_t 2,766 мин.

Пример 55 (5-Циклопропил-2H-пиразол-3-ил)-[2-(2-трифторметилфенил)хиназолин-4-ил]амин (II-55): Получено с выходом 30%. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,21 (с, 1H), 10,45 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 7,89-7,45 (м, 8H), 5,648 (с, 1H), 0,89 (м, 2H), 0,62 (с, 2H), МС 396,18 (М+Н); ВЭЖХ-метод А, R_t 3,069 мин.

Пример 56 (5-Метоксиметил-2H-пиразол-3-ил)-[2-(2-трифторметилфенил)хиназолин-4-ил]амин (II-56): Получено с выходом 33%. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,51 (с, 1H), 10,48 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,81-7,55 (м, 7H), 6,71 (с, 1H), 4,28 (с, 2H), 3,18 (с, 3H), МС 400,19 (М+Н); ВЭЖХ-метод А, R_t 2,881 мин.

Пример 57 (1H-Индазол-3-ил)-[2-(2-трифторметилфенил)хиназолин-4-ил]амин (II-57): Получено 51 мг (выход 78%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,7 (с, 1H), 10,4 (с, 1H), 8,55 (д, 1H), 7,81 {т, 1H), 7,71 (д, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,58 (т, 1H), 7,46 (м, 4H), 7,3-6 (д, 1H), 7,22 (т, 1H), 6,91 (т, 1H) м.д.; ЖХ-МС (ES+) 406,16 (М+Н). (ES-) 404,19 (М-Н); ВЭЖХ-метод А, R_t 3,00 мин.

Пример 58 (4-Хлор-1H-индазол-3-ил)-[2-(2-трифторметилфенил)хиназолин-4-ил]амин (II-58): Получено в ДМФ (выход 70%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,3 (с, ушир., 1H), 10,9 (с, ушир., 1H), 8,60 (д, 1H), 7,97 (т, 1H), 7,81 (д, 1H), 7,75 (т, 1H), 7,67 (д, 1H), 7,63 (дд, 1H), 7,57 (м, 2H), 7,43 (д, 1H), 7,28 (дд, 1H), 7,08 (д, 1H) м.д.; ЖХ-МС (ES+) 440,10 (М+Н). (ES-) 438,12 (М-Н); ВЭЖХ-метод А, R_t 3,08 мин.

Пример 59 (5-Фтор-1H-индазол-3-ил)-[2-(2-трифторметилфенил)хиназолин-4-ил]амин (II-59): Получено в ДМФ (выход 34%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,0 (с, 1H), 10,6 (с, 1H), 8,72 (д, 1H), 7,99 (т, 1H), 7,89 (д, 1H), 7,79 (д, 1H), 7,75 (т, 1H), 7,68 (м, 3H), 7,56 (дд, 1H), 7,39 (д, 1H), 7,28 (т, 1H) м.д.; ЖХ-МС (ES+) 424,12 (М+Н). (ES-) $m/e=422,13$ (М-Н); ВЭЖХ-метод А, R_t 3,05 мин.

Пример 60 (7-Фтор-1H-индазол-3-ил)-[2-(2-трифторметилфенил)хиназолин-4-ил]амин (II-60): Получено в ДМФ (выход 51%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,4 (с, 1H), 10,6 (с, 1H), 8,68 (д, 1H), 7,95 (т, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,72 (м, 2H), 7,63 (м, 2H), 7,58 (м, 1H), 7,43 (д, 1H), 7,18 (дд, 1H), 7,00 (м, 1H) м.д.; ЖХ-МС (ES+) 424,11 (М+Н). (ES-) 422,15 (М-Н); ВЭЖХ-метод А, R_t 3,06 мин.

Пример 61 (5-Метил-1H-индазол-3-ил)-[2-(2-трифторметилфенил)хиназолин-4-ил]амин (II-61): Получено в ДМФ (выход 81%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц,

ДМСО-d₆) δ 13,0 (с, ушир., 1H), 8,79 (ушир., 1H), 8,11 (ушир., 1H), 7,96 (д, 1H), 7,82 (м, 5H), 7,46 (с, 1H), 7,41 (д, 1H), 7,20 (д, 1H), 2,33 (с, 3H) м.д.; МС (ES+) 420,15 (M+H). (ES-) 418,17 (M-H); ВЭЖХ-метод А, R_t 3,07 мин.

Пример 62 [2-(2,6-Дихлорфенил)хиназолин-4-ил]-(5-фтор-1H-индазол-3-ил)амин (II-62):

5 Получено в ДМФ (выход 37%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,0 (с, 1H), 10,8 (с, 1H), 8,72 (д, 1H), 7,97 (т, 1H), 7,90 (д, 1H), 7,75 (т, 1H), 7,53 (м, 3H), 7,43 (т, 1H), 7,35 (д, 1H), 7,23 (т, 1H) м.д.; ЖХ-МС (ES+) 424,08 (M+H). (ES-) 422,10 (M-H); ВЭЖХ-метод А, R_t 3,06 мин.

10 Пример 63 [2-(2-Хлорфенил)хиназолин-4-ил]-(1H-индазол-3-ил)амин (II-63): Получено с выходом 91%. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,06 (т, 1H), 7,36 (т, 1H), 7,39 (т, 1H), 7,52 (м, 3H), 7,62 (д, 1H), 7,72 (д, 1H), 7,82 (м, 1H), 7,90 (д, 1H), 8,05 (м, 1H), 8,76 (д, 1H), 11,5 (м, 1H), 13,02 (с, 1H); EI-МС 372,1 (M+); ВЭЖХ-метод А, R_t 2,93 мин.

15 Пример 64 (5-Трифторметил-1H-индазол-3-ил)-[2-(2-трифторметилфенил)хиназолин-4-ил]амин (II-64): Получено в ДМФ (выход 57%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,4 (с, ушир., 1H), 11,4 (ушир., 1H), 8,72 (д, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,98 (т, 1H), 7,83 (д, 1H), 7,76 (д, 1H), 7,73 (дд, 1H), 7,60 (м, 4H), 7,52 (д, 1H) м.д.; ЖХ-МС (ES+) 474,12 (M+H). (ES-) 472,17 (M-H); ВЭЖХ-метод А, R_t 3,25 мин.

20 Пример 65 (4-Трифторметил-1H-индазол-3-ил)-[2-(2-трифторметилфенил)хиназолин-4-ил]амин (II-65): Получено в ДМФ (выход 8%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,7 (с, ушир., 1H), 11,2 (ушир., 1H), 8,70 (д, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,85 (м, 3H), 7,65 (м, 4H), 7,51 (м, 2H) м.д.; ЖХ-МС (ES+) 474,13 (M+H). (ES-) 472,17 (M-H); ВЭЖХ-метод А, R_t 3,15 мин.

Пример 66 [2-(2,6-Дихлорфенил)хиназолин-4-ил]-(1H-индазол-3-ил)амин (II-66):

25 Получено в ДМФ (выход 30%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,9 (с, 1H), 11,1 (с, 1H), 8,69 (д, 1H), 7,95 (т, 1H), 7,82 (д, 1H), 7,73 (т, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,39 (м, 2H), 7,26 (т, 1H), 6,92 (т, 1H) м.д.; ЖХ-МС (ES+) 406,11 (M+H). (ES-) 404,12 (M-H); ВЭЖХ-метод А, R_t 3,00 мин.

30 Пример 67 (1H-Индазол-3-ил)-[2-(2-метилфенил)хиназолин-4-ил]амин (II-67): Получено с выходом 55%. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 2,15 (с, 3H), 7,09 (т, 1H), 7,26 (д, 1H), 7,31 (т, 1H), 7,39 (т, 1H), 7,42 (м, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,74 (д, 1H), 7,89 (м, 1H), 7,96 (д, 1H), 8,10 (м, 1H), 8,81 (д, 1H), 12,0 (м, 1H), 13,18 (с, 1H); EI-МС 352,2 (M+); ВЭЖХ-метод А, R_t 2,93 мин.

35 Пример 68 (7-Трифторметил-1H-индазол-3-ил)-[2-(2-трифторметилфенил)хиназолин-4-ил]амин (II-68): Получено в ДМФ (выход 75%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,5 (с, ушир., 1H), 11,2 (с, ушир., 1H), 8,68 (д, 1H), 7,97 (т, 1H), 7,92 (д, 1H), 7,82 (д, 1H), 7,74 (т, 1H), 7,70 (д, 1H), 7,68 (д, 1H), 7,64 (м, 2H), 7,57 (м, 1H), 7,14 (т, 1H) м.д.; ЖХ-МС (ES+) 474,11 (M+H). (ES-) 472,14 (M-H); ВЭЖХ-метод А, R_t 3,24 мин.

40 Пример 69 (6-Трифторметил-1H-индазол-3-ил)-[2-(2-трифторметилфенил)хиназолин-4-ил]амин (II-69): Получено способом В в ДМФ (выход 78%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,4 (с, ушир., 1H), 11,1 (с, ушир., 1H), 8,67 (д, 1H), 7,95 (т, 1H), 7,82 (м, 3H), 7,72 (м, 2H), 7,63 (м, 2H), 7,57 (т, 1H), 7,23 (д, 1H) м.д.; ЖХ-МС (ES+) 474,12 (M+H).

45 (ES-) 472,15 (M-H); ВЭЖХ-метод А, R_t 3,28 мин.

50 Пример 70 (5-Нитро-1H-индазол-3-ил)-[2-(2-трифторметилфенил)хиназолин-4-ил]амин (II-70): Получено в ДМФ (выход 72%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,6 (с, ушир., 1H), 11,4 (с, ушир., 1H), 8,75 (с, 1H), 8,72 (д, 1H), 8,09 (дд, 1H), 7,98 (т, 1H), 7,83 (д, 1H), 7,75 (т, 1H), 7,70 (м, 2H), 7,61 (м, 3H) м.д.; ЖХ-МС (ES+) 451,14 (M+H). (ES-) 449,12 (M-H); ВЭЖХ-метод А, R_t 3,02 мин.

Пример 71 (5,7-Дифтор-1H-индазол-3-ил)-[2-(2-трифторметилфенил)хиназолин-4-ил]амин (II-71): Получено в ДМФ (выход 60%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,7 (с, ушир. 1H), 11,2 (с, ушир., 1H), 8,73 (д, 1H), 8,03 (т, 1H),

7,88 (д, 1Н), 7,80 (м, 2Н), 7,70 (м, 3Н), 7,32 (м, 2Н) м.д.; ЖХ-МС (ES+) 442,14 (M+H). (ES-) 440,14 (M-H); ВЭЖХ-метод А, R_t 3,11, мин.

Пример 72(4-Пиррол-1-ил-1Н-индазол-3-ил)-[2-(2-трифторметилфенил)хиназолин-4-ил] амин (II-72): Получено в ДМФ (выход 33%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,4 (с, ушир., 1Н), 11,0 (с, ушир., 1Н), 8,53 (д, 1Н), 7,98 (т, 1Н), 7,75 (м, 4Н), 7,62 (м, 2Н), 7,52 (д, 1Н), 7,43 (т, 1Н), 7,05 (д, 1Н), 6,80 (с, 2Н), 5,61 (с, 2Н) м.д.; ЖХ-МС (ES+) 471,18 (M+H). (ES-) 469,18 (M-H); ВЭЖХ-метод А, R_t 3,12 мин.

Пример 73(5-Амино-1Н-индазол-3-ил)-[2-(2-трифторметилфенил)хиназолин-4-ил]амин (II-73): Раствор соединения II-70 (70 мг, 0,16 ммоль) в MeOH (2 мл) обрабатывали Ni Ренея до тех пор, пока раствор не становился бесцветным (добавляли примерно 1,5 г Ni Ренея). После перемешивания при комнатной температуре в течение 40 минут смесь фильтровали через целит, полученный целит промывали MeOH (5 раз) и выпаривали в вакууме растворитель с получением неочищенного продукта, который затем очищали путем ВЭЖХ, получив в результате указанное в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (10 мг, 15%). Т.пл. 221-223°C; ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,2 (с, ушир., 1Н), 10,7 (с, ушир., 1Н), 9,80 (ушир.2Н), 8,68 (д, 1Н), 7,97 (т, 1Н), 7,87 (д, 1Н), 7,75 (м, 2Н), 7,65 (м, 5Н), 7,30 (д, 1Н) м.д.; МС (ES+) 421,16 (M+H). (ES-) 419,17 (M-H); ВЭЖХ-метод А, R_t 2,41 мин.

Пример 74 [2-(2-Хлорфенил)хиназолин-4-ил]-(7-фтор-1Н-индазол-3-ил)амин (II-74): Получено в ДМФ (выход 35%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,7 (с, 1Н), 11,7 (с, ушир., 1Н), 8,80 (д, 1Н), 8,15 (т, 1Н), 7,99 (д, 1Н), 7,88 (т, 1Н), 7,68 (д, 1Н), 7,60 (м, 2Н), 7,53 (т, 1Н), 7,46 (т, 1Н), 7,25 (дд, 1Н), 7,04 (м, 1Н) м.д.; ЖХ-МС (ES+) 390,16 (M+H); ВЭЖХ-метод А, R_t 3,00 мин.

Пример 75 [2-(2-Хлорфенил)хиназолин-4-ил]-(5-фтор-1Н-индазол-3-ил)амин (II-75): Получено в ДМФ. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,2 (с, 1Н), 11,7 (с, ушир., 1Н), 8,80 (д, 1Н), 8,10 (т, 1Н), 7,91 (м, 2Н), 7,70 (д, 1Н), 7,58 (м, 4Н), 7,50 (т, 1Н), 7,29 (т, 1Н) м.д.; ЖХ-МС (ES+) 390,17 (M+H); ВЭЖХ-метод А, R_t 3,00 мин.

Пример 76 [2-(2-Хлорфенил)хиназолин-4-ил]-(5,7-дифтор-1Н-индазол-3-ил)амин (II-76): Получено в ДМФ (выход 55%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,8 (с, 1Н), 11,5 (с, ушир., 1Н), 8,76 (д, 1Н), 8,08 (т, 1Н), 7,93 (д, 1Н), 7,84 (т, 1Н), 7,64 (д, 1Н), 7,55 (д, 1Н), 7,50 (т, 1Н), 7,44 (м, 2Н), 7,36 (т, 1Н) м.д.; ЖХ-МС (ES+) 408,15 (M+H). (ES-) 406,17 (M-H); ВЭЖХ-метод А, R_t 3,08 мин.

Пример 77 [2-(2-Хлорфенил)хиназолин-4-ил]-(5-трифторметил-1Н-индазол-3-ил)амин (II-77): Получено в ДМФ (выход 66%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,5 (с, 1Н), 11,4 (с, ушир., 1Н), 8,79 (д, 1Н), 8,29 (с, 1Н), 8,07 (т, 1Н), 7,93 (д, 1Н), 7,84 (т, 1Н), 7,72 (д, 1Н), 7,63 (д, 2Н), 7,53 (д, 1Н), 7,48 (т, 1Н), 7,36 (т, 1Н) м.д.; ЖХ-МС (ES+): m/e=440,16 (M+H); (ES-): m/e=438,18 (M-H); ВЭЖХ-метод А, R_t 3,22 мин.

Пример 78 [2-(2-Цианфенил)хиназолин-4-ил]-(1Н-индазол-3-ил)амин (II-78): Получено с выходом 13%. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,9 (ушир., 1Н), 10,8 (ушир., 1Н), 8,73 (ушир.с, 1Н), 7,97 (м, 4Н), 7,74 (м, 1Н), 7,5 (м, 4Н), 7,42 (м, 1Н), 7,08 (м, 1Н) м.д.; МС (FIA) 363,2 (M+H); ВЭЖХ-метод А, R_t 2,971 мин.

Пример 79 (5-Бром-1Н-индазол-3-ил)-[2-(2-трифторметилфенил)хиназолин-4-ил]амин (II-79): Получено в ДМФ (выход 64%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,4 (с, 1Н), 11,6 (с, ушир., 1Н), 8,93 (д, 1Н), 8,21 (т, 1Н), 8,14 (с, 1Н), 8,05 (д, 1Н), 7,95 (м, 4Н), 7,86 (т, 1Н), 7,65 (д, 1Н), 7,59 (д, 1Н) м.д.; МС- (ES+) 486,10 (M+H). (ES-) 484,09 (M-H); ВЭЖХ-метод А, R_t 3,22 мин.

Пример 80 (6-Хлор-1Н-индазол-3-ил)-[2-(2-трифторметилфенил)хиназолин-4-ил]амин (II-80): Получено в ДМФ (выход 94%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,1 (с, 1Н), 11,2 (с, ушир., 1Н), 8,73 (д, 1Н), 8,03 (т, 1Н), 7,87 (д, 1Н), 7,79 (м, 2Н), 7,73 (м, 2Н), 7,67 (м, 2Н), 7,58 (с, 1Н), 7,04 (дд, 1Н) м.д.; ЖХ-МС (ES+) 440,14 (M+H). (ES-) 438,16 (M-H); ВЭЖХ-метод А, R_t 3,25 мин.

Пример 81 (7-Фтор-6-трифторметил-1Н-индазол-3-ил)-[2-(2-трифторметилфенил)хиназолин-4-ил]амин (II-81): Получено в ДМФ (выход 30%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,9 (с, 1H), 11,0 (с, ушир., 1H), 8,64 (д, 1H), 7,94 (т, 1H), 7,81 (д, 1H), 7,71 (м, 2H), 7,60 (м, 4H), 7,20 (дд, 1H) м.д., ЖХ-МС (ES+) 492,18 (M+H). (ES-) 490,18 (M-H); ВЭЖХ-метод А, R_t 3,44 мин.

Пример 82 (6-Бром-1Н-индазол-3-ил)-[2-(2-трифторметилфенил)хиназолин-4-ил]амин (II-82): Получено в ДМФ (выход 40%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,1 (с, 1H), 11,2 (с, ушир., 1H), 8,73 (д, 1H), 8,03 (т, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,80 (м, 2H), 7,73 (м, 3H), 7,67 (м, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,15 (дд, 1H) м.д.; МС (ES+) 486,07 (M+H); ВЭЖХ-метод А, R_t 3,28 мин.

Пример 83 [2-(2,4-Бистрифторметилфенил)хиназолин-4-ил]-(5,7-дифтор-1Н-индазол-3-ил)амин (II-83): Получено в ДМФ с выходом 28%. ^1H ЯМР (500 МГц, MeOH- d_4) δ 8,81 (д, J=8,4Гц, 1H), 8,35-8,20 (м, 3H), 8,19-7,96 (м, 3H), 7,40-7,34 (м, 1H), 7,29-7,14 (м, 1H); ЖХ-МС (ES+) 510,14 (M+H); ВЭЖХ-метод С, R_t 8,29 мин.

Пример 84 (5,7-Дифтор-1Н-индазол-3-ил)-[2-(4-фтор-2-трифторметилфенил)хиназолин-4-ил]амин (II-84): Получено с выходом 48%. ^1H ЯМР (500 МГц, MeOH- d_4) δ 8,74-8,63 (м, 1H), 8,23-8,10 (м, 1H), 7,99-7,90 (м, 2H), 7,89-7,80 (м, 1H), 7,71-7,61 (м, 1H), 7,61-7,50 (м, 1H), 7,24-7,15 (м, 1H), 7,14-7,02 (м, 1H); ЖХ-МС (ES+) 460,14 (M+H); ВЭЖХ-метод С, R_t 7,59 мин.

Пример 85 [2-(2-Бромфенил)хиназолин-4-ил]-(5,7-дифтор-1Н-индазол-3-ил)амин (II-85): Получено в ТГФ (выход 21%). ^1H ЯМР (500 МГц, MeOH- d_4) δ 8,81 (д, J=8,4Гц, 1H), 8,35-8,20 (м, 3H), 8,19-7,96 (м, 3H), 7,40-7,34 (м, 1H), 7,29-7,14 (м, 1H); ЖХ-МС (ES+) 510,14 (M+H); ВЭЖХ-метод С, R_t 8,29 мин.

Пример 86 (5,7-Дифтор-1Н-индазол-3-ил)-[2-(5-фтор-2-трифторметилфенил)хиназолин-4-ил]амин (II-86): Получено в ТГФ (выход 26%). ^1H ЯМР (500 МГц, MeOH- d_4) δ 8,62 (д, J=8,4Гц, 1H), 8,16-8,02 (м, 1H), 7,96-7,73 (м, 3H), 7,59-7,48 (м, 1H), 7,48-7,35 (м, 1H), 7,21-7,09 (м, 1H), 7,09-6,89 (м, 1H); ЖХ-МС (ES+) 460,16 (M+H); ВЭЖХ-метод С, R_t 7,28 мин.

Пример 87 [2-(2,4-Дихлорфенил)хиназолин-4-ил]-(5,7-дифтор-1Н-индазол-3-ил)амин (II-87): Получено в ТГФ (выход 16%). ^1H ЯМР (500 МГц, MeOH- d_4) δ 8,81 (д, J=8,4Гц, 1H), 8,35-8,20 (м, 3H), 8,19-7,96 (м, 3H), 7,40-7,34 (м, 1H), 7,29-7,14 (м, 1H); ЖХ-МС (ES+) 510,14 (M+H); ВЭЖХ-метод С, R_t 8,29 мин.

Пример 88 [2-(2-Хлор-5-трифторметилфенил)хиназолин-4-ил]-(5,7-дифтор-1Н-индазол-3-ил)амин (II-88): Получено в ТГФ (выход 33%). ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,76 (с, 1H), 8,66 (д, J=8,3Гц, 1H), 8,06-7,84 (м, 3H), 7,81-7,63 (м, 3H), 7,48-7,16 (м, 2H); ЖХ-МС (ES+) 476,16 (M+H); ВЭЖХ-метод С, R_t 19,28 мин.

Пример 89 (4-Фтор-1Н-индазол-3-ил)-[2-(2-трифторметилфенил)хиназолин-4-ил]амин (II-89): Получено в NMP (выход 79%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,2 (с, 1H), 10,8 (с, ушир., 1H), 8,63 (д, 1H), 7,97 (т, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,74 (м, 2H), 7,64 (т, 1H), 7,57 (м, 2H), 7,32 (м, 2H), 6,82 (м, 1H) м.д.; ЖХ-МС (ES+) 424,17 (M+H); ВЭЖХ-метод А, R_t 3,14 мин.

Пример 90 (1Н-Индазол-3-ил)-[8-метокси-2-(2-трифторметилфенил)хиназолин-4-ил]амин (II-90): В качестве растворителя использовали ТГФ с получением указанного в заголовке соединения в виде соли TFA (выход 23%). ВЭЖХ-метод А, R_t 2,97 мин. (95%) ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,9 (1H, ушир.с), 11,0-10,7(1H, ушир.с), 8,25 (1H, м), 7,75-7,50 (8H, с), 7,30 (1H, м), 6,90 (1H, м), 4,0 (3H, с); МС (m/z) 436,2 (M+H).

Пример 91 (5-Фтор-1Н-индазол-3-ил)-[8-метокси-2-(2-трифторметилфенил)хиназолин-4-ил]амин (II-91): В качестве растворителя использовали TFA с получением указанного в заголовке соединения в виде соли TFA (выход 23%). ВЭЖХ-метод А, R_t 3,10 мин. (99%); ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 500 МГц): 13,0 (1H, ушир.с), 11,0-10,7(1H, ушир.с), 8,25 (1H, м), 7,75-7,50 (7H, м), 7,35 (1H, м), 7,25 (1H, м), 4,0 (3H, с); МС (m/z) 454,2 (M+H).

Пример 92 (7-Фтор-1Н-индазол-3-ил)-[8-метокси-2-(2-трифторметилфенил)хиназолин-4-

ил]амин (II-92): В качестве растворителя использовали ТГФ с получением указанного в заголовке соединения в виде соли TFA (98 мг, выход 58%). ВЭЖХ-метод А, R_t 3,20 мин. (92%); ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 500 МГц) δ 13,45 (1H, ушир.с), 11,0 - 10,7(1H, ушир.с), 8,25 (1H, м), 7,75-7,60 (5H, м), 7,50 (1H, м), 7,40 (1H, м), 7,15 (1H, м), 6,95 (1H, м), 4,0 (3H, с); МС (m/z) 454,2 (M+H).

Пример 93 (5,7-Дифтор-1H-индазол-3-ил)-[8-метокси-2-(2-трифторметилфенил)хиназолин-4-ил]амин (II-93): В качестве растворителя использовали ТГФ с получением указанного в заголовке соединения в виде соли TFA (выход 36%). ВЭЖХ-метод А, R_t 3,27 мин. (95%); ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 500 МГц): 13,65 (1H, ушир.с), 11,0 - 10,7(1H, ушир.с), 8,22 (1H, м), 7,75-7,60 (5H, м), 7,40 (1H, м), 7,35 (1H, м), 7,19 (1H, м), 4,0 (3H, с); МС (m/z) 472,2 (M+H).

Пример 94 [2-(2-Хлорпиридин-3-ил)хиназолин-4-ил]-(5,7-дифтор-1H-индазол-3-ил)амин (II-94): Получено в ДМФ. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,62 (ушир.с, 1H, 11,06-10,71 (м, 1H), 8,16-7,70 (м, 4H), 7,60-7,09 (м, 3H); ЖХ-МС (ES+) 409,14 (M+H); ВЭЖХ-метод А, R_t 2,89 мин.

Пример 95 [2-(2-Хлор-4-нитрофенил)хиназолин-4-ил]-(5,7-дифтор-1H-индазол-3-ил)амин (II-95): Получено в ТГФ. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,35 (с, 1H), 10,74 (с, 1H), 8,67 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,29 (д, J=2,05 Гц, 1H), 8,18-8,08 (м, 1H), 8,07-7,60 (м, 4H), 7,53-7,10 (м, 2H), ЖХ-МС (ES+) 453,15 (M+H); ВЭЖХ-метод д, R_t 3,63 мин.

Пример 96 [2-(4-Амино-2-хлорфенил)хиназолин-4-ил]-(5,7-дифтор-1H-индазол-3-ил)амин (II-96): Раствор соединения II-95 (8 мг, 0,018 ммоль) дигидрата хлорида олова (22 мг, 0,1 ммоль) в этаноле (2 мл) нагревали при 100°C в течение 24 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (10 мл), промывали 1 н. раствором NaOH (2 x 10 мл), насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом натрия с получением неочищенного продукта. Проводили очистку продукта флэш-хроматографией на силикагеле (элюирование 1-3% MeOH в CH_2Cl_2). Выделяли указанное в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (1,2 мг, выход 16%). ЖХ-МС (ES+) 423,12 (M+H). ВЭЖХ-метод С, R_t 13,78 мин.

Пример 97 (4,5,6,7-Тетрагидро-1H-индазол-3-ил)-[2-(2-трифторметилфенил)хиназолин-4-ил]амин (II-97): Получено с выходом 34%. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 1,58 (м, 2H), 1,66 (м, 2H), 2,24 (м, 2H), 2,54 (м, 2H), 7,63 (м, 3H), 7,71 (т, 1H), 7,75, (д, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,85 (т, 1H), 8,53 (д, 1H), 9,99 (с, 1H), 12,09 (с, 1H); EI-МС 410,2 (M+); ВЭЖХ-метод А, R_t 3,05 мин.

Пример 98 (1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)-[2-(2-трифторметилфенил)хиназолин-4-ил]амин (II-98): Получено в ДМФ (выход 37%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,1, (с, ушир., 1H), 11,2 (с, ушир., 1H), 8,73 (д, 1H), 8,54 (дд, 1H), 8,12 (д, 1H), 8,06 (т, 1H), 7,90 (д, 1H), 7,84 (т, 1H), 7,75 (д, 1H), 7,69 (м, 2H), 7,65 (т, 1H), 7,47 (дд, 1H) м.д.; ЖХ-МС (ES+) 407,18 (M+H); ВЭЖХ-метод А, R_t 2,77 мин.

Пример 99 (1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)-[2-(2-трифторметилфенил)хиназолин-4-ил]амин (II-99): Получено в ДМФ (выход 45%). ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,5 (с, ушир., 1H), 11,3 (с, ушир., 1H), 8,78 (д, 1H), 8,49 (д, 1H), 8,17 (д, 1H), 8,03 (т, 1H), 7,89 (д, 1H), 7,80 (м, 2H), 7,74 (м, 2H), 7,68 (м, 1H), 7,08 (дд, 1H), м.д., МС (ES+) 407,16 (M+H). (ES-) 405,16 (M-H); ВЭЖХ-метод А, R_t 2,80 мин.

Пример 100 (6-Метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)-[2-(2-трифторметилфенил)хиназолин-4-ил]амин (II-100): Получено в ДМФ (выход 11%). ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,2 (с, ушир., 1H), 10,8 (с, ушир., 1H), 8,57 (д, 1H), 7,95 (т, 1H), 7,82 (д, 1H), 7,72 (т, 1H), 7,65 (м, 2H), 7,58 (м, 2H), 2,44 (с, 3H, скрыт ДМСО), 2,20 (с, 3H) м.д., ЖХ-МС (ES+) 435,22 (M+H). (ES-) 433,25 (M-H); ВЭЖХ-метод А, R_t 2,94 мин.

Пример 101 (6-Оксо-5-фенил-5,6-дигидро-1H-пиразоло[4,3-с]-пиридазин-3-ил)-[2-(2-трифторметилфенил)хиназолин-4-ил]амин (II-101): Получено в ДМФ (выход 6%). ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,6 (с, 1H), 11,0 (с, ушир., 1H), 8,60 (д, 1H), 7,95 (т, 1H),

7,88 (д, 1Н), 7,80 (д, 1Н), 7,68 (м, 4Н), 7,40 (с, 3Н), 7,22 (с, 2Н), 6,61 (с, 1Н)
м.д., ЖХ-МС (ES+) 500,21 (М+Н). (ES-) 498,16 (М-Н); ВЭЖХ-метод А, R_t 3,00 мин.

Пример 103[6-Метил-2-(2-трифторметоксифенил)пиримидин-4-ил]-(5-фенил-2Н-
пиразол-3-ил)амин (II-103): МС 412,13 (М+Н); ВЭЖХ-метод Е, R_t 1,248 мин.

5 Пример 104 (5-Фуран-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-[6-метил-2-(2-
трифторметоксифенил)пиримидин-4-ил]амин (II-104): МС 402,12 (М+Н); ВЭЖХ-метод Е, R_t
1,188 мин.

Пример 105[6-Этил-2-(2-трифторметоксифенил)пиримидин-4-ил]-(5-метил-2Н-пиразол-
3-ил)амин (II-105): МС 364,14 (М+Н); ВЭЖХ-метод Е, R_t 1,112 мин.

10 Пример 106[2-(2-Хлорфенил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил]-(5-метил-2Н-пиразол-3-
ил)амин (II-106): ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,23 (с, 1Н), 10,78 (с, 1Н), 7,73-7,47
(м, 7Н), 6,72 (с, 1Н), 2,21 (с, 3Н), МС: (М+Н) 337,02, ВЭЖХ-метод А, R_t 2,783 мин.

Пример 107(5-Фтор-1Н-индазол-3-ил)-[2-(2-трифторметилфенил)-6,7-дигидро-5Н-
циклопентапиримидин-4-ил]амин (II-107): Получено с выходом 68%. ¹Н ЯМР (500 МГц,
15 ДМСО-d₆) δ 2,16 (т, 2Н), 2,88 (м, 2Н), 2,98 (т, 2Н), 7,21 (тд, 1Н), 7,29 (дд, 1Н),
7,50 (дд, 1Н), 7,65 (т, 1Н), 7,67 (т, 1Н), 7,73 (т, 1Н), 7,79 (д, 1Н), 10,22 (ушир.с,
1Н), 12,99 (ушир.с, 1Н); EI-МС 414,2 (М+Н); ВЭЖХ-метод А, R_t 2,92 мин.

Пример 108(1Н-Индазол-3-ил)-[2-(2-трифторметилфенил)пиридо-[2,3-d]пиримидин-4-ил]
амин (II-108): ВЭЖХ-метод А, R_t 2,78 мин. (95%); ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): 12,95 (1Н,
20 ушир.с), 11,45 δ 11,15(1Н, ушир.с), 9,20 (2Н, м), 7,85-7,70 (2Н, м), 7,70-7,55 (4Н, м),
7,50 (1Н, м), 7,35 (1Н, м), 7,05 (1Н, м); МС (m/z) 407,03 (М+Н).

Пример 109(5,7-Дифтор-1Н-индазол-3-ил)-[2-(2-трифторметил-фенил)пиридо[2,3-d]
пиримидин-4-ил]амин (II-109): Желтая соль ди-ТФА (выход 25%). ВЭЖХ (Метод А) 3,10
мин. (95%); ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): 13,8-13,6 (1Н, ушир.с), 11,4-11,2(1Н,
25 ушир.с), 9,15 (2Н, м), 7,85-7,75 (2Н, м), 7,75-7,62 (3Н, м), 7,32 (2Н, м); МС (m/z) 442,98 (М+Н).

Пример 110[2-(2-Хлорфенил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил]-(1Н-индазол-3-ил)амин (II-
110): Из 2-аминоникотиновой кислоты и 2-хлорбензоилхлорида получено указанное в
заголовке соединение в виде соли ди-ТФА (выход 28%). ВЭЖХ-метод А, R_t 2,85 мин.
(95%); ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): 12,90 (1Н, с), 11,10 - 10,90 (1Н, ушир.с), 9,05
30 (2Н, м), 7,75-7,60 (2Н, м), 7,51 (1Н, м), 7,45-7,25 (5Н, м), 6,95 (1Н, м); МС (m/z) 372,99 (М+Н).

Пример 111(5-Фтор-1Н-индазол-3-ил)-[2-(2-трифторметилфенил)-5,6,7,8,9,10-
гексагидроциклооктапиримидин-4-ил]амин (II-111): Получено с выходом 43%. ¹Н ЯМР (500
МГц, ДМСО-d₆) δ 1,46 (м, 2Н), 1,53 (м, 2Н), 1,77 (м, 4Н), 2,95 (м, 2Н), 3,04 (м, 2Н),
35 7,22 (м, 2Н), 7,50 (дд, 1Н), 7,72 (м, 3Н), 7,80 (д, 1Н), 10,5 (м, 1Н), 13,05 (ушир.с,
1Н); EI-МС 456,2 (М+Н); ВЭЖХ-метод С, R_t 11,93 мин.

Пример 112[2-(2-Хлорфенил)-6,7-дигидро-5Н-циклопентапиримидин-4-ил]-(5-фтор-1Н-
индазол-3-ил)амин (II-112): Получено с выходом 67%. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 2,18
40 (м, 2Н), 2,89 (м, 2Н), 3,02 (т, 2Н), 7,24 (тд, 1Н), 7,42 (м, 2Н), 7,49 (тд, 1Н), 7,52
(дд, 1Н), 7,54 (д, 1Н), 7,57 (дд, 1Н), 10,50 (ушир.с, 1Н), 13,06 (ушир.с, 1Н); EI-МС
380,1 (М+Н); ВЭЖХ-метод С, R_t 9,68 мин.

Пример 113(1Н-Индазол-3-ил)-[2-(2-трифторметилфенил)-6,7-дигидро-5Н-
циклопентапиримидин-4-ил]амин (II-113): Получено с выходом 37%. ¹Н ЯМР (500 МГц,
ДМСО-d₆) δ 2,65 (м, 2Н), 2,85 (м, 2Н), 2,99 (т, 2Н), 7,02 (т, 1Н), 7,32 (т, 1Н), 7,47
45 (д, 1Н), 7,55 (д, 1Н), 7,68 (т, 1Н), 7,74 (т, 1Н), 7,80 (д, 1Н), 10,37 (ушир.с, 1Н),
12,91 (ушир.с, 1Н); EI-МС 396,1 (М+Н); ВЭЖХ-метод В, R_t 9,88 мин.

Пример 114(7-Фтор-1Н-индазол-3-ил)-[2-(2-трифторметилфенил)-6,7-дигидро-5Н-
циклопентапиримидин-4-ил]амин (II-114): Получено с выходом 40%. ¹Н ЯМР (500 МГц,
ДМСО-d₆) δ 2,15 (м, 2Н), 2,87 (м, 2Н), 2,97 (т, 2Н), 6,99 (тд, 1Н), 7,17 (дд, 1Н),
50 7,38 (д, 1Н), 7,65 (м, 2Н), 7,71 (т, 1Н), 7,78 (д, 1Н), 10,21 (ушир.с, 1Н), 13,40
(ушир.с, 1Н); EI-МС 414,1 (М+Н); ВЭЖХ-метод С, R_t 9,99 мин.

Пример 115(5,7-Дифтор-1Н-индазол-3-ил)-[2-(2-трифторметилфенил)-6,7-дигидро-5Н-
циклопентапиримидин-4-ил]амин (II-115): Получено способом С с выходом 52%. ¹Н ЯМР

(500 МГц, ДМСО-d₆) δ 2,16 (м, 2H), 2,89 (м, 2H), 2,97 (т, 2H), 7,19 (дд, 1H), 7,29 (тд, 1H), 7,63 (т, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,71 (т, 1H), 7,78 (д, 1H), 10,16 (ушир.с, 1H), 13,55 (ушир.с, 1H); EI-МС 432,1 (M+H); ВЭЖХ-метод С, R_t 10,09 мин.

5 Пример 116[2-(2-Хлорфенил)-6,7-дигидро-5Н-циклопентапиримидин-4-ил]-(1Н-индазол-3-ил)амин (II-116): Получено с выходом 56%. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 2,16 (м, 2H), 2,85 (м, 2H), 3,01 (т, 2H), 7,06 (т, 1H), 7,34 (т, 1H), 7,40 (т, 1H), 7,48 (м, 2H), 7,53 (д, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,63 (д, 1H), 10,39 (ушир.с, 1H), 12,91 (с, 10 1H); EI-МС 362,1 (M+H); ВЭЖХ-метод А, R_t 3,09 мин.

10 Пример 117[2-(2-Хлорфенил)-6,7-дигидро-5Н-циклопентапиримидин-4-ил]-(7-фтор-1Н-индазол-3-ил)амин (II-117): Получено с выходом 63%. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 2,15 (м, 2H), 2,87 (м, 2H), 3,00 (т, 2H), 7,01 (тд, 1H), 7,19 (дд, 1H), 7,39 (т, 1H), 7,45 (м, 2H), 7,51 (д, 1H), 7,55 (д, 1H), 10,35 (ушир.с, 1H), 13,45 (ушир.с, 1H); EI-МС 380,1 (M+H); ВЭЖХ-метод А, R_t R_t 3,15 мин.

15 Пример 118[2-(2-Хлорфенил)-6,7-дигидро-5Н-циклопентапиримидин-4-ил]-(5,7-дифтор-1Н-индазол-3-ил)амин (II-118): Получено с выходом 60%. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 2,18 (м, 2H), 2,91 (м, 2H), 3,01 (т, 2H), 7,32 (т, 1H), 7,33 (тд, 1H), 7,41 (т, 1H), 7,48 (т, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,55 (дд, 1H), 10,35 (ушир.с, 1H), 13,45 (ушир.с, 1H); EI-МС 398,1 (M+H); ВЭЖХ-метод А, R_t R_t 3,24 мин.

20 Пример 119(1Н-Индазол-3-ил)-[2-(2-трифторметилфенил)-5,6,7,8,9,10-гексагидроциклооктапиримидин-4-ил]амин (II-119): Получено с выходом 36%. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,47 (м, 2H), 1,53 (м, 2H), 1,78 (м, 4H), 2,96 (м, 2H), 3,06 (т, 2H), 7,03 (т, 1H), 7,47 (т, 1H), 7,72 (д, 1H), 7,73 (д, 1H), 7,72 (м, 3H), 7,81 (д, 1H), 10,52 (м, 1H), 12,97 (ушир.с, 1H); EI-МС 438,2 (M+1); ВЭЖХ-метод А, R_t 3,37 мин.

25 Пример 120(7-Фтор-1Н-индазол-3-ил)-[2-(2-трифторметилфенил)-5,6,7,8,9,10-гексагидроциклооктапиримидин-4-ил]амин (II-120): Получено с выходом 40%. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,46 (м, 2H), 1,52 (м, 2H), 1,77 (м, 4H), 2,94 (м, 2H), 3,04 (м, 2H), 7,00 (тд, 1H), 7,17 (дд, 1H), 7,30 (д, 1H), 7,70 (м, 3H), 7,79 (д, 1H), 10,5 (м, 1H), 13,49 (ушир.с, 1H); EI-МС 456,1 (M+H); ВЭЖХ-метод А, R_t 3,43 мин.

30 Пример 121(5,7-Дифтор-1Н-индазол-3-ил)-[2-(2-трифторметилфенил)-5,6,7,8,9,10-гексагидроциклооктапиримидин-4-ил]амин (II-121): Получено с выходом 48%. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,46 (м, 2H), 1,52 (м, 2H), 1,77 (м, 4H), 2,95 (м, 2H), 3,03 (м, 2H), 7,14 (д, 1H), 7,30 (т, 1H), 7,73 (м, 3H), 7,80 (д, 1H), 10,5 (м, 1H), 13,62 (ушир.с, 1H); EI-МС 475,1 (M+1); ВЭЖХ-метод А, R_t 3,52 мин.

35 Пример 122[6-Циклогексил-2-(2-трифторметилфенил)пиримидин-4-ил]-(1Н-индазол-3-ил)амин (II-122): Получено с выходом 45%. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,30 (2H, м), 1,46 (2H, м), 1,65 (2H, м), 1,76 (2H, м), 1,91 (2H, м), 2,61 (1H, ушир.м), 7,08 (1H, т, J=7,4 Гц), 7,27 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,35 (1H, т, J=7,1 Гц), 7,50 (1H, т, J=7,0 Гц), 7,58 (1H, т, J=7,4 Гц), 7,66 (3H, м), 7,72 (1H, д, J=7,8 Гц), 8,0 (1H, ушир.), 9,87 (1H, ушир.) м.д., ВЭЖХ-метод D, R_t 3,57 мин; ЖХ-МС 438,17 (M+H)⁺.

40 Пример 123[6-(2-Фторфенил)-2-(2-трифторметилфенил)пиримидин-4-ил]-(1Н-индазол-3-ил)амин (II-123): Получено с выходом 8%. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,18 (3H, м), 7,37 (1H, м), 7,43 (1H, т, J=7,9 Гц), 7,51 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,55 (1H, т, J=7,6 Гц), 7,65 (1H, т, J=7,4 Гц), 7,79 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,85 (1H, д, J=7,6 Гц), 8,19 (2H, м), 8,70 (1H, д, J=8,5 Гц) м.д.; ВЭЖХ-метод D, R_t 4,93,мин; ЖХ-МС 450,13 (M+H)⁺.

45 Пример 124(6-Фтор-1Н-индазол-3-ил)-[2-(2-трифторметилфенил)хиназолин-4-ил]амин (II-124): Получено в ДМФ (выход 87%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,0 {с, 1H}, 11,1 (с, ушир., 1H), 8,66 (д, 1H), 7,95 (т, 1H), 7,80 (д, 1H), 7,72 (м, 2H), 7,62 (м, 4H), 7,21 (дд, 1H), 6,84 (тд, 1H) м.д., ЖХ-МС (ES⁺) 424,15 (M+H); ВЭЖХ-метод А, R_t 3,05 мин.

50 Пример 1253-[2-(2-Трифторметилфенил)хиназолин-4-иламино]-1Н-индазол-5-карбоновой кислоты метиловый эфир (II-125): К раствору соединения II-79 (100 мг, 0,21 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавляли MeOH (1 мл), DIEA (54 мкл, 0,31 ммоль) и PdCl₂(dppf) (4

мг, 0,005 ммоль). Колбу продували СО три раза и затем снаряжали баллоном с СО. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 14 часов, после чего вливали в воду.

Полученный осадок собирали и промывали водой. Затем неочищенный продукт очищали сначала на флэш-колонке (силикагель, 50% этилацетат в гексане) и затем препаративной ВЭЖХ и в результате получили соединение II-125 (32%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,3 (с, 1Н), 11,3 (с, ушир., 1Н), 8,70 (д, 1Н), 8,36 (с, 1Н), 7,97 (т, 1Н), 7,82 (м, 2Н), 7,71 (м, 3Н), 7,58 (м, 2Н), 7,51 (д, 1Н), 3,75 (с, 3Н) м.д.; ЖХ-МС (ES+) 464,13 (М+Н); ВЭЖХ-метод А, R_t 3,12 мин.

Пример 208 (5-Метил-2Н-пиразол-3-ил)-[2-(2-нафтил-1-ил)-хиназолин-4-ил]амин (II-208): ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,92 (с, 1Н), 8,73 (м, 1Н), 8,39 (м, 1Н), 8,09 (м, 2Н), 7,95 (м, 3Н), 7,62 (м, 3Н), 6,78 (с, 1Н), 2,32 (с, 3Н); МС 352,2 (М+Н).

Пример 209[2-(2-Хлорфенил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил]-(7-фтор-1Н-индазол-3-ил)амин (II-214): Получали из 4-хлор-2-(2-хлорфенил)пиридо[2,3-d]пиримидина (100 мг, 0,36 ммоль) и 7-фтор-1Н-индазол-3-иламина (108 мг, 0,72 ммоль). Очистка препаративной ВЭЖХ дала указанное в заголовке соединение в виде желтой соли ди-TFA (93 мг, выход 46%). ВЭЖХ-метод А, R_t 3,04 мин ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,67 (1Н, с), 11,40-11,25 (1Н, ушир.с), 9,35-9,25 (2Н, м), 7,95 (1Н, м), 7,80-7,47 (5Н, м), 7,35(1Н, м), 7,15 (1Н, м); МС (m/z), МН⁺ 391,1.

Пример 210[2-(2-Хлорфенил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил]-(5-фтор-1Н-индазол-3-ил)амин (II-215): Получали из 4-хлор-2-(2-хлорфенил)пиридо[2,3-d]пиримидина (100 мг, 0,36 ммоль) и 5-фтор-1Н-индазол-3-иламина (108 мг, 0,72 ммоль). Очистка препаративной ВЭЖХ дала указанное в заголовке соединение в виде желтой соли ди-TFA (45 мг, выход 22%). ВЭЖХ-метод А, R_t 3,00 мин; ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,0 (1Н, с), 10,90(1Н, ушир.с), 9,15-9,05 (2Н, м), 7,70 (1Н, м), 7,60-7,30 (6Н, м), 7,20 (1Н, м); МС (m/z), МН⁺ 391,1.

Пример 211[2-(2-Хлорфенил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил]-(5,7-дифтор-1Н-индазол-3-ил)амин (II-216): Получали из 4-хлор-2-(2-хлорфенил)пиридо[2,3-d]пиримидина (100 мг, 0,36 ммоль) и 7-дифтор-1Н-индазол-3-иламина (112 мг, 0,66 ммоль). Очистка препаративной ВЭЖХ дала указанное в заголовке соединение в виде желтой соли ди-TFA (130 мг, выход 62%). ВЭЖХ-метод А, R_t 3,12 мин; ¹Н ЯМР (ДМСО, 500 МГц): 13,80-13,60 (1Н, ушир.с), 11,30-11,10 (1Н, ушир.с), 9,20-9,10 (2Н, м), 7,80 (1Н, м), 7,60-7,30 (6Н, м); МС (m/z), МН⁺ 409,1.

Пример 212[2-(2-Хлорфенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-(1Н-индазол-3-ил)амин (II-217): Получали из 4-хлор-2-(2-хлорфенил)пиридо[3,4-d]пиримидина (100 мг, 0,36 ммоль) и 1Н-индазол-3-иламина (88 мг, 0,66 ммоль). Очистка препаративной ВЭЖХ дала указанное в заголовке соединение в виде желтой соли ди-TFA (72 мг, выход 33%). ВЭЖХ-метод А, R_t 3,21 мин; ¹Н ЯМР (ДМСО, 500 МГц): 12,95 (1Н, с), 10,90 (1Н, ушир.с), 9,25 (1Н, с), 8,75 (1Н, 15 м), 8,55 (1Н, м), 7,65 (1Н, м), 7,55 (1Н, м), 7,50-7,30 (5Н, м), 7,00(1Н, м); МС (m/z), МН⁺ 373,1.

Пример 213[2-(2-Хлорфенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-(7-фтор-1Н-индазол-3-ил)амин (II-218): Получали из 4-хлор-2-(2-хлорфенил)пиридо[3,4-d]пиримидина (100 мг, 0,36 ммоль) и 7-фтор-1Н-индазол-3-иламина (108 мг, 0,72 ммоль). Очистка препаративной ВЭЖХ дала указанное в заголовке соединение в виде желтой соли ди-TFA (48,7 мг, выход 22%). ВЭЖХ-метод А, R_t 3,35 мин; ¹Н ЯМР (ДМСО, 500 МГц): 12,95 (1Н, с), 10,90 (1Н, ушир.с), 9,25 (1Н, с), 8,75 (1Н, м), 8,55 (1Н, м), 7,70-7,35 (5Н, м), 7,25(1Н, м), 6,95 (1Н, м); МС (m/z), МН⁺ 391,08.

Пример 214[2-(2-Хлорфенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-(5-фтор-1Н-индазол-3-ил)амин (II-219): Получали из 4-хлор-2-(2-хлор-5-фтор-1Н-индазол-3-иламина (108 мг, 0,72 ммоль). Очистка препаративной ВЭЖХ дала указанное в заголовке соединение в виде желтой соли ди-TFA (57,2 мг, выход 26%). ВЭЖХ-метод А, R_t 3,27 мин; ¹Н ЯМР (ДМСО, 500 МГц): δ 13,05 (1Н, с), 10,95 (1Н, с), 9,25 (1Н, с), 8,75 (1Н, м), 8,55 (1Н, м), 7,60 (1Н, м), 7,55,(1Н, м), 7,50-7,30 (5Н, м), 7,25(1Н, м); МС (m/z), МН⁺ 391,1.

Пример 215[2-(2-Хлорфенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-(5,7-дифтор-1Н-индазол-3-

ил)амин (II-220): Получали из 4-хлор-2-(2-хлор-7-дифтор-1H-индазол-3-иламина (112 мг, 0,66 ммоль). Очистка препаративной ВЭЖХ дала указанное в заголовке соединение в виде желтой соли ди-ТФА (57,2 мг, выход 26%). ВЭЖХ-метод А, R_t 3,45 мин. ^1H ЯМР (ДМСО, 500 МГц): δ 13,65 (1H, с), 11,0 (1H, с), 9,25 (1H, с), 8,80 (1H, м), 8,50 (1H, м), 7,60

5 (1H, м), 7,55 (1H, м), 7,50-7,30 (5H, м); МС (m/z), MH^+ 409,1.

Пример 216 6-Фтор-1H-индазол-3-иламин (A1): ^1H ЯМР (ДМСО, 500 МГц): δ 11,4 (с, 1H), 7,68 (дд, 1H), 6,95 (дд, 1H), 6,75 (тд, 1H), 5,45 (с, 2H) м.д.; ЖХ-МС (ES+) 152,03 (M+H); ВЭЖХ-метод А, R_t 2,00 мин.

10 Пример 217 5-Фтор-1H-индазол-3-иламин (A2): ^1H ЯМР (ДМСО, 500 МГц): δ 11,3 (с, 1H), 7,43 (д, 1H), 7,22 (м, 1H), 7,08 (м, 1H), 5,29 (с, 2H) м.д.; ЖХ-МС (ES+) 152,01 (M+H); ВЭЖХ-метод А, R_t 1,93 мин.

15 Пример 218 5,7-Дифтор-1H-индазол-3-иламин (A3): ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ 7,22 (дд, J=2,0, 8,45 Гц, 1H), 7,04-6,87 (м, 1H); ЖХ-МС (ES+) 169,95 (M+H); ВЭЖХ-метод С, R_t 2,94 мин.

Пример 219 7-Фтор-1H-индазол-3-иламин (A4): ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО): δ 11,8 (с, 1H), 7,42 (д, 1H), 6,97 (м, 1H), 6,78 (м, 1H), 5,40 (с, 2H) м.д.; LСМС (KS+) 152,01 (M+H); ВЭЖХ-метод А, R_t 2,00 мин.

20 Пример 220 7-Фтор-6-трифторметил-1H-индазол-3-иламин (A5): ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО): δ 12,5 (с, 1H), 7,75 (д, 1H), 7,25 (м, 1H), 5,85 (м, 1H) м.д.; МС (FIA) 220,0 (M+H); ВЭЖХ-метод А, R_t 2,899 мин.

Пример 221 6-Бром-1H-индазол-3-иламин (A6): ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО): δ 11,5 (с, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,00 (д, 1H), 5,45 (ушир.с, 1H) м.д.; МС, (FIA) 213,8 (M+H); ВЭЖХ-метод А, R_t 2,441 мин.

25 Пример 222 4-Фтор-1H-индазол-3-иламин (A7): ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО): δ 11,7 (с, 1H), 7,17 (м, 1H), 7,05 (д, 1H), 6,7 (ушир.1H), 6,60 (дд, 1H), 5,20 (ушир.с, 2H) м.д.; МС (FIA) 152,0 (M+H); Метод А, R_t 2,256 мин.

30 Пример 223 5-Бром-1H-индазол-3-иламин (A8): ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО): δ 11,55 (ушир.с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,30 (д, 1H), 7,20 (д, 1H), 5,45 (ушир.с, 2H) м.д.; МС (FIA) 213,8 (M+H); Метод А, R_t 2,451 мин.

Пример 224 5-Нитро-1H-индазол-3-иламин (A9): ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО): δ 9,00 (с, 1H), 8,20 (д, 1H), 7,45 (д, 1H), 6,15 (ушир.с, 1H-) м.д.; Метод А, R_t 2,184 мин.

35 Пример 225 4-Пиррол-1-ил-1H-индазол-3-иламин (A10): ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО): δ 7,20 (с, 2H), 7,00 (с, 2H), 6,75 (м, 1H), 6,25 (с, 2H), 4,30 (д, 1H) м.д.; Метод А, R_t 2,625 мин.

Пример 226 4-Хлор-5,6-диметил-2-(2-трифторметилфенил)пиримидин (B1): Получено в виде бесцветного масла с выходом 75%. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7,70 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,64 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,55 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,48 (т, J=7,5 Гц, 1H), 2,54 (с, 3H), 2,36 (с, 3H) м.д.; МС (FIA) 287,0 (M+H); ВЭЖХ-метод А, R_t 3,891 мин.

40 Пример 227 4-Хлор-2-(2-хлорфенил)-5,6-диметилпиримидин (B2): Получено в виде желто-оранжевого масла с выходом 71%. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7,73 (м, 1H), 7,52 (м, 1H), 7,39 (м, 2H), 2,66 (с, 3H), 2,45 (с, 3H) м.д.; МС (FIA) 253,0 (M+H); ВЭЖХ-метод А, R_t 4,156 мин.

45 Пример 228 4-Хлор-6-метил-2-(2-трифторметилфенил)пиримидин (B3): Получено в виде бледно-желтого масла с выходом 68%. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7,72 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,65 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,57 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,52 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 2,54 (с, 3H) м.д.; МС (FIA) 273,0 (M+H); ВЭЖХ-метод А, R_t 3,746 мин.

50 Пример 229 4-Хлор-6-циклогексил-2-(2-трифторметилфенил)пиримидин (B4): Получено в виде желтого масла с выходом 22%. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7,70 (м, 2H), 7,57 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,50 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 2,65 (м, 1H), 1,9 (м, 2H), 1,8 (м, 2H), 1,5 (м, 2H), 1,3 (м, 2H), 1,2 (м, 2H) м.д.; МС (FIA) 341,0 (M+H).

Пример 230 4-Хлор-6-фенил-2-(2-трифторметилфенил)пиримидин (B5): Получено в виде желтого масла с выходом 53%. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 8,08 (дд, J=7,9, 1,6 Гц, 2H),

7,80 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,77 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,61 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,54 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,47 (м, 3H) м.д.; МС (FIA) 335,0 (M+H); ВЭЖХ-метод А, R_t 4,393 мин.

Пример 231 4-Хлор-2-(2,4-дихлорфенил)-5,6-диметилпиримидин (B6): Получено в виде белого твердого вещества с выходом 91%. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7,62 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,43 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,27 (дд, J=8,3, 2,0 Гц, 1H), 2,55 (с, 3H), 2,35 (с, 3H) м.д.; МС (FIA) 287, 289 (M+H); ВЭЖХ-метод А, R_t 4,140 мин.

Пример 232 4-Хлор-6-(2-хлорфенил)-2-(2-трифторметилфенил)-пиримидин (B7): Получено в виде желтого масла с выходом 52%. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7,75 (м, 3H), 7,65 (м, 2H), 7,53 (м, 1H), 7,44 (м, 1H), 7,36 (м, 2H) м.д.; МС (FIA) 369,1 (M+H); ВЭЖХ-метод А, R_t 4,426, мин.

Пример 233 4-Хлор-6-(2-фторфенил)-2-(2-трифторметилфенил)-пиримидин (B8): Получено в виде желтого масла с выходом 95%. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 8,24 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,78 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,76 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,60 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,53 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,43 (м, 1H), 7,23 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,13 (м, 1H) м.д.; МС (FIA) 353,0 (M+H).

Пример 234 4-Хлор-6-пиридин-2-ил-2-(2-трифторметилфенил)пиримидин (B9): Получено в виде бледно-желтого масла с выходом 50%. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 8,68 (м, 1H), 8,48 (дд, J=7,9, 0,8 Гц, 1H), 8,38 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,84 (м, 3H), 7,62 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,55 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,38 (м, 1H) м.д.; МС (FIA) 336,0 (M+H); ВЭЖХ-метод А, R_t 4,575 мин.

Пример 235 6-Бензил-4-хлор-2-(2-трифторметилфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин (B10): ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7,70 (д, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,55 (т, 1H), 7,48 (т, 1H), 7,32 (м, 4H), 7,25 (м, 1H), 3,74 (с, 2H), 3,66 (с, 2H), 2,99 (т, 2H), 2,80 (т, 2H) м.д.; LСМС (ES+) 404,17 (M+H); ВЭЖХ-метод А, R_t 3,18 мин.

Пример 236 7-Бензил-4-хлор-2-(2-трифторметилфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин (B11): ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7,69 (д, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,54 (т, 1H), 7,47 (т, 1H), 7,28 (м, 4H), 7,20 (м, 1H), 3,68 (с, 2H), 3,67 (с, 2H), 2,86 (т, 2H), 2,79 (т, 2H) м.д.; МС (ES+) 404,18 (M+H); ВЭЖХ-метод А, R_t 3,12 мин.

Пример 237 4-Хлор-2-(4-фтор-2-трифторметилфенил)хиназолин (B12): ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ 8,43 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,20-8,05 (м, 2H), 8,05-7,82 (м, 2H), 7,71-7,51 (м, 2H), ЖХ-МС (ES+) 327,09 (M+H). ВЭЖХ-метод д, R_t 4,56 мин.

Пример 238 4-Хлор-2-(2-хлор-5-трифторметилфенил)хиназолин (B13): ЖХ-МС (ES+) 342,97 (M+H). ВЭЖХ-метод д, R_t 4,91 мин.

Пример 239 4-Хлор-2-(2-хлор-4-нитрофенил)хиназолин (B14): ЖХ-МС (ES+) 319,98 (M+H). ВЭЖХ-метод д, R_t 4,45 мин.

Пример 240 4-Хлор-2-(2-трифторметилфенил)хиназолин (B15): Получено с выходом 57%. Белое твердое вещество. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,79 (т, 1H), 7,86 (т, 1H), 7,94 (м, 3H), 8,15 (дд, 1H), 8,20 (тд, 1H), 8,37 (м, 1H); EI-МС 308,9 (M).

Пример 241 4-Хлор-2-(2-трифторметилфенил)-6,7-дигидро-5H-циклопентапиримидин (B16): Получено с выходом 22%. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 2,19 (м, H), 3,01 (т, 2H), 3,08 (т, 2H), 7,49 (т, 1H), 7,55 (т, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,71 (д, 1H), EI-МС 299,0 (M+H).

Пример 242 4-Хлор-2-(2-хлорфенил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогептапиримидин (B17): Получено способом С с выходом 82% в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 1,67 (м, 4H), 1,87 (м, 2H), 3,02 (м, 4H), 7,28 (м, 2H), 7,40 (м, 1H), 7,65 (м, 1H); EI-МС 293,0 (M+1).

Пример 243 4-Хлор-2-(2-трифторметилфенил)-5,6,7,8,9,10-гексагидроциклооктапиримидин (B18): Получено с выходом 38% в виде коричневого масла. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 1,35 (м, 2H), 1,41 (м, 2H), 1,76 (м, 4H), 2,96 (м, 4H), 7,48 (т, 1H), 7,56 (т, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,70 (д, 1H); EI-МС 341,0 (M+1).

Пример 244 4-Хлор-8-метокси-2-(2-трифторметилфенил)хиназолин (B19): Получено из 8-метокси-2-(2-трифторметилфенил)-3H-хин-азолин-4-она (1,0 г, 3,12 ммоль), триэтиламингидрохлорида (472 мг, 3,43 ммоль) и POCl₃. Очистка флэш-хроматографией

дала белое твердое вещество (выход 89%). ВЭЖХ-метод А, R_t 4,10 мин. (98%), МС (m/z) 258,08 (M+H).

Пример 245 2-(4-Хлорхиназолин-2-ил)бензонитрил (В20): Получено в виде желтого твердого вещества с выходом 1,5%. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,47 (д, 1H), 8,24 (д, 1H), 8,16 (д, 1H), 8,07 (примесь), 7,94 (т, 1H), 7,92 (примесь), 7,86 (д, 1H), 7,68 (м, 2H), 7,65 (примесь), 7,54 (примесь), 7,49 (т, 1H), 4,2 (примесь), 1,05 (примесь) м.д.; МС (LC/МС) 266,05 (M+H); ВЭЖХ-метод А, R_t 3,88 мин.

Пример 246 6-Метил-2-(2-трифторметилфенил)-3Н-пиримидин-4-он (D3): Получено в виде желтого твердого вещества с выходом 50%. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 12,7 (ушир.с, 1H), 7,9 (м, 1H), 7,8 (м, 2H), 7,7 (м, 1H), 6,3 (с, 1H), 2,21 (с, 3H) м.д.; МС (FIA) 255,0 (M+H); ВЭЖХ-метод А, R_t 2,578 мин.

Пример 247 6-Циклогексил-2-(2-трифторметилфенил)-3Н-пиримидин-4-он (D4): Получено в виде не совсем белого твердого вещества с выходом 54%. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 12,9 (ушир.с, 1H), 7,9 (м, 4H), 5,3 (с, 1H), 2,5 (м, 1H), 1,9 (м, 5H), 1,4 (м, 5H) м.д.; МС (FIA) 323,1 (M+H); ВЭЖХ-метод А, R_t 3,842 мин.

Пример 248 2-(2-Хлор-5-трифторметилфенил)-3Н-хиназолин-4-он (D10): ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,32-8,25 (м, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,91-7,72 (м, 1H), 7,66-7,55 (м, 1H), ЖХ-МС (ES+) 325,01 (M+H). ВЭЖХ-метод D, R_t 3,29 мин.

Пример 249 2-(4-Фтор-2-трифторметилфенил)-3Н-хиназолин-4-он (D14): ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,28 (д, 8,0Гц, 1H), 7,94-7,84 (м, 1H), 7,84-7,77 (м, 1H), 7,76-7,67 (м, 2H), 7,65-7,53 (м, 2H), ЖХ-МС (ES+) 309,06 (M+H). ВЭЖХ-метод D, R_t 2,88 мин.

Пример 250 2-(4-Нитро-2-хлорфенил)-3Н-хиназолин-4-он (D15): ЖХ-МС (ES+) 302,03 (M+H). ВЭЖХ-метод D, R_t 2,81 мин.

Пример 251 2-(5-Фтор-2-трифторметилфенил)-3Н-хиназолин-4-он (D17): ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,28 (д, R_t J=8,05Гц, 1H), 7,96 (дд, J=5,05, 8,55Гц, 1H), 7,89 (т, J=7,9Гц, 1H), 7,78-7,69 (м, 1H), 7,66-7,46 (м, 3H), ЖХ-МС (ES+) 309,14 (M+H). ВЭЖХ-метод д, R_t 2,90 мин.

Пример 252 (1Н-Индазол-3-ил)-(2-фенилхиназолин-4-ил)амин (III-1): Получено способом А в ДМФ в количестве 70 мг (выход 50%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 13,1 (с, ушир., 1H), 8,48 (д, 1H), 7,91 (д, 2H), 7,76 (ушир.2H), 7,45 (м, 2H), 7,36 (д, 1H), 7,20 (м, 4H), 6,86 (т, 1H) м.д., МС (ES+) 338,07 (M+H); (ES-) 336,11 (M-H); ВЭЖХ-метод А, R_t 2,88 мин.

Пример 253 (5-Метил-2Н-пиразол-3-ил)-(2-фенил-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-4-ил)амин (III-7): Получено способом А. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 12,1 (с, ушир., 1H), 8,70 (с, ушир., 1H), 8,37 (д, J=6,7 Гц, 2H), 7,54 (м, 3H), 6,67 (с, 1H), 2,82 (м, 2H), 2,68 (м, 2H), 2,37 (с, 3H), 1,90 (с, ушир.4H); МС 306,1 (M+H).

Пример 254 (5-Метил-2Н-пиразол-3-ил)-(2-фенил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-циклогептапиримидин-4-ил)амин (III-8): ВЭЖХ-метод Е, R_t 1,124 мин.

Пример 255 (5-Метил-2Н-пиразол-3-ил)-(2-пиридин-4-ил-хиназолин-4-ил)амин (III-9): Желтое твердое вещество, т.пл. 286-289°C, ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 2,35 (3H, с), 6,76 (1H, с), 7,61 (3H, м), 7,89 (2H, м), 8,32 (2H, д), 8,70 (1H, д), 8,78 (2H, д), 10,56 (1H, ушир.с), 12,30 (1H, ушир.с); ИК (твердое вещество) 1620, 1598, 1571, 1554, 1483, 1413, 1370, 1328; МС 303,2 (M+H)⁺

Пример 256 (7-Хлор-2-пиридин-4-илхиназолин-4-ил)-(5-метил-2Н-пиразол-3-ил)амин (III-28): ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 2,35 (3H, с), 6,75 (1H, с), 7,65 (1H, д), 7,93 (1H, с), 8,30 (2H, д), 8,73 (1H, д), 8,79 (2H, д), 10,69 (1H, с), 12,33 (1H, с); МС m/z 337,2 (M+H)⁺.

Пример 257 (6-Хлор-2-пиридин-4-илхиназолин-4-ил)-(5-метил-2Н-пиразол-3-ил)амин (III-29): ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 2,31 (3H, с); 6,74 (1H, с), 7,89 (1H, с), 8,30 (2H, д), 8,80 (2H, д), 8,91 (1H, с), 10,63 (1H, с), 12,29 (1H, с); МС 337,2 (M+H)⁺.

Пример 258 (2-Циклогексилхиназолин-4-ил)-(5-метил-2Н-пиразол-3-ил)амин (III-30): ^1H ЯМР (DMSO) δ 2,35 (3H, с), 1,70 (3H, м), 1,87 (2H, д), 1,99 (2H, д), 2,95 (1H, т), 6,72 (1H, с), 7,75 (1H, д), 7,88 (1H, с), 7,96 (1H, с), 8,83 (1H, с), 11,95 (1H, с),

12,70 (1H, c); МС 308,4 (M+N)⁺.

Пример 259 (5-Метил-2H-пиразол-3-ил)-(2-фенилхиназолин-4-ил)амин (III-31): т.пл. 246°C; ¹H ЯМР (400 МГц) δ 2,35 (3H, c), 6,70 (1H, ушир.с), 7,51-7,57 (4H, м), 7,83-7,84 (2H, д), 8,47-8,50 (2H, д), 8,65 (1H, д), 10,4 (1H, c), 12,2 (1H, ушир.с); ИК (твердое вещество) 3696, 3680, 2972, 2922, 2865; МС 302,1 (M+N)⁺.

Пример 260 [2-(4-Иодфенил)хиназолин-4-ил]-(5-метил-2H-пиразол-3-ил)амин (III-32): ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 2,34 (3H, c), 6,72 (1H, c), 7,56 (1H, д), 7,84 (2H, д), 7,93 (2H, д), 8,23 (2H, д), 8,65 (1H, c), 10,44 (1H, c), 12,24 (1H, c); МС 428,5 (M+N)⁺.

Пример 261 [2-(3,4-Дихлорфенил)хиназолин-4-ил]-(5-метил-2H-пиразол-3-ил)амин (III-33): Суспензию 2-(3,4-дихлорфенил)-3H-хиназолин-4-она (1 г, 3,43 ммоль) в оксихлориде фосфора (4 мл) перемешивали при 110°C в течение 3 часов. Удаляли выпариванием растворитель и остаток осторожно обрабатывали холодным водным насыщенным раствором NaHCO₃. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали эфиром с получением 4-хлор-2-(3,5-дихлорфенил)хиназолина в виде белого твердого вещества (993 мг, 93%). К полученному выше соединению (400 мг, 1,29 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли 3-амино-5-метилпиразол (396 мг, 2,58 ммоль) и полученную смесь нагревали при 65°C в течение ночи. Выпаривали растворители и остаток растирали с этилацетатом, фильтровали и промывали минимальным количеством этанола с получением соединения III-33 в виде белого твердого вещества (311 мг, 65%): т.пл. 274°C; ¹H ЯМР (DMCO) δ 2,34 (3H, c), 6,69 (1H, c), 7,60 (1H, м), 7,84 (1H, д), 7,96 (2H, д), 8,39 (1H, дд), 8,60 (1H, д), 8,65 (1H, д), 10,51 (1H, c), 12,30 (1H, c); ИК (твердое вещество) 1619, 1600, 1559, 1528, 1476, 1449, 1376, 1352, 797, 764, 738; МС 370,5 (M+N)⁺.

Пример 262 [2-(4-Бромфенил)хиназолин-4-ил]-(5-метил-2H-пиразол-3-ил)амин (III-34): т.пл. 262-265°C; ¹H ЯМР (DMCO) δ 2,34 (3H, c), 6,73 (1H, c), 7,55 (1H, м), 7,74 (2H, д), 7,83 (2H, м), 8,40 (2H, д), 8,65 (1H, д), 10,44 (1H, c), 12,25 (1H, c); ИК (твердое вещество) 1603, 1579, 1546, 1484, 1408, 1365; МС 380,1/382,1 (M+N)⁺.

Пример 263 [2-(4-Хлорфенил)хиназолин-4-ил]-(5-метил-2H-пиразол-3-ил)амин (III-35): т.пл. >300°C; ¹H ЯМР (DMCO) δ 2,34 (3H, c), 6,74 (1H, c), 7,53-7,62 (3H, м), 7,84 (2H, д), 8,47 (2H, д), 8,65 (1H, д), 10,44 (1H, c), 12,26 (1H, c); ИК (твердое вещество) 1628, 1608, 1584, 1546, 1489, 1408, 1369, 1169; МС 336,2 (M+N)⁺.

Пример 264 [2-(3,5-Дихлорфенил)хиназолин-4-ил]-(5-метил-2H-пиразол-3-ил)амин (III-36): ¹H ЯМР (DMCO) δ 2,34 (3H, c), 6,69 (1H, c), 7,96 (1H, д), 8,21 (3H, м), 8,56 (1H, д), 8,60 (2H, д), 10,51 (1H, c), 12,30 (1H, c); ИК (твердое вещество) 1546, 1331, 802, 763, 729, 658, 652; МС 370,5 (M+N)⁺.

Пример 265 [2-(4-Цианофенил)хиназолин-4-ил]-(5-метил-2H-пиразол-3-ил)амин (III-37): т.пл. 263°C; ¹H ЯМР (DMCO) δ 2,34 (3H, c), 6,72 (1H, c), 7,61 (1H, д), 7,88 (2H, c), 8,04 (2H, д), 8,63 (2H, д), 8,67 (1H, c), 10,52 (1H, c), 12,27 (1H, c); ИК (твердое вещество) 1739, 1436, 1366, 1229, 1217; МС 327,2 (M+N)⁺.

Пример 266 [2-(3-Иодфенил)хиназолин-4-ил]-(5-метил-2H-пиразол-3-ил)амин (III-38): т.пл. 234-235°C; ¹H ЯМР (DMCO) δ 2,35 (3H, c), 6,73 (1H, c), 7,35 (1H, м), 7,56 (1H, м), 7,85 (3H, м), 8,47 (1H, м), 8,65 (1H, м), 8,86 (1H, c), 10,49 (1H, c), 12,28 (1H, ушир.с); ИК (твердое вещество) 1560, 1541, 1469, 1360; МС 428,1 (M+N)⁺.

Пример 267 [2-(4-Этилсульфанилфенил)хиназолин-4-ил]-(5-метил-2H-пиразол-3-ил)амин (III-39): т.пл. 229-231°C; ¹H ЯМР (DMCO) δ 1,29 (3H, т), 2,35 (3H, c), 3,07 (2H, кв), 6,76 (1H, c), 7,43 (2H, д), 7,51 (1H, м), 7,81 (2H, м), 8,41 (2H, д), 8,64 (1H, д), 10,38 (1H, c), 12,24 (1H, ушир.с); ИК (твердое вещество) 1587, 1574, 1555, 1531, 1484, 1412, 1369; МС 362,1 (M+N)⁺.

Пример 268 (5-Циклопропил-2H-пиразол-3-ил)-(2-фенилхиназолин-4-ил)амин (III-40): т.пл. 218-219°C; ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 0,70-0,80 (2H, м), 0,90-1,00 (2H, м), 6,70 (1H, c), 7,45-7,55 (4H, м), 7,80-7,85 (2H, м), 8,45-8,55 (2H, м), 8,65 (1H, д), 10,40 (1H,

с), 12,27 (1H, с); ИК (твердое вещество) 1624, 1605, 1591, 1572, 1561, 1533, 1479, 1439, 1419, 1361, 1327, 997, 828, 803, 780, 762, 710; МС 328,2 (M+H)⁺.

Пример 269 [2-(4-трет-Бутилфенил)хиназолин-4-ил]-(5-метил-2H-пиразол-3-ил)амин (III-41): т.пл >300°C; ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 1,35 (9H, с), 2,34 (3H, с), 6,79 (1H, с), 7,55 (3H, д), 7,85 (2H, д), 8,39 (2H, д), 8,62 (1H, д), 10,35 (1H, с), 12,22 (1H, с); ИК (твердое вещество) 1603, 1599, 1577, 1561, 1535, 1481, 1409, 1371, 1359, 998, 841, 825, 766, 757; МС 358,3 (M+H)⁺.

Пример 270 [2-(4-Хлорфенил)хиназолин-4-ил]-(5-циклопропил-2H-пиразол-3-ил)амин (III-42): ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 0,77 (4H, ушир.м), 2,05 (1H, м), 6,59 (1H, с), 7,60 (1H, д), 7,85 (2H, д), 7,91 (2H, д), 8,22 (2H, д), 8,65 (1H, с), 10,51 (1H, с), 12,33 (1H, с); МС 362,1 (M+H)⁺.

Пример 271 (2-Бензо[1,3]диоксол-5-илхиназолин-4-ил]-(5-метил-2H-пиразол-3-ил)амин (III-43): ¹H ЯМР (DMCO) δ 2,33 (3H, с), 6,13 (2H, с), 6,78 (1H, с), 7,11 (1H, д), 7,80 (1H, т), 7,94 (1H, с), 8,09 (3H, м), 8,25 (1H, д), 10,34 (1H, с), 12,21 (1H, с); МС 346,5 (M+H)⁺.

Пример 272 [2-(4-Диметиламинофенил)хиназолин-4-ил]-(5-метил-2H-пиразол-3-ил)амин (III-44): ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 2,02 (6H, с), 2,39 (3H, с), 6,83 (1H, с), 7,71 (1H, д), 7,98 (2H, с), 8,04 (2H, д), 8,33 (2H, д), 8,67 (1H, с), 11,82 (1H, с), 12,72 (1H, с); МС 345,3 (M+H)⁺.

Пример 273 [2-(3-Метоксифенил)хиназолин-4-ил]-(5-метил-2H-пиразол-3-ил)амин (III-45): т.пл. 226°C; ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 2,34 (3H, с), 3,92 (3H, с), 6,72 (1H, с), 7,21 (1H, д), 7,57 (1H, т), 7,79 (1H, т), 8,02 (3H, м), 8,14 (1H, с), 8,79 (1H, д), 10,39 (1H, с), 12,22 (1H, с); ИК (твердое вещество) 1599, 1572, 1538, 1478, 1427, 1359, 833, 761, 661; МС 332,2 (M+H)⁺.

Пример 275 (5-Циклопропил-2H-пиразол-3-ил)-[2-(3,4-дихлорфенил)хиназолин-4-ил]амин (III-46): ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 0,86 (2H, д), 1,02 (2H, д), 1,69 (1H, м), 6,56 (1H, с), 7,57 (1H, д), 7,84 (4H, м), 8,40 (1H, д), 8,58 (1H, с), 8,64 (1H, с), 10,53 (1H, с), 12,36 (1H, с); МС 396,0 (M+H)⁺.

Пример 276 (2-Бифенил-4-илхиназолин-4-ил)-(5-метил-2H-пиразол-3-ил)амин (III-47): К смеси [2-(4-бромфенил)хиназолин-4-ил]-(5-метил-2H-пиразол-3-ил)амин (III-34) (196 мг, 0,51 ммоль) и фенилбороновой кислоты (75 мг, 0,62 ммоль) в смеси ТГФ-вода (1:1, 4 мл) добавляли Na₂CO₃ (219 мг, 2,06 ммоль), трифенилфосфин (9 мг, 1/15 мол.%) и ацетат палладия (1 мг, 1:135 мол.%). Полученную смесь нагревали при 80°C в течение ночи, выпаривали растворители и остаток очищали флэш-хроматографией (градиент смеси дихлорметан-МеОН) с получением соединения III-21 в виде желтого твердого вещества (99 мг, 51%): ¹H ЯМР (DMCO) δ 2,37 (3H, с), 6,82 (1H, с), 7,39-7,57 (4H, м), 7,73-7,87 (6H, м), 8,57 (2H, д), 8,67 (1H, д), 10,42 (1H, с), 12,27 (1H, с); МС 378,2 (M+H)⁺.

Пример 277 [2-(4-Этилфенил)хиназолин-4-ил]-(5-метил-2H-пиразол-3-ил)амин (III-48): К смеси [2-(4-бромфенил)хиназолин-4-ил]-(5-метил-2H-пиразол-3-ил)амин (III-34) (114 мг, 0,3 ммоль) и триметилсилилацетилена (147 мг, 1,5 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавляли CuI (1,1 мг, 1:50 мол.%), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (4,2 мг, 1:50 мол.%) и триэтиламин (121 мг, 0,36 ммоль). Полученную смесь нагревали при 120°C в течение ночи и выпаривали растворитель. Остаток растирали в этилацетате и полученный осадок собирали фильтрованием. Собранное твердое вещество суспендировали в ТГФ (3 мл) и добавляли ТВАФ (1 М в ТГФ, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и выпаривали растворитель. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, градиент смеси DCM-МеОН) с получением соединения III-48 в виде белого твердого вещества (68 мг, 70%): ¹H ЯМР (DMCO) δ 2,34 (3H, с), 4,36 (1H, с), 6,74 (1H, с), 7,55 (1H, м), 7,65 (2H, д), 7,84 (2H, м), 8,47 (2H, д), 8,65 (1H, д), 10,43 (1H, с), 12,24 (1H, с); МС 326,1 (M+H)⁺.

Пример 278 [2-(3-Этилфенил)хиназолин-4-ил]-(5-метил-2H-пиразол-3-ил)амин (III-49): т.пл. 204-207°C; ¹H ЯМР (DMCO) δ 2,34 (3H, с), 4,28 (1H, с), 6,74 (1H, с), 7,55-7,63 (3H, м), 7,83-7,87 (2H, м), 8,49 (1H, д), 8,57 (1H, с), 8,65 (1H, д), 10,46 (1H, с),

12,27 (1H, c); ИК (твердое вещество) 1598, 1574, 1541, 1489, 1474, 1422, 1365; МС 326,1 (M+H)⁺.

Пример 279 [2-(3-Метилфенил)хиназолин-4-ил]-(5-метил-2H-пиразол-3-ил)амин (III-50): Суспензию 1H-хиназолин-2,4-диона (10,0 г, 61,7 ммоль) в POCl₃ (60 мл, 644 ммоль) и N,N-диметиланилине (8 мл, 63,1 ммоль) кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов. Избыточный POCl₃ удаляли в вакууме, остаток выливали на лед и полученный осадок собирали фильтрованием. Неочищенный твердый продукт 2,4-дихлорхиназолин (6,5 г, выход 53%) промывали водой и сушили в вакууме для применения на следующей стадии без дополнительной очистки. К раствору 2,4-дихлорхиназолина (3,3 г, 16,6 ммоль) в безводном этаноле (150 мл) добавляли 5-метил-1H-пиразол-3-иламин (3,2 г, 32,9 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Полученный осадок собирали фильтрованием, промывали этанолом и сушили в вакууме с получением 4,0 г (выход 93%) (2-хлорхиназолин-4-ил)-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)амин, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. К раствору (2-хлорхиназолин-4-ил)-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)амин (50 мг, 0,19 ммоль) в ДМФ (1,0 мл) добавляли м-толилбороновую кислоту (0,38 ммоль), 2M Na₂CO₃ (0,96 ммоль) и три-трет-бутилфосфин (0,19 ммоль). Колбу продували азотом и добавляли катализатор PdCl₂(dppf) одной порцией. Затем реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 10 часов, охлаждали до комнатной температуры и вливали в воду (2 мл). Полученный осадок собирали фильтрованием, промывали водой и очищали путем ВЭЖХ с получением соединения III-50 в виде бледно-желтого твердого вещества (61 мг, 75%): ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,3 (ушир.с, 1H), 10,4 (ушир.с, 1H), 8,75 (д, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,25 (д, 1H), 7,78 (с, 2H), 7,55 (м, 1H), 7,45 (м, 1H), 7,35 (м, 1H), 6,80 (с, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,30 (с, 3H); МС 316,1 (M+H).

Пример 280 [2-(3,5-Дифторфенил)хиназолин-4-ил]-(5-метил-2H-пиразол-3-ил)амин (III-51): ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,3 (ушир.с, 1H), 10,8 (ушир.с, 1H), 8,63 (д, 1H), 7,95 (д, 2H), 7,85 (м, 2H), 7,58 (т, 1H), 7,41 (т, 1H), 6,59 (с, 1H), 2,27 (с, 3H); МС 338,1 (M+H).

Пример 281 [2-(3-Хлор-4-фторфенил)хиназолин-4-ил]-(5-метил-2H-пиразол-3-ил)амин (III-52): ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,4 (ушир.с, 1H), 10,8 (ушир.с, 1H), 8,65 (д, 1H), 8,50 (д, 1H), 8,36 (м, 1H), 7,85 (м, 1H), 7,60 (м, 1H), 6,62 (с, 1H), 2,30 (с, 3H); МС 354,1 (M+H).

Пример 282 (5-Метил-2H-пиразол-3-ил)-[2-(3-трифторметилфенил)хиназолин-4-ил]амин (III-53): ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,2 (ушир., 1H), 10,45 (ушир., 1H), 7,53 (с, 1H), 7,43 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,06 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,65 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,57 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,51 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,43 (т, J=7,8 Гц, 1H), 6,32 (т, J=7,6 Гц, 1H), 5,51 (с, 1H), 2,03 (с, 3H); МС 370,2 (M+H).

Пример 283 [2-(3-Цианфенил)хиназолин-4-ил]-(5-метил-2H-пиразол-3-ил)амин (III-54): ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,01 (с, 1H), 8,96 (м, 2H), 8,28 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,16 (с, ушир., 2H), 8,06 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,88 (м, 1H), 6,96 (с, 1H), 2,58 (с, 3H); МС 327,1 (M+H).

Пример 284 [2-(3-Изопропилфенил)хиназолин-4-ил]-(5-метил-2H-пиразол-3-ил)амин (III-55): ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,89 (д, J=7,5 Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,08 (м, 2H), 7,81 (т, ушир., 1H), 7,67 (м, 2H), 6,88 (с, 1H), 3,12 (м, 1H), 2,40 (с, 3H), 1,38 (д, J=6,9 Гц, 6H); МС 344,2 (M+H).

Пример 285 (5-Метил-2H-пиразол-3-ил)-(2-пиридин-3-ил-хиназолин-4-ил)амин (III-56): ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,50 (с, 1H), 8,84 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,80 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,66 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,87 (м, 2H), 7,77 (м, 1H), 7,60 (т, J=7,2 Гц, 1H), 6,67 (с, 1H), 2,28 (с, 3H); МС 303,1 (M+H).

Пример 286 [2-(3-Ацетилфенил)хиназолин-4-ил]-(5-метил-2H-пиразол-3-ил)амин (III-57): ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,80 (с, 1H), 8,55 (д, J=7,7 Гц, 1H), 8,42 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,00 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,76 (м, 2H), 7,58 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,48 (с, ушир., 1H), 6,60 (с, 1H), 2,49 (с, 3H), 2,03 (с, 3H); МС 344,1 (M+H).

Пример 287 [2-(3,5-Дитрифторметилфенил)хиназолин-4-ил]-(5-метил-2H-пиразол-3-

ил)амин (III-58): ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,7 (с, ушир., 1H), 8,95 (с, 2H), 8,63 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,86 (м, 2H), 7,58 (т, $J=6,9$ Гц, 1H), 6,62 (с, 1H), 2,26 (с, 3H); МС 438,1 (M+H).

5 Пример 288[2-(3-Гидроксиметилфенил)хиназолин-4-ил]-(5-метил-2H-пиразол-3-ил)амин (III-59): ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,74 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,17 (с, ушир., 1H), 7,95 (с, ушир., 1H), 7,89 (с, ушир., 1H), 7,62 (м, 3H), 6,72 (с, 1H), 5,53 (с, 1H), 4,60 (с, 2H), 2,28 (с, 3H); МС 332,1 (M+H).

10 Пример 289 (5-Метил-2H-пиразол-3-ил)-[2-(3-феноксифенил)-хиназолин-4-ил]амин (III-60): т.п. 231-232°C; ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 2,21 (3H, с), 6,59 (1H, с), 7,10-7,22 (4H, м), 7,41-7,45 (2H, м), 7,54-7,59 (2H, м), 7,81 (2H, с), 8,09 (1H, с), 8,27 (1H, м), 8,64 (1H, м), 10,40 (1H, с), 12,20 (1H, с); ИК (твердое вещество) 1589, 1560, 1541, 1536, 1484, 1360, 1227; МС 394,7 (M+H)⁺.

15 Пример 290 (5-Циклопропил-2H-пиразол-3-ил)-[2-(3-феноксифенил)хиназолин-4-ил]амин (III-61): т.пл. 193-195°C; ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 0,67 (2H, м), 0,93 (2H, м), 1,87 (1H, м), 6,56 (1H, с), 7,06-7,20 (4H, м), 7,40-7,43 (2H, м), 7,55-7,59 (2H, м), 7,81 (2H, с), 8,11 (1H, с), 8,27 (1H, м), 8,63 (1H, м), 10,43 (1H, с), 12,26 (1H, с); ИК (твердое вещество) 1589, 1574, 1527, 1483, 1369, 1226; МС 420,7 (M+H)⁺.

20 Пример 291 (5-Метил-2H-пиразол-3-ил)-(2-тиофен-3-ил-хиназолин-4-ил)амин (III-62): ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,78 (с, ушир., 1H), 8,75 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 8,68 (с, 1H), 7,98 (дд, $J=7,9$, 7,5 Гц, 1H), 7,89 (м, 2H), 7,81 (м, 1H), 7,68 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,69 (с, 1H), 2,30 (с, 3H); МС 308,1 (M+H).

25 Пример 292 (2-Фенилхиназолин-4-ил)-(2H-пиразол-3-ил)амин (III-63): т.пл. 247-249°C; ^1H ЯМР (ДМСО) δ 6,99 (1H, ушир.с), 7,49-7,58 (5H, м), 7,81 (1H, ушир.с), 7,83 (2H, м), 8,47-8,49 (2H, м), 8,66 (1H, д), 10,54 (1H, с), 12,59 (1H, с); ИК (твердое вещество) 3145, 2922, 1622, 1597; МС 288,2 (M+H)⁺.

30 Пример 293 (2H-Пиразол-3-ил)-(2-пиридин-4-ил-хиназолин-4-ил)амин (III-64): т.пл. 285-286°C; ^1H ЯМР (ДМСО) δ 6,99 (1H, ушир.с), 7,65 (1H, м), 7,81-7,94 (3H, м), 8,3-8,35 (2H, м), 8,73 (1H, д), 8,84-8,90 (2H, м), 10,76 (1H, с), 12,6 (1H, с); ИК (твердое вещество) 3180, 2972, 1600, 1574; МС 289,2 (M+H)⁺.

35 Пример 294 (5-Этил-2H-пиразол-3-ил)-(2-фенилхиназолин-4-ил)амин (III-65): т.пл. 221-222°C; ^1H ЯМР (ДМСО) δ 1,31 (3H, т), 2,68 (2H, д), 6,80 (1H, с), 7,50-7,60 (4H, м), 8,45-8,55 (2H, м), 8,65-8,75 (1H, м), 10,44 (1H, с), 12,27 (1H, с); ИК (твердое вещество) 3190, 1622, 1595, 1575, 1533, 1482, 1441, 1420, 1403, 1361, 758, 711; МС 316,2 (M+H)⁺.

40 Пример 295 (2-Фенилхиназолин-4-ил)-(5-пропил-2H-пиразол-3-ил)амин (III-66): т.пл. 204-205°C; ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 1,02 (3H, т), 1,66-1,75 (2H, м), 2,69 (2H, т), 6,80 (1H, с), 7,45-7,60 (4H, м), 7,80-7,88 (2H, м), 8,45-8,50 (2H, м), 8,65 (1H, д), 10,39 (1H, с), 12,25 (1H, с); ИК (твердое вещество) 1621, 1560, 1572, 1533, 1479, 1441, 1421, 1363, 1328, 999, 827, 808, 763, 709, 697; МС 330,2 (M+H)⁺.

45 Пример 296 (5-Изопропил-2H-пиразол-3-ил)-(2-фенилхиназолин-4-ил)амин (III-67): т.пл. 218-219°C; ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 1,36 (6H, д), 3,05 (1H, м), 6,86 (1H, с), 7,48-7,59 (4H, м), 7,80-7,88 (2H, м), 8,49-8,58 (2H, м), 8,66 (1H, д), 10,47 (1H, с), 12,30 (1H, с); ИК (твердое вещество) 3173, 2968, 1619, 1593, 1573, 1533, 1478, 1438, 1413, 1398, 1363, 1329, 995, 822, 798, 761, 707, 666, 659; МС 330,2 (M+H)⁺.

50 Пример 297 (5-трет-Бутил-2H-пиразол-3-ил)-(2-фенилхиназолин-4-ил)амин (III-68): т.пл. 136-137°C; ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 1,38 (9H, с), 6,87 (1H, ушир.с), 7,51-7,57 (4H, м), 7,84-7,85 (2H, м), 8,49-8,51 (2H, м), 8,65 (1H, д), 10,43 (1H, с), 12,21 (1H, ушир.с); ИК (твердое вещество) 3162, 2963, 1621, 1590, 1572; МС 344,2 (M+H)⁺.

Пример 298 (5-трет-Бутил-2H-пиразол-3-ил)-(2-пиридин-4-ил-хиназолин-4-ил)амин (III-69): т.пл. >300°C; ^1H ЯМР (ДМСО) δ 1,38 (9H, с), 6,82 (1H, ушир.с), 7,63 (1H, м), 7,86-7,91 (2H, м), 8,32-8,33 (2H, д), 8,69 (1H, д), 8,75-8,76 (2H, д), 10,60 (1H, с),

12,31 (1H, ушир.с); ИК (твердое вещество) 3683, 3149, 2963, 1621; МС 345,2 (M+N)⁺.

Пример 299 (5-Циклопентил-2H-пиразол-3-ил)-(2-фенилхиназолин-4-ил)амин (III-70): т.пл. 240-241 °С; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,68-1,89 (6H, м), 2,03-2,17 (2H, м), 3,14-3,22 (1H, м), 6,80 (1H, с), 7,50-7,60 (4H, м), 7,80-7,89 (2H, м), 8,45-8,52 (2H, м), 8,67 (1H, д), 10,52 (1H, с), 12,26 (1H, с); ИК (твердое вещество) 2957, 1621, 1591, 1571, 1531, 1476, 1438, 1405, 1370, 1325, 999, 951, 801, 775, 761, 747, 710695, 668, 654; МС 356,2(M+N)⁺.

Пример 300 (5-Фенил-2H-пиразол-3-ил)-(2-фенилхиназолин-4-ил)амин (III-71): т.пл. 207-209 °С; ¹H ЯМР (ДМСО) δ 7,38-7,40 (1H, м), 7,50-7,58 (6H, м), 7,82-7,88 (4H, м), 8,51 (2H, м), 8,67 (1H, с), 10,58 (1H, с), 13,11 (1H, ушир.с); ИК (твердое вещество) 3345, 3108, 1627, 1612; МС 364,2 (M+N)⁺.

Пример 301 (5-Карбокси-2H-пиразол-3-ил)-(2-фенилхиназолин-4-ил)амин (III-72): (5-Метоксикарбонил-2H-пиразол-3-ил)-(2-фенилхиназолин-4-ил)амин (III-73) (345 мг, 1 ммоль) в ТГФ (6 мл) обрабатывали NaOH (1 М, 4,0 мл), перемешивали при 50 °С в течение 5 часов, охлаждали до комнатной температуры и нейтрализовали добавлением 1 М HCl. Смесь концентрировали в вакууме для удаления ТГФ, после чего разбавляли водой и полученный осадок отфильтровывали. Полученное твердое вещество высушивали при 80 °С в вакууме с получением соединения III-72 в виде не совсем белого твердого вещества (312 мг, 94%): т.пл. 289-291 °С; ¹H ЯМР (ДМСО) δ 7,45 (1H, ушир.с), 7,50-7,60 (5H, м), 7,80-7,88 (2H, м), 7,40-7,50 (2H, м), 8,60-8,70 (1H, д), 10,70 (1H, с), 13,00-13,80 (2H, ушир.с); ИК (твердое вещество) 1699, 1624, 1607, 1570, 1539, 1506, 1486, 1398, 1333, 1256, 1177, 1004, 827, 764, 705; МС 332,3 (M+N)⁺.

Пример 302 (5-Метоксикарбонил-2H-пиразол-3-ил)-(2-фенилхиназолин-4-ил)амин (III-73): т.пл. 271-273 °С; ¹H ЯМР (ДМСО) δ 3,95 (3H, с), 7,50-7,65 (5H, м), 7,80-7,98 (2H, м), 8,40-8,50 (2H, м), 8,65-8,73 (1H, м), 10,80 (1H, с), 13,80 (1H, с); ИК (твердое вещество) 3359, 1720, 1624, 1597, 1561, 1538, 1500, 1475, 1435, 1410, 1358, 1329, 1283, 1261, 1146, 1125, 1018, 1010, 944, 827, 806, 780, 763, 703, 690, 670; МС 346,3 (M+N)⁺.

Пример 303 (5-Гидроксиметил-2H-пиразол-3-ил)-(2-фенилхиназолин-4-ил)амин (III-74): Раствор (5-метоксикарбонил-2H-пиразол-3-ил)-(2-фенилхиназолин-4-ил)амин (III-73) (345 мг, 1 ммоль) в безводном ТГФ (10 мл) обрабатывали борогидридом лития (125 мг, 5,75 ммоль) при 65 °С в течение 5 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и затем объединяли с 2 М HCl и этилацетатом. Добавляли твердый гидрокарбонат натрия для получения рН 8 и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракты сушили над сульфатом магния и концентрировали. Очистка флэш-хроматографией (SiO₂, градиент смеси метанол-дихлорметан) дала соединение III-74 (95 мг, 30%) в виде не совсем белого твердого вещества: ¹H ЯМР (ДМСО) δ 4,58 (2H, д, CH₂), 5,35 (1H, с, OH), 6,94 (1H, с), 7,50-7,60 (4H, м), 7,85-7,90 (2H, м), 8,48-8,54 (2H, м), 8,69 (1H, 1H), 10,40 (1H, с), 12,48 (1H, с); ИК (твердое вещество) 1652, 1621, 1603, 1575, 1558, 1539, 1532, 1480, 1373, 1320, 1276, 1175, 1057, 1037, 1007, 951, 865, 843, 793, 780, 7124; МС 318,2(M+N)⁺.

Пример 304 (5-Метоксиметил-2H-пиразол-3-ил)-(2-фенилхиназолин-4-ил)амин (III-75): т.пл. 190-191 °С; ¹H ЯМР (ДМСО) δ 3,34-(3H, с), 4,45 (2H, с), 7,00 (1H, с), 7,50-1,62 (4H, м), 7,82-7,90 (2H, м), 8,45-8,52 (2H, м), 8,65 (1H, ушир.с), 10,50 (1H, с), 12,30 (1H, с); ИК (твердое вещество) 3177, 1606, 1589, 1530, 1479, 1441, 1406, 1374, 1363, 1329, 1152, 1099, 999, 954, 834, 813, 766, 707, 691; МС 332,3(M+N)⁺.

Пример 305 [5-(3-Гидроксипроп-1-ил)-2H-пиразол-3-ил]-(2-фенилхиназолин-4-ил)амин (III-76): Раствор (5-бензилоксипропил-2H-пиразол-3-ил)-(2-фенилхиназолин-4-ил)амин (III-78) (200 мг, 0,46 ммоль) в толуоле (4 мл) и ацетонитриле (8 мл) перемешивали с триметилсилилиодидом (0,64 мл, 4,6 ммоль) при 55 °С в течение 3 часов с получением раствора янтарного цвета. Полученную смесь разбавляли этилацетатом и водным раствором гидрокарбоната натрия. Полученные слои разделяли, органический слой сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Очистка флэш-хроматографией

(SiO₂, градиент смеси метанол-дихлорметан) дала желтое масло (115 мг). Растирание с дихлорметаном дало соединение III-76 в виде не совсем белого твердого вещества, высушенного при 75°C в вакууме (83 мг, 52%): т.пл. 164-165°C; ¹H ЯМР (DMCO) δ 1,80-1,90 (2H, м), 2,70-2,80 (2H, м), 3,50-3,60 (2H, м), 4,59 (1H, с), 6,80 (1H, с), 7,50-7,60 (4H, м), 7,82-7,90 (2H, м), 8,48-8,53 (2H, м), 8,63 (1H, с), 10,40 (1H, с), 12,25-(1H, с); ИК (твердое вещество) 1622, 1587, 1574, 1562, 1528, 1480, 1440, 1421, 1368, 1329, 1173, 1052, 1030, 1006, 952, 833, 762, 734, 706, 690, 671, 665; МС 346,0 (M+N)⁺.

Пример 306[5-(3-Метоксипроп-1-ил)-2H-пиразол-3-ил]-(2-фенилхиназолин-4-ил)амин (III-77): т.пл. 169-170°C; ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 1,86-1,97 (2H, м), 2,75 (2H, т), 3,30 (3H, с), 3,45 (2H, т), 6,80 (1H, с), 7,50-7,60 (4H, м), 7,80-7,90 (2H, м), 8,45-8,55 (2H, м), 8,67 (1H, д), 10,30 (1H, с), 12,25 (1H, с); ИК (твердое вещество) 1620, 1591, 1572, 1532, 1476, 1425, 1408, 1373, 1326, 1117, 1003, 831, 764, 714, 695; МС 360,3(M+N)⁺.

Пример 307[5-(3-Бензилоксипроп-1-ил)-2H-пиразол-3-ил]-(2-фенилхиназолин-4-ил)амин (III-78): т.пл. 177-178°C; ¹H ЯМР (DMCO) δ 1,92-2,03 (2H, м), 3,76-3,85 (2H, м), 3,52-3,62, (2H, м), 4,51 (2H, с), 6,82 (1H, с), 7,28-7,40 (5H, м), 7,46-7,58 (4H, м), 7,80-7,85 (2H, м), 8,47-8,52 (2H, м), 8,66 (1H, д), 10,45 (1H, с); ИК (твердое вещество) 1621, 1591, 1562, 1532, 1479, 1454, 1426, 1408, 1374, 1101, 1006, 835, 766, 738, 712, 696; МС 436,3(M+N)⁺.

Пример 308 [5-(3-Аминопроп-1-ил)-2H-пиразол-3-ил]-(2-фенилхиназолин-4-ил)амин (III-79): Раствор[5-(3-трет-бутокси-карбониламинопроп-1-ил)-2H-пиразол-3-ил]-(2-фенилхиназолин-4-ил)-амина (III-80) (250 мг, 0,56 ммоль) в дихлорметане (3 мл) при 0°C обрабатывали TFA (2 мл) Смесь подогревали до комнатной температуры и затем концентрировали в вакууме. Остаток растирали и концентрировали из дихлорметана (3 x 5 мл) и эфира и затем растирали с дихлорметаном с получением кристаллической соли TFA. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием и растворяли в смеси этанола (3 мл) и воды (3 мл). Добавляли карбонат калия порциями до получения рН 8, после чего смеси давали кристаллизоваться. Продукт собирали фильтрованием и сушили при 80°C в вакууме с получением соединения III-79 в виде не совсем белого порошка (122 мг, 63%): т.пл. 205-207°C; (DMCO) 61,68-1,83 (2H, м), 2,65-2,80(4H, м), 6,80 (1H, с), 7,50-7,60 (4H, м), 7,80-7,90 (2H, м), 8,45-8,53 (2H, м), 8,65 (1H, д), 10,45 (1H, ушир.с); ИК (твердое вещество) 1621, 1598, 1568, 1533, 1484, 1414, 1364, 1327, 1169, 1030, 951, 830, 776, 764, 705, 677; МС 345,3(M+N)⁺.

Пример 309[5-(3-трет-Бутоксикарбониламинопроп-1-ил)-2H-пиразол-3-ил]-(2-фенилхиназолин-4-ил)амин (III-80): т.пл. 199-200°C; ¹H ЯМР (DMCO) δ 1,37 (9H, с), 1,71-1,82 (2H,м), 2,67 (2H, т), 3,00-3,11 (2H, м), 7,81 (1H, с), 7,99 (1H, с), 7,50-7,60 (4H, м), 7,80-7,85 (2H, м), 8,48-8,52 (2H, м), 8,63 (1H, д), 10,40 (1H, с), 12,26 (1H, м); ИК (твердое вещество) 2953, 1687, 1622, 1594, 1573, 1535, 1481, 1441, 1419, 1364, 1327, 1281, 1252, 1166, 1070, 1028, 998, 951, 848, 807, 768, 740, 728, 710,693; МС 445,3 (M+N)⁺.

Пример 310 (5-Изопропилкарбамоил-2H-пиразол-3-ил)-(2-фенилхиназолин-4-ил)амин (III-81): ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 1,20 (д, J=6,6 Гц, 6H), 4,13 (м, 1H), 7,42 (ушир.с, 1H), 7,61 (дд, J,=7,0, 7,7 Гц, 2H), 7,66 (т, J=7,1 Гц, 1H), 7,71 (м, 1H), 7,99 (м, 2H), 8,39 (м, 1H), 8,42 (д, J=7,1 Гц, 2H), 8,74 (д, J=8,2 Гц, 1H), 11,41 (ушир.с, 1H); EI-МС 373,2 (M+N); ВЭЖХ-метод С, R_t 14,09 мин.

Пример 311 (5-Аллилкарбамоил-2H-пиразол-3-ил)-(2-фенилхиназолин-4-ил)амин (III-82): ¹H ЯМР (500МГц, DMCO-d₆) δ 4,02 (м, 2H), 5,15 (м, 1H), 5,23 (м, 1H), 5,94 (м, 1H), 7,45 (ушир.с, 1H), 7,60 (т, J=6,9 Гц, 2H), 7,64 (м, 1H), 7,72 (м, 1H), 7,98 (м, 2H), 8,43 (м, 2H), 8,72 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,84 (ушир.с, 1H), 11,34 (ушир.с, 1H); EI-МС 371,2 (M+N); ВЭЖХ-метод С, R_t 13,67 мин.

Пример 312[5-(2-Метоксиэтилкарбамоил)-2H-пиразол-3-ил]-(2-фенилхиназолин-4-ил)амин (III-83): ¹H ЯМР (500МГц, DMCO-d₆) δ 3,32 (с, 3H), 3,48 (м, 4H), 7,36 (ушир.с, 1H), 7,62 (м, 2H), 7,63 (м, 1H), 7,71 (м, 1H), 7,98 (м, 2H), 8,41 (дд, J=1,4, 7,0,

2H), 8,70 (м, 2H), 11,30 (ушир.с, 1H); EI-МС 389,2,(M+H); ВЭЖХ-метод С, R_t 12,37 мин.

Пример 313 (5-Бензилкарбамоил-2H-пиразол-3-ил)-(2-фенилхиназолин-4-ил)амин (III-84):

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 4,52 (д, J=6,0 Гц, 2H), 7,29 (м, 1H), 7,38 (д, J=4,2 Гц, 4H),
7,58 (т, J=7,5 Гц, 2H), 7,63 (м, 1H), 7,72 (м, 1H), 7,98 (м, 2H), 8,43 (д, J=7,7 Гц,
5 2H), 8,72 (д, J=7,5 Гц, 1H), 9,23 (ушир.с, 2H), 11,34 (ушир.с, 1H); EI-МС 421,2 (M+H);
ВЭЖХ-метод С, R_t 16,76 мин.

Пример 314 (5-Циклогексилкарбамоил-2H-пиразол-3-ил)-(2-фенилхиназолин-4-ил)амин
(III-85): ¹H ЯМР (500МГц, ДМСО-d₆) δ 1,16 (м, 1H), 1,34 (м, 4H), 1,62 (д, J=2,6 Гц,
1H), 1,76 (м, 2H), 1,85 (м, 2H), 3,79 (м, 1H), 7,43 (м, 1H), 7,60 (т, J=7,2 Гц, 2H),
10 7,65 (т, J=7,1 Гц, 1H), 7,71 (ддд, J=2,2, 5,4, 8,2 Гц, 1H), 7,98 (м, 2H), 8,35 (м,
1H), 8,43 (дд, J=1,4, 7,2 Гц, 2H), 8,72 (д, J=8,2 Гц, 1H), 11,34 (ушир.с, 1H); EI-МС
413,5 (M+H); ВЭЖХ-метод С, R_t 17,18 мин.

Пример 315 (5-Диэтилкарбамоил-2H-пиразол-3-ил)-(2-фенилхиназолин-4-ил)амин (III-86):

¹H ЯМР (500МГц, ДМСО-d₆) δ 1,18 (ушир.с, 3H), 1,25 (ушир.с, 3H), 3,49 (ушир.с,
15 2H), 3,69 (ушир.с, 2H), 7,21 (с, 1H), 7,59 (т, J=6,9 Гц, 2H), 7,62 (м, 1H), 7,70 (м,
1H), 7,96 (м, 2H), 8,39 (д, J=7,1 Гц, 2H), 8,74 (д, J=8,4 Гц, 1H), 11,37 (ушир.с, 1H);
EI-МС 387,2 (M+H); ВЭЖХ-метод С, R_t 14,50 мин.

Пример 316 [5-(2-Бензилметилкарбамоил)-2H-пиразол-3-ил]-(2-фенилхиназолин-4-
ил)амин (III-87): ¹H ЯМР (500МГц, ДМСО-d₆) δ 3,33 (с, 3H), 4,75 (с, 2H), 7,26 (м, 1H),
20 7,31 (м, 1H), 7,38 (м, 4H), 7,58 (м, 2H), 7,70 (м, 1H), 7,95 (м, 3H), 8,26 (м, 1H),
8L40 (д, J=7,8 Гц, 2H), 8,75 (м, 1H), 11,2 (ушир.с, 1H); EI-МС 435,2,(M+H); ВЭЖХ-метод С, R_t
16,77 мин.

Пример 317 (2-Фенилхиназолин-4-ил)-(5-пропилкарбамоил-2H-пиразол-3-ил)амин (III-88):

¹H ЯМР (500МГц, ДМСО-d₆) δ 0,94 (т, J=7,3 Гц, 3H), 1,57 (м, 2H), 3,24 (кв., J=6,5
25 Гц, 2H), 7,39 (ушир.с, 1H), 7,60 (т, J=7,3 Гц, 2H), 7,64 (м, 1H), 7,71 (ушир.т, J=6,5
Гц, 1H), 7,98 (м, 2H), 8,42 (д, J=7,2 Гц, 2H), 8,61 (ушир.с, 1H), 8,72 (д, J=8,5 Гц,
1H), 11,34 (ушир.с, 1H); EI-МС 373,3 (M+H); ВЭЖХ-метод С, R_t 13,51 мин.

Пример 318 [5-(2-Этилизопропилкарбамоил)-2H-пиразол-3-ил]-(2-фенилхиназолин-4-
ил)амин (III-89): ¹H ЯМР (500МГц, ДМСО-d₆) δ 0,92 (т, J=7,4 Гц, 6H), 1,52 (м, 2H), 1,59
30 (м, 1H), 3,79 (м, 2H), 7,53 (ушир.с, 1H), 7,57 (т, J=7,5 Гц, 2H), 7,65 (т, J=7,2 Гц,
1H), 7,71 (м, 1H), 7,99 (м, 2H), 8,23 (ушир.д, J=8,8 Гц, 1H), 8,46 (д, J=7,5 Гц, 2H),
8,74 (д, J=8,4 Гц, 1H), 11,34 (ушир.с, 1H); EI-МС 4,01,2 (M+H); ВЭЖХ-метод С, R_t 15,51 мин.

Пример 319 (5-Циклопропилкарбамоил-2H-пиразол-3-ил)-(2-фенилхиназолин-4-ил)амин
(III-90): ¹H ЯМР (500МГц, ДМСО-d₆) δ 0,60 (м, 2H), 0,74 (м, 2H), 2,86 (м, 1H), 7,34
35 (ушир.с, 1H), 7,62 (м, 3H), 7,70 (м, 1H), 7,97 (м, 2H), 8,41 (д, J=7,9 Гц, 2H), 8,63
(ушир.с, 1H), 8,72 (д, J=7,8 Гц, 1H), 11,35 (ушир.с, 1H); EI-МС 371,2 (M+H); ВЭЖХ-метод С, R_t
12,64 мин.

Пример 320 (5-Изобутилкарбамоил-2H-пиразол-3-ил)-(2-фенилхиназолин-4-ил)амин (III-
40 91): ¹H ЯМР (500МГц, ДМСО-d₆) δ 0,94 (д, J=6,7 Гц, 6H), 1,88 (м, 1H), 3,12 (т, J=6,4
Гц, 2H), 7,45 (ушир.с, 1H), 7,58 (т, J=7,2 Гц, 3H), 7,64 (т, J=7,1 Гц, 1H), 7,71 (м,
1H), 7,98 (м, 2H), 8,44 (дд, J=1,3, 7,9 Гц, 2H), 8,62 (ушир.с, 1H), 8,72 (д, J=8,3
Гц, 1H), 11,33 (ушир.с, 1H); EI-МС 387,2 (M+H); ВЭЖХ-метод С, R_t 14,70 мин.

Пример 321 {5-[(3S)-3-Метоксиметилпирролидин-1-карбонил]-2H-пиразол-3-ил}-(2-
45 фенилхиназолин-4-ил)амин (III-93): ¹H ЯМР (500МГц, ДМСО-d₆) δ 2,00 (м, 2H), 2,12 (м,
1H), 3,29 (с, 3H), 3,45 (т, J=8,7 Гц, 1H), 3,57 (дд, J=3,2, 9,3 Гц, 1H), 3,86 (м,
1H), 3,92 (м, 1H), 4,36 (м, 2H), 7,45 (ушир.с, 1H), 7,59 (т, J=7,2 Гц, 2H), 7,63 (м,
1H), 7,69 (м, 1H), 7,97 (м, 2H), 8,40 (д, J=7,5 Гц, 2H), 8,74 (д, J=7,6 Гц, 1H), 11,38
(ушир.с, 1H); EI-МС 429,2 (M+H); ВЭЖХ-метод С, R_t 13,84 мин.

Пример 322 (2-Фенилхиназолин-4-ил)-(5-м-толилкарбамоил-2H-пиразол-3-ил)амин (III-
50 94): ¹H ЯМР (500МГц, ДМСО-d₆) δ 2,33 (с, 3H), 6,97 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,27 (т, J=7,8
Гц, 1H), 7,62 (м, 7H), 7,72 (м, 1H), 7,98 (м, 2H), 8,46 (дд, J=2,0, 7,9 Гц, 2H), 8,71
(м, 1H), 10,29 (с, 1H), 11,31 (ушир.с, 1H); EI-МС 421,2 (M+H); ВЭЖХ-метод С, R_t 17,11 мин.

Пример 323 (2-Фенилхиназолин-4-ил)-(5-п-толилкарбамоил-2Н-пиразол-3-ил)амин (III-95): ¹Н ЯМР (500МГц, ДМСО-d₆) δ 2,30 (с, 3Н), 7,20 (д, J=8,3 Гц, 2Н), 7,62 (м, 5Н), 7,68 (д, J=8,3 Гц, 2Н), 7,72 (м, 1Н), 7,98 (м, 2Н), 8,46 (дд, J=1,8, 7,0 Гц, 2Н), 8,72 (м, 1Н), 10,31 (с, 1Н), 11,36 (ушир.с, 1Н); EI-МС 421,2 (М+Н); ВЭЖХ-метод С, R_t 16,95 мин.

Пример 324 (5-Метилкарбамоил-2Н-пиразол-3-ил)-(2-фенилхиназолин-4-ил)амин (III-96): ¹Н ЯМР (500МГц, ДМСО-d₆) δ 2,82 (д, J=4,6 Гц, 3Н), 7,31 (ушир.с, 1Н), 7,62 (м, 3Н), 7,69 (м, 1Н), 7,97 (м, 2Н), 8,42 (д, J=7,1 Гц, 2Н), 8,59 (ушир.с, 1Н), 8,71- (д, J=8,0 Гц, 1Н), 11,30 (ушир.с, 1Н); EI-МС 345,1 (М+Н); ВЭЖХ-метод С, R_t 11,02 мин.

Пример 325 [5-(Морфолин-4-карбонил)-2Н-пиразол-3-ил]-(2-фенилхиназолин-4-ил)амин (III-97): ¹Н ЯМР (500МГц, ДМСО-d₆) δ 3,33 (м, 4Н), 3,83 (м, 4Н), 7,34 (ушир.с, 1Н), 7,53 (м, 4Н), 7,86 (м, 2Н), 8,43 (м, 2Н), 8,67 (д, J=8,6 Гц, 1Н), 10,70 (с, 1Н), 13,56 (с, 1Н); EI-МС 401,2 (М+Н); ВЭЖХ-метод А, R_t 2,68 мин.

Пример 326 [5-(1-Метилпиперазин-4-карбонил)-2Н-пиразол-3-ил]-(2-фенилхиназолин-4-ил)амин (III-98): ¹Н ЯМР (500МГц, ДМСО-d₆) δ 2,25 (с, 3Н), 2,43 (м, 4Н), 3,87 (м, 4Н), 7,33 (ушир.с, 1Н), 7,53 (м, 4Н), 7,87 (м, 2Н), 8,45 (м, 2Н), 8,67 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 10,70 (с, 1Н), 13,30 (с, 1Н); EI-МС 414,2 (М+Н); ВЭЖХ-метод А, R_t 2,38 мин.

Пример 327 [5-(2-Гидроксиэтилкарбамоил)-2Н-пиразол-3-ил]-(2-фенилхиназолин-4-ил)амин (III-99): ¹Н ЯМР (500МГц, ДМСО-d₆) δ 3,36 (м, 2Н), 3,52 (м, 2Н), 4,79 (м, 1Н), 7,50 (м, 5Н), 7,83 (м, 2Н), 8,50 (м, 4Н), 10,52 (ушир.с, 1Н), 13,25 (с, 1Н); EI-МС 375,1 (М+Н); ВЭЖХ-метод А, R_t 2,51 мин.

Пример 328 (5-Карбамоил-2Н-пиразол-3-ил)-(2-фенилхиназолин-4-ил)амин (III-100): К раствору 2,5-диоксопирролидин-1-илового эфира 5-(2-фенилхиназолин-4-иламино)-1Н-пиразол-3-карбоновой кислоты (270 мг, 0,63 ммоль) в ДМФ (20 мл) добавляли раствор аммиака в 1,4-диоксане (0,5 М, 10 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. После концентрирования растворителей остаток вводили в воду (20 мл). Полученный осадок собирали с получением соединения III-100 (168 мг, 80%) в виде желтого твердого вещества: ¹Н ЯМР (500МГц, ДМСО-d₆) δ 7,77-7,51 (м, 6Н), 7,86 (ушир.с, 2Н), 8,11 (м, 1Н), 8,50 (м, 2Н), 8,63 (м, 1Н), 10,52 (с, 1Н), 11,25 (с, 1Н); EI-МС 331,1 (М+Н); ВЭЖХ-метод А, R_t 2,52 мин.

Пример 329 (4-Бром-2Н-пиразол-3-ил)-(2-фенилхиназолин-4-ил)амин (III-101): Получено способом А в виде желтого твердого вещества: т.пл 189°C; ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ 7,44-7,46 (3Н, м), 7,58 (1Н, м), 7,87 (2Н, д), 8,15 (1Н, с), 8,31-8,34 (2Н, м), 8,49 (1Н, д), 10,08 (1Н, с), 13,13 (1Н, с); ИК (твердое вещество) 3286, 2969, 1738, 1632; МС 366,2/368,2(М+Н)⁺.

Пример 330 (4-Бром-5-метил-2Н-пиразол-3-ил)-(2-фенилхиназолин-4-ил)амин (III-102): т.пл 183-185°C; ¹Н ЯМР (ДМСО) δ 2,33 (3Н, ушир.с), 7,44-7,46 (3Н, м), 7,57 (1Н, м), 7,84-7,87 (2Н, м), 8,31-8,34 (2Н, м), 8,48 (1Н, д), 10,05 (1Н, с), 12,91 (1Н, ушир.с); ИК (твердое вещество) 3362, 3065, 2831, 1619, 1578; МС 380,2/382,2(М+Н)⁺.

Пример 331 (4-Циано-2Н-пиразол-3-ил)-(2-фенилхиназолин-4-ил)амин (III-103): т.пл. >250°C; ¹Н ЯМР (ДМСО) δ 7,47-7,49 (3Н, м), 7,64 (1Н, м), 7,91 (2Н, м), 8,40-8,43 (2Н, м), 8,53 (1Н, д), 8,71 (1Н, д), 10,61 (1Н, с), 13,60 (1Н, с); ИК (твердое вещество) 3277, 3069, 2855, 2231, 1625; МС 313,2 (М+Н)⁺.

Пример 332 (5-Метил-2Н-пиразол-3-ил)-(2-морфолин-4-ил-хиназолин-4-ил)амин (III-104): т.пл. 223-224°C; ¹Н ЯМР (ДМСО) δ 2,26(3Н, с), 3,-65 (4Н, м), 3,75(4Н, м), 6,44(1Н, с), 7,12(1Н, д), 7,33(1Н, д), 7,56(1Н, т), 8,37(1Н, д), 10,01(1Н, с), 12,13(1Н, ушир.с); ИК (твердое вещество) 1621, 1578, 1537, 1475, 1434, 1385; МС 311,0 (М+Н)⁺.

Пример 333 (5-Метил-2Н-пиразол-3-ил)-(2-пиперазин-4-ил-хиназолин-4-ил)амин (III-105): т.пл. 179-181°C; ¹Н ЯМР (ДМСО) δ 2,26(3Н, с), 2,74 (4Н, ушир.с), 3,71(4Н, ушир.с), 6,43(1Н, с), 7,08(1Н, т), 7,30(1Н, д), 7,53(1Н, т), 8,34(1Н, д), 9,50(1Н, с), 12,08(1Н, ушир.с); ИК (твердое вещество) 2853, 1619, 1603, 1566, 1549, 1539; МС

310,0 (M+H)⁺.

Пример 334[2-(4-Метилпиперидин-1-ил)хиназолин-4-ил]-(5-метил-2Н-пиразол-3-ил)амин (III-106): т.пл. 148-150°C; ¹Н ЯМР (ДМСО) δ 1,06(3Н, д), 1,03(2Н, м), 1,51-1,70 (3Н, м), 2,26(3Н, с), 2,86(2Н, м), 4,73(2Н, д), 6,44(1Н, с), 7,06(1Н, д), 7,29(1Н, д), 7,52(1Н, т), 8,32(1Н, д), 9,92(1Н, с), 12,09(1Н, ушир.с); ИК (твердое вещество) 2917, 2840, 1629, 1593, 1562, 1546, 1486; МС 323,0 (M+H)⁺.

Пример 335[2-(4-Метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4-ил]-(5-метил-2Н-пиразол-3-ил)амин (III-107): т.пл. 105-107°C; ¹Н ЯМР (ДМСО) δ 2,21(3Н, с), 2,26 (3Н, с), 2,34 (4Н, м), 3,75 (4Н, м), 6,45 (1Н, с), 7,09 (1Н, т), 7,31 (1Н, д), 7,54 (1Н, т), 8,34 (1Н, д), 9,96 (1Н, с), 12,12 (1Н, ушир.с); ИК (твердое вещество) 2934, 2844, 2804, 1620, 1593, 1572, 1536, 1476; МС 324,0 ((M+H)⁺.

Пример 336 (5-Метил-2Н-пиразол-3-ил)-(2-пиперидин-1-ил-хиназолин-4-ил)амин (III-108): т.пл. 294°C; ¹Н ЯМР (ДМСО) δ 1,45-1,58 (4Н, м), 1,63 (2Н, м), 2,26 (3Н, с), 3,79 (4Н, м), 6,45 (1Н, ушир.с), 7,06 (1Н, т), 7,29 (1Н, д), 7,52 (1Н, т), 8,33 (1Н, д), 9,92 (1Н, с), 12,11 {1Н, ушир.с); ИК (твердое вещество) 2929, 2847, 1632, 1591, 1500, 1482, 1437, 1382; МС 309,3 ((M+H)⁺.

Пример 337 (2-Азепан-1-ил)хиназолин-4-ил]-(5-метил-2Н-пиразол-3-ил)амин (III-109): т.пл. 269°C; ¹Н ЯМР (ДМСО) δ 1,50 (4Н, ушир.с), 1,76 (4Н, ушир.с), 2,25 (3Н, с), 3,78 (4Н, т), 6,55 (1Н, ушир.с), 7,03 (1Н, т), 7,28 (1Н, д), 7,50 (1Н, т), 8,33 (1Н, д), 9,92 (1Н, с), 12,09 (1Н, ушир.с); ИК (твердое вещество) 3427, 2963, 2927, 2909, 2872, 2850, 1623, 1595, 1586, 1568, 1504, 1486, 1468, 1386, 1427; МС 323,3 (M+H)⁺.

Пример 338[2-(4-(2-Гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)хиназолин-4-ил]-(5-метил-2Н-пиразол-3-ил)амин (III-110): т.пл. 175°C; ¹Н ЯМР (ДМСО) δ 1,08 (2Н, м), 1,38 (2Н, м), 1,57-1,83 (3Н, м), 2,26 (3Н, с), 2,85 (2Н, т), 3,47 (2Н, м), 4,38 (1Н, т), 4,75 (2Н, д), 6,45 (1Н, ушир.с), 7,06 (1Н, т), 7,29 (1Н, д), 7,52 (1Н, т), 8,32 (1Н, д), 9,93 (1Н, с), 12,12 (1Н, ушир.с); ИК (твердое вещество) 3365, 3073, 2972, 2868, 1622, 1604, 1586, 1568, 1486, 1463, 1440, 1394; МС 353,2 ((M+H)⁺.

Пример 339(5-Циклопропил-2Н-пиразол-3-ил)-[2-(4-метилпиперидин-1-ил)хиназолин-4-ил]амин (III-111): К раствору (5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-(2-хлорхиназолин-4-ил)амина (118 мг, 0,41 ммоль) в трет-бутаноле (3,0 мл) добавляли 4-метилпиперидин (0,49 мл, 4,1 ммоль) и полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток растворяли в смеси EtOH-вода (1:3, 4 мл). Добавляли карбонат калия (57 мг, 0,41 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Полученную суспензию фильтровали, промывали водой (2 раза) и Et₂O (2 раза) с получением соединения III-111 в виде белого твердого вещества (123 мг, 85%): т.пл. 190°C; ¹Н ЯМР (ДМСО) δ 0,66 (2Н, с), 0,93,(5Н, ушир.с), 1,07 (2Н, д), 1,66 (3Н, С), 1,91 (1Н, с), 2,85 (2Н, т), 4,72 (2Н, д), 6,33 (1Н, с), 7,06 (1Н, т), 7,29 (1Н, д), 7,52 (1Н, т), 8,31 (1Н, д), 9,95 (1Н, с), 12,18 (1Н, ушир.с); ИК (твердое вещество) 2925, 2852, 1622, 1590, 1581, 1558, 1494, 1481, 1453, 1435, 1394; МС 349,2 ((M+H)⁺.

Пример 340[2-(1,4-Диокса-8-азаспиро[4,5]дец-8-ил)хиназолин-4-ил]-(5-метил-2Н-пиразол-3-ил)амин (III-112): т.пл. 191°C; ¹Н ЯМР (ДМСО) δ 1,65 (4Н, s), 2,26 (3Н, с), 3,90 (4Н, с), 3,93 (4Н, с), 6,43 (1Н, ушир.с), 7,09 (1Н, т), 7,32 (1Н, д), 7,54 (1Н, т), 8,35 (1Н, д), 9,99 (1Н, ушир.с), 12,13 (1Н, ушир.с); ИК (твердое вещество) 3069, 2964, 2927, 2868, 1618, 1581, 1568, 1540, 1495, 1481, 1435, 1390; МС 367,3 ((M+H)⁺.

Пример 341[2-(4-Циклопентиламино)пиперидин-1-ил]хиназолин-4-ил]-(5-метил-2Н-пиразол-3-ил)амин (III-113): т.пл. 191°C; ¹Н ЯМР (ДМСО) δ 1,33 (2Н, д), 1,65 (4Н, с), 1,87 (2Н, д), 2,20 (1Н, с), 2,26 (3Н, с), 2,49 (2Н, с), 3,00 (2Н, т), 3,36 (2Н, с), 4,61 (2Н, д), 6,45 (1Н, ушир.с), 7,07 (1Н, с), 7,31 (1Н, д), 7,52 (1Н, с), 8,33 (1Н, д), 9,94 (1Н, ушир.с), 12,12 (1Н, ушир.с); ИК (твердое вещество) 3371, 2943, 1622, 1600, 1581, 1545, 1509, 1463, 1440, 1390; МС 378,2 ((M+H)⁺.

Пример 342[2-(4-Гидрокси)пиперидин-1-ил]хиназолин-4-ил]-(5-метил-2Н-пиразол-3-

ил)амин (III-114): т.пл. 123°C; ¹H ЯМР (ДМСО) δ 1,34 (2H, д), 1,80 (2H, д), 2,26 (3H, с), 3,24 (2H, т), 3,72 (1H, ушир.с), 4,39 (2H, д), 4,70 (1H, д), 6,44 (1H, ушир.с), 7,07 (1H, т), 7,30 (1H, д), 7,53 (1H, т), 8,33 (1H, д), 9,94 (1H, ушир.с), 12,11 (1H, ушир.с); ИК (твердое вещество) 3265, 3151, 2927, 2863, 1622, 1600, 1572, 1540, 1504, 1476, 1440, 1390, 1349, 1066, 1098; МС 325,3 ((M+H)⁺).

Пример 343 (5-Циклопропил-2H-пиразол-3-ил)-[2-(4-гидрокси-4-фенилпиперидин-1-ил)хиназолин-4-ил]амин (III-115): т.пл. 131°C; ¹H ЯМР (ДМСО) δ 0,64 (2H, кв), 0,93 (2H, кв), 1,68 (2H, д), 1,83-1,97 (3H, м), 3,20-3,45 (2H, м), 4,69 (2H, д), 5,11 (1H, с), 6,37 (1H, ушир.с), 7,08 (1H, т), 7,20 (1H, т), 7,31 (3H, т), 7,49 (2H, д), 7,53 (1H, т), 8,33 (1H, д), 9,98 (1H, ушир.с), 12,18 (1H, ушир.с); ИК (твердое вещество) 3362, 2952, 2934, 2911, 2870, 2825, 1618, 1584, 1570, 1559, 1536, 1481, 1459, 1431, 1372, 1336, 1213, 994; МС 427,6 ((M+H)⁺).

Пример 344 (5-Циклопропил-2H-пиразол-3-ил)-[2-(1,3-дигидроизоиндол-2-ил)хиназолин-4-ил]амин (III-116): Получено способом Е-1 в виде не совсем белого твердого вещества, т.пл. 237°C; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 0,79 (2H, с), 1,00 (2H, д), 1,99 (1H, м), 4,92 (4H, д), 6,72 (1H, ушир.с), 7,13 (1H, т), 7,33 (2H, с), 7,30-7,48 (3H, м), 7,58 (1H, т), 8,40 (1H, д), 10,12 (1H, с), 12,17 (1H, с); ИК (твердое вещество) 3449, 3318, 2850, 1623, 1595, 1577, 1541, 1509, 1482, 1432, 1391, 1359, 1141, 1027, 877, 814; МС 369,4 ((M+H)⁺).

Пример 345 (2-Азепан-1-ил)хиназолин-4-ил]-[5-циклопропил-2H-пиразол-3-ил]амин (III-117): т.пл. 199-200°C; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 0,60-0,70 (2H, м), 0,90-1,00 (2H, м), 1,45-1,57 (4H, м), 1,70-1,85 (4H, м), 1,88-1,97 (1H, м), 3,75-3,87 (4H, м), 6,42 (1H, с), 7,02 (1H, т), 7,27 (1H, д), 7,49 (1H, т), 8,29 (1H, д), 9,91 (1H, с), 12,19 (1H, ушир.с); ИК (твердое вещество) 2929, 1624, 1595, 1581, 1563, 1542, 1498, 1482, 1440, 1426, 1397, 1356, 1305, 1000, 825, 754; МС 349,2 ((M+H)⁺).

Пример 346 (5-Циклопропил-2H-пиразол-3-ил)-[2-(3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)хиназолин-4-ил]амин (III-118): т.пл. 182-184°C; ¹H ЯМР (ДМСО) δ 0,75 (2H, д), 1,02 (2H, д), 1,96 (1H, м), 2,89 (2H, м), 4,05 (2H, м), 4,94 (2H, с), 6,46 (1H, с), 7,10 (1H, т), 7,21 (4H, д), 7,37 (1H, д), 7,55 (1H, д), 8,36 (1H, д), 10,05 (1H, с), 12,23 (1H, ушир.с); ИК (твердое вещество) 1621, 1581, 1560, 1537, 1479, 1456, 1426, 1396, 1374, 1341, 1222; МС 383,3 ((M+H)⁺).

Пример 347 (5-Циклопропил-2H-пиразол-3-ил)-[2-(2,3-дигидроиндол-1-ил)хиназолин-4-ил]амин (III-119): т.пл. 150-153°C; ¹H ЯМР (ДМСО) δ 0,74 (2H, д), 0,98 (2H, д), 1,96 (1H, м), 3,15 (2H, т), 4,25 (2H, т), 6,45 (1H, ушир.с), 6,88 (1H, т), 7,09 (1H, т), 7,20 (2H, м), 7,53 (1H, д), 7,65 (1H, т), 8,43 (2H, ушир.с), 10,09 (1H, с), 12,28 (1H, ушир.с); ИК (твердое вещество) 1621, 1588, 1577, 1564, 1537, 1487, 1455, 1425, 1386, 1259; МС 369,3 ((M+H)⁺).

Пример 348 (5-Циклопропил-2H-пиразол-3-ил)-[2-(4-гидроксиметилпиперидин-1-ил)хиназолин-4-ил]амин (III-120): т.пл. 142°C; ¹H ЯМР (ДМСО) δ 0,67 (2H, д), 0,96 (2H, д), 1,10 (2H, кв), 1,55-1,70 (3H, м), 1,91 (1H, м), 2,85 (2H, т), 3,28 (2H, с), 4,48 (1H, с), 4,76 (2H, д), 6,34 (1H, с), 7,06 (1H, т), 7,30 (1H, д), 7,52 (1H, т), 8,31 (1H, д), 9,96 (1H, с), 12,19 (1H, с); ИК (твердое вещество) 3363, 3000, 2927, 2854, 1618, 1604, 1573, 1536, 1509, 1477, 1436, 1395, 1354, 1314, 1241, 1186, 1091, 995, 941, 823; МС 365,8 ((M+H)⁺).

Пример 349 (5-Циклопропил-2H-пиразол-3-ил)-[2-(3,4-дигидро-2H-хинолин-1-ил)хиназолин-4-ил]амин (III-121): т.пл. 137-145°C; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 0,55 (2H, д), 0,88 (2H, д), 1,78 (1H, м), 1,92 (2H, т), 2,75 (2H, т), 4,04 (2H, т), 6,20 (1H, ушир.с), 6,97 (1H, т), 7,14 (1H, м), 7,19 (1H, т), 7,42 (1H, д), 7,61 (1H, т), 7,67 (1H, д), 8,43 (1H, д), 10,04 (1H, с), 12,21 (1H, ушир.с); ИК (твердое вещество) 1622, 1572, 1539, 1493, 1454, 1420, 1373, 1249; МС 383,3 ((M+H)⁺).

Пример 350 (5-Метоксикарбонил-2H-пиразол-3-ил)-[2-(пиперидин-1-ил)хиназолин-4-ил]амин (III-122): ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃) δ 1,7-1,8 (6H, м), 83,8 (4H, м), 83,9 (3H, с), 8

5,5 (1H, c), 8 7,15 (1H, т), 8 7,4 (1H, д), 8 7,6 (1H, т), δ 8,0 (1H, д), ВЭЖХ-метод В, (начиная с 95% H₂O) R_t 7,4 мин; МС (ES+) 353,24 (M+H).

Пример 351 [5-(Пиперидин-1-карбонил)-2H-пиразол-3-ил]-[2-(пиперидин-1-ил)хиназолин-4-ил]амин (III-123): ВЭЖХ-метод В, (начиная с 95% H₂O: 0,1% TFA) R_t 8,0 мин; МС (ES+) 406,30, (ES-) 404,30.

Пример 352 (5-Гидроксиметил-2H-пиразол-3-ил)-[2-(пиперидин-1-ил)хиназолин-4-ил]амин (III-124): К раствору соединения III-122 (10,0 мг, 0,028 ммоль) в ТГФ (6 мл) при температуре окружающей среды медленно добавляли 1 М раствор LiAlH₄ в ТГФ (0,05 мл, 0,05 ммоль). Через 15 минут раствор гасили добавлением воды и 1 н. HCl. Из водного слоя продукт экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения III-124 (4,0 мг, 44%). ВЭЖХ-метод В, (начиная с 95% H₂O: 0,1% TFA) R_t 6,1 мин; МС (ES+) 325,13, (ES-) 323,13.

Пример 353 (5-Карбамоил-2H-пиразол-3-ил)-[2-(пиперидин-1-ил)хиназолин-4-ил]амин (III-125): Раствор соединения III-122 (1,5 г, 4,3 ммоль) в 2,0 М растворе NH₃ в MeOH (100 мл) нагревали при 110°C в течение 2 дней. Темно-коричневую реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением вязкого масла, которое очищали колоночной хроматографией с получением 0,7 г (50%) соединения III-125: ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD-d₃) δ 1,6 (4H, м); 81,7 (2H, м), 8 3,3 (1H, c), 8 3,8 (4H, м), 8 5,5 (1H, c), 8 7,15 (1H, т), 8 7,45 (1H, д), 8 7,55 (1H, т), 8 8,0 (1H, д); ВЭЖХ-метод В, (начиная с 95% H₂O: 0,1% TFA) R_t 5,9 мин; МС (ES+) 338,13, (ES-) 336,15.

Пример 354 (5-Карбамоил-2H-пиразол-3-ил)-[2-(4-метилпиперидин-1-ил)хиназолин-4-ил]амин (III-126): ВЭЖХ-метод В, (начиная с 95% H₂O: 0,1% TFA) R_t 6,4 мин; МС (ES+) 352,19, (ES-) 350,20.

Пример 355 (5,7-Дифтор-1H-индазол-3-ил)-(2-фенил-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-4-ил)амин (III-127): ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 13,7 (с, 1H), 10,3 (с, ушир., 1H), 7,90 (д, 2H), 7,52 (т, 1H), 7,45 (м, 3H), 7,26 (д, 1H), 2,99 (м, 2H), 2,75 (м, 2H), 1,95 (ушир. 4H) м.д.; МС (ES+) 378,24 (M+H); (ES-) 376,23 (M-H); ВЭЖХ-метод А, R_t 3,04 мин.

Пример 356 (2-Фенил-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-4-ил)-(5-трифторметил-1H-индазол-3-ил)амин (III-128): ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 13,4 (с, 1H), 10,2 (с, ушир., 1H), 8,13 (с, 1H), 7,86 (д, 2H), 7,78 (д, 1H), 7,69 (д, 1H), 7,50 (т, 1H), 7,35 (дд, 2H), 2,89 (м, 2H), 2,72 (м, 2H), 1,90 (с, ушир. 4H) м.д.; МС (ES+) 410,24 (M+H); (ES-) 408,23 (M-H); ВЭЖХ-метод А, R_t 3,19 мин.

Пример 357 (7-Фтор-1H-индазол-3-ил)-(2-фенилхиназолин-4-ил)амин (III-129): ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 13,6 (с, 1H), 11,1 (с, ушир., 1H), 8,65 (д, 1H), 8,03 (д, 2H), 7,95 (с, 2H), 7,67 (м, 1H), 7,45 (м, 2H), 7,33 (т, 2H), 7,22 (дд, 1H), 6,99 (тд, 1H) м.д., МС (ES+): m/e=356,20 (M+H); ВЭЖХ-метод А R_t 3,00 мин.

Пример 358 (5-Фтор-1H-индазол-3-ил)-(2-фенилхиназолин-4-ил)амин (III-130): ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 13,2 (с, 1H), 11,3 (с, ушир., 1H), 8,67 (д, 1H), 8,04 (д, 2H), 7,96 (с, 2H), 7,70 (м, 1H), 7,58 (дд, 1H), 7,43 (м, 4H), 7,28 (тд, 1H) м.д., МС (ES+) 356,20 (M+H); ВЭЖХ-метод А, R_t 3,00 мин.

Пример 359 (5,7-Дифтор-1H-индазол-3-ил)-(2-фенилхиназолин-4-ил)амин (III-131): ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 13,7 (с, 1H), 8,65 (д, 1H), 8,04 (д, 2H), 7,95 (с, 2H), 7,68 (м, 1H), 7,45 (м, 1H), 7,35 (м, 4H) м.д., МС (ES+): m/e=374,17 (M+H); ВЭЖХ-метод А, R_t 3,07 мин.

Пример 360 (1H-Индазол-3-ил)-[2-(3-трифторметилфенил)хиназолин-4-ил]амин (III-132): ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,06 (т, 1H), 7,42 (т, 1H), 1,59 (д, 1H), 7,63 (т, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,71 (м, 1H), 7,80 (д, 1H), 7,98 (м, 2H), 8,33 (с, 1H), 8,46 (д, 1H), 8,71 (д, 1H), 11,04 (ушир. с, 1H), 12,97 (с, 1H); EI-МС 406,1 (M+I); ВЭЖХ-метод А, R_t 3,15 мин.

Пример 361 (2-Фенилхиназолин-4-ил)-(1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)амин (III-133): ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 13,3 (с, ушир., 1H), 11,4 (с, ушир., 1H), 8,78 (д, 1H),

8,58 (дд, 1Н), 8,24 (д, 1Н), 8,10 (м, 2Н), 7,95 (д, 2Н), 7,86 (т, 1Н), 7,56 (м, 2Н), 7,44 (т, 2Н) м.д., МС (ES+) 339,11 (M+H); ВЭЖХ-метод А, R_t 2,63 мин.

Пример 362[5-(3-Метоксифенил)-6-оксо-5,6-дигидро-1Н-пиразоло-[4,3-с]пиридазин-3-ил]-
 5 (2-фенилхиназолин-4-ил)амин (III-134): ¹Н ЯМР (500МГц, MeOH-d₄) δ 8,65 (д, 1Н), 8,17
 (м, 3Н), 8,10 (д, 1Н), 7,90 (т, 1Н), 7,75 (т, 1Н), 7,58 (м, 2Н), 7,25 (т, 1Н), 6,95
 (м, 2Н), 6,85 (д, 1Н), 6,80 (с, 1Н), 3,64 (с, 3Н) м.д., МС (ES+): m/e=462,2 (M+H).

Пример 363(6-Оксо-5-фенил-5,6-дигидро-1Н-пиразоло[4,3-с]-пиридазин-3-ил)-(2-
 фенилхиназолин-4-ил)амин (III-135): ¹Н ЯМР (500МГц, MeOH-d₄) δ 8,61 (д, 1Н), 8,13 (м,
 3Н), 8,05 (д, 1Н), 7,85 (т, 1Н), 7,70 (т, 1Н), 7,58 (м, 2Н), 7,32 (м, 5Н), 6,79 (с,
 10 1Н) м.д., МС (ES+): m/e=432,2 (M+H).

Пример 364[5-(4-Метоксифенил)-6-оксо-5,6-дигидро-1Н-пиразоло-[4,3-с]пиридазин-3-ил]-
 (2-фенилхиназолин-4-ил)амин (III-136): МС (ES+) 462,2 (M+H).

Пример 365[5-(2,4-Дихлорфенил)-6-оксо-5,6-дигидро-1Н-пиразоло-[4,3-с]пиридазин-3-
 15 ил]-2-фенилхиназолин-4-ил)амин (III-137): ¹Н ЯМР (500МГц, MeOH-d₄) δ 8,63 (д, 1Н),
 8,17 (м, 4Н), 7,89 (т, 1Н), 7,73 (т, 1Н), 7,61 (т, 2Н), 7,57 (д, 1Н), 7,32 (м, 1Н),
 7,21 (д, 1Н), 6,84 (с, 1Н) м.д., МС (ES+): m/e=500,1 (M+H).

Пример 366[6-Оксо-5-(трифторметилфенил)-5,6-дигидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридазин-
 3-ил]-2-фенилхиназолин-4-ил)амин (III-138): ¹Н ЯМР (500 МГц, MeOH-d₄) δ 8,55 (д, 1Н),
 8,19 (д, 2Н), 7,92 (м, 2Н), 7,65 (м, 3Н), 7,45 (т, 2Н), 7,25 (т, 1Н), 7,13 (т, 1Н),
 20 7,05 (т, 1Н), 6,75 (с, 1Н) м.д., МС (ES+): m/e=500,2 (M+H).

Пример 367[6-Оксо-5-(4-феноксифенил)-5,6-дигидро-1Н-пиразоло-[4,3-с]пиридазин-3-ил]-
 (2-фенилхиназолин-4-ил)амин (III-139): МС (ES+) 524,3 (M+H).

Пример 368[5-(4-Хлорфенил)-6-оксо-5,6-дигидро-1Н-пиразоло-[4,3-с]пиридазин-3-ил]-
 (2-фенилхиназолин-4-ил)амин (III-140): МС (ES+) 466,2 (M+H).

Пример 369 (2-Имидазол-1-илхиназолин-4-ил)-(1Н-индазол-3-ил)амин (III-141): ¹Н ЯМР
 (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,10 (т, 1Н), 7,44 (т, 1Н), 7,50 (ушир.с, 1Н), 7,60 (д, 1Н),
 7,72 (м, 2Н), 7,77 (м, 1Н), 7,88 (д, 1Н), 7,98 (т, 1Н), 8,73 (д, 1Н), 8,96 (с, 1Н),
 11,23 (с, 1Н), 13,06 (с, 1Н); EI-МС 328,1 (M+I); ВЭЖХ-метод А, R_t 2,93 мин.

Пример 370 (1Н-Индазол-3-ил)-[2-(2-метилимидазол-1-ил-хиназолин-4-ил)амин (III-
 30 142): ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 2,48 (с, 3Н), 7,10 (т, 1Н), 7,43 (т, 1Н), 7,57 (д,
 1Н), 7,60 (д, 1Н), 7,67 (д, 1Н), 7,76 (тд, 1Н), 7,86 (д, 1Н), 7,91 (д, 1Н), 8,01 (тд,
 1Н), 8,72 (д, 1Н), 11,15 (с, 1Н), 13,10 (с, 1Н); EI-МС 342,1 (M+I); ВЭЖХ-метод А, R_t 3,06 мин.

Пример 371 (1Н-Индазол-3-ил)-(2-пиперидин-1-илхиназолин-4-ил)амин (III-143): ¹Н ЯМР
 35 (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,48 (м, 6Н), 3,60 (м, 4Н), 7,11 (т, 1Н), 7,52 (т, 1Н), 7,55 (д,
 1Н), 7,64 (д, 1Н), 7,69 (д, 1Н), 7,75 (д, 1Н), 7,90 (т, 1Н), 8,58 (д, 1Н), 11,82
 (ушир.с, 1Н), 13,25 (с, 1Н); EI-МС 345,1 (M+I); ВЭЖХ-метод А, R_t 3,03 мин.

Пример 372 (1Н-Индазол-3-ил)-[2-(октагидрохинолин-1-ил)-хиназолин-4-ил]амин (III-144):
 40 ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 0,6-1,9 (м, 13 Н), 3,15 (м, 1Н), 3,25 (м, 1Н), 4,0 (м,
 1Н), 7,10 (т, 0,5Н), 7,12 (т, 0,5Н), 7,55 (м, 2Н), 7,66 (д, 0,5 Н), 7,69 (д, 0,5 Н),
 7,77 (д, 1Н), 7,91 (т, 1Н), 8,55 (д, 0,5 Н), 8,59 (д, 0,5 Н), 11,46 (с, 0,5 Н), 11,54
 (с, 0,5 Н), 11,78 (с, 0,5 Н), 11,84 (с, 0,5 Н), 13,10 (с, 0,5 Н), 13,12 (с, 0,5 Н);
 EI-МС 399,3 (M+I); ВЭЖХ-метод А, R_t 3,37 мин.

Пример 373 (1Н-Индазол-3-ил)-[2-(2,6-диметилморфолин-4-ил)-хиназолин-4-ил]амин (III-
 45 145): ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,0 (м, 6Н), 4,0 (м, 6Н), 7,12 (т, 1Н), 7,41, (тд,
 1Н), 7,56 (т, 1Н), 7,58 (д, 1Н), 7,68 (дд, 1Н), 7,77 (т, 1Н), 7,93 (т, 1Н), 8,60 (д,
 1Н), 11,69 (с, 1Н), 13,16 (с, 1Н); EI-МС 375,3 (M+I); ВЭЖХ-метод А, R_t 2,93 мин.

Пример 374 (5-Метил-2Н-пиразол-3-ил)-(2-фенилпиримидин-4-ил)амин (IV-1): т.пл. 245-
 246°С; ¹Н ЯМР (ДМСО) δ 2,26 (3Н, с), 6,32 (1Н, ушир.с), 7,07 (1Н, ушир.с), 7,48-7,54
 50 (3Н, м), 8,33-8,39 (3Н, м), 9,87 (1Н, с), 12,03 (1Н, с); ИК (твердое вещество) 1628,
 1589, 1579, 1522, 1479, 1441, 1393, 1336; МС 252,2 (M+H)⁺.

Пример 375[6-(4-Ацетамидофенилсульфанил)-2-фенилпиримидин-4-ил]-(5-метил-2Н-
 пиразол-3-ил)амин (IV-3): Суспензию Фенклорима (Fenclorim) (4,6-дихлор-2-

фенилпиримидин) (0,1 г, 0,44 ммоль), 3-амино-5-метилпиразола (0,045 г, 0,47 ммоль), N,N-диизо-пропилэтиламина (0,08 мл, 0,47 ммоль) и иодида натрия (0,067 г, 0,44 ммоль) в н-бутаноле (5 мл) нагревали при 117°C в течение 18 часов. Удаляли в вакууме растворитель и неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель, бензин: 5 EtOAc=3:2) с получением 0,037 г (выход 29%) (6-хлор-2-фенилпиримидин-4-ил)-(5-метил-2Н-пиразол-3-ил)амина в виде не совсем белого твердого вещества. Суспензию полученного пиримидина (0,037 г, 0,13 ммоль) и тиацетамидотиофенола (0,108 г, 0,64 ммоль) в трет-бутаноле нагревали при 80°C в атмосфере азота в течение 2 дней.

Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и удаляли в вакууме 10 растворитель. Концентрат растворяли в EtOAc и промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Органический слой концентрировали в вакууме и неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ. Остаточный дисульфид, который все еще может оставаться в смеси после ВЭЖХ, может быть удален осаждением из EtOAc и 15 фильтрованием. Маточный раствор концентрировали с получением соединения IV-3 (7 мг, выход 13%) в виде не совсем белого твердого вещества: т.пл. 235-236°C; ¹H ЯМР (DMCO) δ 2,10 (3H, c), 2,21 (3H, c), 6,33 (1H, ушир.с), 7,50 (3H, м), 7,7-7,59 (2H, м), 7,76-7,78 (2H, м), 8,25 (2H, м), 9,72, 10,26 и 11,93 (3 H, 3 x ушир.с); ИК (твердое вещество) 1669, 1585, 1551, 1492, 1392, 1372, 1312, 1289, 1259, 1174, 1102, 1089, 1027, 1015, 984; МС 417,3 (M+H)⁺.

20 Пример376[2-(4-Метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]-(5-метил-2Н-пиразол-3-ил)амин (IV-4): т.пл. 215-216°C; ¹H ЯМР (CD₃OD) δ 0,96 (3H, д), 1,16 (2H, м), 1,66 (3H, м), 2,27 (3H, c), 2,86 (2H, т), 4,58 (2H, м), 4,78 (2H, обмен протонов), 6,13 (2H, м), 7,83 (1H, д); ИК (твердое вещество) 1593, 1550, 1489, 1436, 1331, 1246, 1231; МС 273,1 (M+H)⁺.

25 Пример377[2-(4-Метилпиперидин-1-ил)-5-нитропиримидин-4-ил]-(5-метил-2Н-пиразол-3-ил)амин (IV-5): т.пл. 185-187°C; ¹H ЯМР (DMCO) δ 0,93 (3H, д), 1,06-1,18 (2H, м), 1,68-1,80 (3H, м), 2,26 (3H, c), 3,01-3,12 (2H, м), 4,63 (1H, д), 4,80 (1H, д), 6,39 (1H, c), 9,00 (1H, c), 10,41 (1H, c), 12,36 (1H, c); ИК (твердое вещество) 1589, 1517, 1479, 1446, 1346, 1317, 1246, 1222, 1055; МС 318,2 (M+H)⁺.

30 Пример378[5-Амино-2-(4-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]-(5-метил-2Н-пиразол-3-ил)амин (IV-6): К раствору соединения IV-5 (48 мг, 0,151 ммоль) в этаноле (2,0 мл) добавляли дигидрат дихлорида олова (171 мг, 0,756 ммоль) и полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной 35 температуры, выливали в смесь 1 М NaOH-дихлорметан-пропанол (18:8:4 мл) и перемешивали 15 минут. Разделяли слои и водный слой экстрагировали два раза дихлорметаном. Объединенные органические слои концентрировали в вакууме и остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, градиент смеси дихлорметан-MeOH) с получением соединения IV-6 в виде серого твердого вещества (27 мг, 63%): ¹H ЯМР (DMCO) δ 0,88-1,04 (5H, м), 1,55-1,62 (3H, м), 2,21 (3H, c), 2,70 (2H, м), 3,36 (2H, м), 4,40 (2H, м), 6,37 (1H, c), 7,49 (1H, c), 8,40 (1H, c), 11,92 (1H, ушир.с); МС 288,2 (M+H)⁺.

40 Пример379[5-Амино-6-метил-2-(4-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]-(5-метил-2Н-пиразол-3-ил)амин (IV-7): т.пл. 172-175°C; ¹H ЯМР (DMCO) δ 0,90 (3H, д), 1,03 (2H, м), 1,52-1,62 (3H, м), 2,13 (3H, c), 2,20 (3H, c), 2,69 (2H, м), 3,92 (2H, ушир.с), 4,44 (2H, д), 6,35 (1H, c), 8,41 (1H, c), 11,85 (1H, ушир.с); ИК (твердое вещество) 1612, 45 1589, 1489, 1446, 1317; МС 302,5 (M+H)⁺.

Пример380[6-Метил-2-(4-метилфенил)пиримидин-4-ил]-(5-фенил-2Н-пиразол-3-ил)амин (IV-10): МС 342,34 (M+H); ВЭЖХ-метод E, R_t 1,334 мин.

Пример381[2-(4-Хлорфенил)-6-метилпиримидин-4-ил]-(5-фуран-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)амин (IV-11): МС 352,11 (M+H); ВЭЖХ-метод E, R_t 1,194 мин.

Пример382 (5-Фуран-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-(6-метил-2-фенилпиримидин-4-ил)амин (IV-12): МС 318,21 (M+H); ВЭЖХ-метод E, R_t 1,192 мин.

Пример383[6-Метил-2-(4-трифторметилфенил)пиримидин-4-ил]-(5-фенил-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)амин (IV-13): МС 396,24 (M+H); ВЭЖХ-метод E, R_t 1,419 мин.

Пример 384 (5-Фуран-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-[6-метил-2-(4-трифторметилфенил)пиримидин-4-ил]амин (IV-14): МС 386,08 (М+Н); ВЭЖХ-метод Е, R_t 1,347 мин.

5 Пример 385 [2-(2,3-Дигидробензо[1,4]диоксин-2-ил)-6-метилпиримидин-4-ил]-(5-фуран-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)амин (IV-15): МС 376,18 (М+Н); ВЭЖХ-метод Е, R_t 1,181 мин.

Пример 386 [2-(2,3-Дигидробензо[1,4]диоксин-2-ил)-6-этилпиримидин-4-ил]-(5-метил-2Н-пиразол-3-ил)амин (IV-16): МС 338,17 (М+Н); ВЭЖХ-метод Е, R_t 1,082 мин.

Пример 387 (6-Этил-2-фенилпиримидин-4-ил)-(5-метил-2Н-пиразол-3-ил)амин (IV-17): МС 280,18 (М+Н); ВЭЖХ-метод Е, R_t 1,024 мин.

10 Пример 388 (6-Метил-2-фенилпиримидин-4-ил)-(5-фенил-2Н-пиразол-3-ил)амин (IV-19): МС 328,51 (М+Н); ВЭЖХ-метод Е, R_t 1,192 мин.

Пример 389 [6-Этил-2-(4-трифторметилфенил)пиримидин-4-ил]-(5-метил-2Н-пиразол-3-ил)амин (IV-20): МС 348,5 (М+Н); ВЭЖХ-метод Е, R_t 1,224 мин.

15 Пример 390 (5-Фуран-2-ил-2Н-пиразол-3-ил)-[6-метил-2-(4-метилфенил)пиримидин-4-ил]амин (IV-21): МС 332,23 (М+Н); ВЭЖХ-метод Е, R_t 1,139 мин.

Пример 391 (6-Метоксиметил-2-фенилпиримидин-4-ил)-(5-метил-2Н-пиразол-3-ил)амин (IV-22): МС 296,31 (М+Н); ВЭЖХ-метод Е, R_t 0,971 мин.

Пример 392 (5,6-Диметил-2-фенилпиримидин-4-ил)-(5-метил-2Н-пиразол-3-ил)амин (IV-23): МС 280,2 (М+Н); ВЭЖХ-метод Е, R_t 0,927 мин.

20 Пример 393 (6-Метил-2-фенилпиримидин-4-ил)-(5-метил-2Н-пиразол-3-ил)амин (IV-24): МС 266,18 (М+Н); ВЭЖХ-метод Е, R_t 0,925 мин.

Пример 394 [6-Этил-2-(4-метилфенил)пиримидин-4-ил]-(5-метил-2Н-пиразол-3-ил)амин (IV-25): МС 294,46 (М+Н); ВЭЖХ-метод Е, R_t 1,174 мин.

Пример 395 [2-(4-Хлорфенил)-6-этилпиримидин-4-ил]-(5-метил-2Н-пиразол-3-ил)амин (IV-26): МС 314,42 (М+Н); ВЭЖХ-метод Е, R_t 1,213 мин

25 Пример 396 (5-Метил-1Н-пиразол-3-ил)-(6-метил-2-п-толил-пиримидин-4-ил)амин (IV-27): МС 280,45 (М+Н); ВЭЖХ-метод Е, R_t 1,135 мин

Пример 397 (1Н-Индазол-3-ил)-(6-метоксиметил-2-фенилпиримидин-4-ил)амин (IV-28): ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 3,57 (3Н, с), 4,65 (2Н, с), 7,23 (1Н, J=7,5 Гц, т),

30 7,52 (1Н, J=7,6 Гц, т), 7,63 (4Н, м), 7,75 (1Н, ушир.), 8,13 (1Н, J=5,5 Гц, ушир.д), 8,44 (1Н, J=5,7 Гц, ушир.д), 10,6 (1Н, ушир.), 12,8 (1Н, ушир.с) м.д.; ВЭЖХ-метод А, R_t 2,944 мин; МС (FIA) 332,1 (М+Н).

Пример 398 (5-Метил-2Н-пиразол-3-ил)-(2-пиридин-4-илтиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)амин (IV-29): ¹Н ЯМР (ДМСО) δ 2,34 (3Н, с), 6,66 (1Н, с), 7,53 (1Н, д), 7,84, (1Н, д), 8,32

35 (2Н, д), 8,70 (2Н, д); МС 309,6 (М+Н)⁺.

Пример 399 (5-Метил-2Н-пиразол-3-ил)-(2-фенилпиридо[3,4-d]-пиримидин-4-ил)амин (IV-30): т.пл. 225°C; ¹Н ЯМР (ДМСО) δ 2,35 (3Н, с), 6,81 (1Н, с), 7,50-7,63 (3Н, м), 8,45-

8,52 (2Н, м), 8,54 (1Н, д), 8,62 (1Н, д), 9,20 (1Н, с), 10,79 (1Н, с), 12,38 (1Н, ушир.с); ИК (твердое вещество) 2958, 2917, 2852, 1593, 1565, 1524, 1467, 1450; МС

40 303,2 (М+Н)⁺.

Пример 400 (5-Метил-2Н-пиразол-3-ил)-(2-фенилпиридо[2,3-d]-пиримидин-4-ил)амин (IV-31): К раствору 4-хлор-2-фенилпиридо-[2,3-d]пиримидина (J. Pharm. Belg., 29, 1974,

145-148) (109 мг, 0,45 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли 3-амино-5-метилпиразол (48 мг, 0,5 ммоль) и полученную смесь нагревали при 65°C в течение ночи. Смесь охлаждали до

45 комнатной температуры и полученную суспензию фильтровали и промывали Et₂O. Твердое вещество растворяли в смеси EtOH-вода и рН доводили до рН 7. Водный слой экстрагировали два раза этилацетатом и объединенные органические слои сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-

хроматографией (SiO₂, градиент смеси ДХМ(DCM)-MeOH) с получением соединения IV-31 в

50 виде не совсем белого твердого вещества (69 мг, 50%): т.пл. 234°C; ¹Н ЯМР (ДМСО) δ 2,14 (3Н, с), 5,99 (1Н, с), 7,20-7,40 (3Н, м), 7,40-7,50 (3Н, м), 8,60 (1Н, д), 8,79

(1Н, д), 12,82 (1Н, ушир.с); ИК (твердое вещество) 2957, 2921, 2857, 1644, 1560, 1459, 1427; МС 303,2 (М+Н)⁺.

Пример 401 (5-Циклопропил-2Н-пиразол-3-ил)-(2-фенилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амин (IV-32): Не совсем белое твердое вещество, т.пл. 232-233°C; ¹Н ЯМР (DMCO) δ 0,70-0,85 (2Н, м), 0,90-1,05 (2Н, м), 1,05-2,07 (1Н, м), 6,75 (1Н, с), 7,50-7,75 (3Н, м), 8,40-8,70 (4Н, м), 9,20 (1Н, с), 10,80 (1Н, с), 12,41 (1Н); ИК (твердое вещество)

5 3178, 1601, 1573, 1532, 1484, 1452, 1409, 1367, 1328, 802, 781, 667; МС 329,2 (М+Н)⁺.

Пример 402 [2-(4-Метилпиперидин-1-ил)пурин-4-ил]-(5-метил-2Н-пиразол-3-ил)амин (IV-33): К суспензии 2,4-дихлорпурина (2,0 г, 10,6 ммоль) в безводном этаноле (10 мл) добавляли 5-метил-1Н-пиразол-3-иламин (2,05 г, 21,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов. Полученный осадок

10 собирали фильтрованием, промывали этанолом и сушили в вакууме с получением 1,524 г (выход 58%) (2-хлорпурин-4-ил)-(5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амин, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии. К раствору (2-хлорпурин-4-ил)-(5-

метил-1Н-пиразол-3-ил)амин (200 мг, 0,80 ммоль) добавляли 4-метилпиперидин (4 мл, 8,01 ммоль) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи.

15 Выпаривали растворитель и остаток растворяли в смеси EtOH-вода (1:3, 4 мл). Добавляли карбонат калия (57 мг, 0,41 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Полученную суспензию фильтровали, промывали водой (2 раза) и Et₂O (2

раза) с получением соединения IV-33 в виде белого твердого вещества (225 мг, 90%):

т.пл. >300°C; ¹Н ЯМР (DMCO) δ 0,91 (3Н, д), 1,10 (2Н, м), 1,65 (3Н, м), 2,24, (3Н,

20 с), 2,84 (2Н, м), 4,60 (2Н, м), 6,40 (1Н, с), 7,87 (1Н, м), 9,37-9,59 (1Н, м), 12,03-

12,39, (2Н, м); ИК (твердое вещество) 1651, 1612, 1574, 1484, 1446, 1327, 1317, 1255,

1203; МС 313,3 (М+Н)⁺.

Пример 403 (5-Циклопропил-2Н-пиразол-3-ил)-[2-(4-метилпиперидин-1-ил)пирроло[3,2-d]пиримидин-4-ил]амин (IV-34): белое твердое вещество; ¹Н ЯМР (DMCO) δ 0,65 (2Н, м),

25 0,91-0,96 (5Н, м), 1,08 (2Н, м), 1,58-1,64 (3Н, м), 1,89 (1Н, м), 2,77 (2Н, т), 4,57

(2Н, д), 6,09 (1Н, с), 6,38 (1Н, с), 7,33 (1Н, с), 9,42 (1Н, с), 10,65 (1Н, с), 12,02

(1Н, ушир.с); МС 338,3 (М+Н)⁺.

Пример 404 [6-Бензил-2-фенил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил]-(5-

30 фтор-1Н-индазол-3-ил)амин (IV-35): ¹Н ЯМР (500 МГц, DMCO-d₆): δ 13,0 (с, 1Н), 10,4

(с, ушир. 1Н), 9,73(с, 1Н, TFA-OH), 8,00 (д, 2Н), 7,64 (м, 2Н), 7,59 (дд, 1Н), 7,52

(м, 3Н), 7,41 (т, 1Н), 7,31 (м, 3Н), 7,14 (дд, 1Н), 4,58 (с, 2Н), 4,35 (ушир.2Н),

3,74 (м, 2Н), 3,17 (с, 2Н) м.д., МС (ES⁺): m/e=451,30 (М+Н); ВЭЖХ-метод А, T_{ret} 2,96 мин.

Пример 405 (5-Фтор-1Н-индазол-3-ил)-(2-фенил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]

35 пиримидин-4-ил)амин (IV-36): Получали из соединения IV-35 (0,13 ммоль) путем

обработки равной массой Pd/C (10%) в 4,4% HCOOH в MeOH при комнатной температуре в

течение 12 часов. Смесь фильтровали через целит, фильтрат выпаривали и неочищенный

продукт очищали путем ВЭЖХ с получением соединения IV-36 в виде желтого твердого

вещества с выходом 35%. ¹Н ЯМР (500 МГц, DMCO-d₆): δ 12,9 (с, 1Н), 9,06 (с, 1Н),

40 7,99 (д, 2Н), 7,57 (дд, 1Н), 7,34 (м, 1Н), 7,28 (м, 3Н), 7,22 (д, 1Н), 3,83 (с, 2Н),

3,05 (м, 2Н), 2,72 (м, 2Н) м.д., МС (ES⁺): m/e=361,20 (М+Н); ВЭЖХ-метод А, T_{ret} 2,68 мин.

Пример 406 (5-Метил-2Н-пиразол-3-ил)-(3-фенилизохинолин-1-ил)амин (V-1): К раствору

1-хлор-3-фенилизохинолина (J. Het. Chem., 20, 1983, 121-128) (0,33 г, 1,37 ммоль) в

45 ДМФ (безводный, 5 мл) добавляли 3-амино-5-метилпиразол (0,27 г, 2,74 ммоль) и

карбонат калия (0,57 г, 4,13 ммоль) и полученную смесь кипятили с обратным

холодильником в течение 6 часов. Затем реакционную смесь охлаждали и удаляли в

вакууме растворитель. Остаток экстрагировали два раза этилацетатом и объединенные

органические слои промывали насыщенным раствором соли, сушили (MgSO₄),

40 фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали флэш-

хроматографией (SiO₂, градиент смеси ДХМ-MeOH) с получением соединения V-1 в виде

50 бесцветного масла: ¹Н ЯМР (MeOD) δ 2,23 (3Н, с), 5,61 (1Н, с), 7,41 (1Н, м),

7,52(2Н, м), 7,62(1Н, м), 7,81(1Н, м), 8,07(1Н, д), 8,19(2Н, м), 8,29(1Н, с), 8,54

(1Н, д); МС 301,2 (М+Н)⁺.

Пример 407 (1Н-Индазол-3-ил)-[3-(2-трифторметилфенил)изохинолин-1-ил]амин (V-2):

Раствор 1-хлор-3-(2-трифторметилфенил)изохинолина (100 мг, 0,326 ммоль) и 1Н-индазол-3-иламина (86 мг, 0,651 ммоль) в этаноле (3 мл) нагревали при 160°C и выпаривали со струей азота растворитель. Оставшееся масло затем нагревали при 160°C в течение 18

5 часов в атмосфере азота. Полученный расплав растворяли в смеси 5% метанол-дихлорметан (50 мл), промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (1 x 25 мл) и затем сушили над сульфатом магния. Очистка хроматографией на силикагеле (смесь 25-50% гексанэтилацетат) дала соединение V-2 в виде желтого твердого вещества (35 мг, 27%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 9,78 (ушир.с, 1H), 8,62 (д, 1H), 7,9-7,85 (м, 1H), 7,78-7,72 (м, 1H), 7,70-7,68 (м, 1H), 7,65-7,62 (м, 1H), 7,60-7,55 (м, 1H), 7,52-7,45 (м, 3H), 7,41-7,38 (м, 1H), 7,28-7,25 (м, 1H), 7,18 (с, 1H), 6,95-6,92 (м, 1H), 5,76 (с, 1H); ЖХ-МС (ES+) m/e=405,18 (M+H); ВЭЖХ-метод D R_t 2,74 мин.

Пример 408(5,7-Дифтор-1Н-индазол-3-ил)-[3-(2-трифторметилфенил)изохинолин-1-ил] амин (V-3): Соединение V-3 получено из 5,7-дифтор-1Н-индазол-3-иламина в виде в виде желтого твердого вещества (90 мг, 63%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 13,25 (с, 1H), 9,92 (ушир.с, 1H), 8,61 (д, 1H), 7,9 (д, 1H), 7,81-7,49 (м, 6H), 7,26-7,2 (м, 2H), 7,12-7,10 (м, 1H); ЖХ-МС (ES+) m/e=441,16 (M+H); ВЭЖХ-метод д, R_t 3,58 мин.

Пример 409 (5-Метил-2Н-пиразол-3-ил)-(2-фенилхинолин-1-ил)амин (V-4): К смеси 4-хлор-2-фенилхинолина (J. Het. Chem., 20, 1983, 121-128) (0,53 г, 2,21 ммоль) в дифениловом эфире (5 мл) добавляли 3-амино-5-метилпиразол (0,43 г, 4,42 ммоль) и полученную смесь нагревали при 200°C в течение ночи при перемешивании. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, затем добавляли петролейный эфир (20 мл) и полученный осадок извлекали фильтрованием. Неочищенное твердое вещество очищали флэш-хроматографией (SiO₂, градиент смеси ДХМ-МеОН) с получением соединения V-4 в виде белого твердого вещества: т.пл. 242-244°C; ¹H ЯМР (DMSO): δ 2,27(3H, с), 6,02(1H, с), 7,47(2H, д), 7,53-7,40(2H, ушир.м), 7,67(1H, м), 7,92(1H, м), 8,09(2H, д), 8,48(2H, м), 9,20(1H, с), 12,17 (1H, ушир.с); ИК (твердое вещество) 1584, 1559, 1554, 1483, 1447, 1430, 1389; МС 301,2 (M+H)⁺.

Пример 410 (1Н-Индазол-3-ил)-(2-фенилхинолин-4-ил)амин (V-5): ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 12,78 (с, 1H), 9,50 (с, 1H), 8,65 (д, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,04-7,98 (м, 3H), 7,94 (с, 1H), 7,78-7,75 (м, 1H), 7,60-7,40 (м, 6H), 7,15-7,10 (м, 1H), ЖХ-МС (ES+) m/e=337,11 (M+H); ВЭЖХ-метод д, R_t 2,10 мин.

Пример 411 (2-Фенилхинолин-4-ил)-(1Н-пиразоло[4,3-б]пиридин-3-ил)амин (V-6): ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 13,6 (с, 1H), 11,4 (с, 1H), 8,94 (д, 1H), 8,61 (дд, 1H), 8,23 (д, 1H), 8,16 (дд, 1H), 8,12 (т, 1H), 7,89 (т, 1H), 7,86 (д, 1H), 7,65 (м, 4H), 7,54 (с, 1H), 7,52 (дд, 1H) м.д., МС (ES+): m/e=338,11 (M+H); ВЭЖХ-метод А, ВЭЖХ-метод д, R_t 2,91 мин.

Пример 412 (1Н-Индазол-3-ил)-[2-(2-трифторметилфенил)хинолин-4-ил]амин (V-7): ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 12,68 (с, 1H), 9,51 (с, 1H), 8,7 (д, 1H), 7,95-7,89 (м, 2H), 7,83-7,70 (м, 3H), 7,68-7,62 (м, 2H), 7,60 (с, 1H), 7,55-7,52 (м, 1H), 7,49-7,45 (м, 1H), 7,40-7,37 (м, 1H), 7,12-7,09 (м, 1H); ЖХ-МС (ES+) m/e=405,15 (M+H); ВЭЖХ-метод D R_t 2,25 мин.

Пример 413(5,7-Дифтор-1Н-индазол-3-ил)-[2-(2-трифторметилфенил)хинолин-4-ил] амин (V-8): ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 13,31 (с, 1H), 9,49 (с, 1H), 8,70-8,67 (м, 1H), 7,96-7,92 (м; 1H), 7,85-7,66 (м, 7H), 7,63-7,60 (м, 1H), 7,42-7,40 (м, 1H), ЖХ-МС (ES+) m/e=441,18 (M+H); ВЭЖХ-метод D R_t 2,39 мин.

Пример 414[2-(2-Трифторметилфенил)хинолин-4-ил]-(1Н-пиразоло-[4,3-б]пиридин-3-ил)амин (V-9): ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 13,6 (с, 1H), 11,6 (с, ушир., 1H), 8,98 (д, 1H), 8,57 (дд, 1H), 8,12 (м, 3H), 7,97 (м, 2H), 7,86 (м, 3H), 7,49 (дд, 1H), 7,23 (с, 1H) м.д., МС (ES+): m/e=406,20 (M+H); ВЭЖХ-метод А R_t 2,91 мин.

Пример 415 (2-Фенилхинолин-4-ил)-(2Н-[1,2,4]триазол-3-ил)амин (IX-154): не совсем белое твердое вещество, т.пл. 266-267°C: ¹H ЯМР (DMSO) δ 7,50-7,70 (4H, м), 7,85-8,00 (2H, м), 8,15-8,25 (2H, м), 8,37-8,45 (2H, м), 8,58 (1H, д), 13,90 (1H, ушир.с); ИК

(твердое вещество) 3344, 3059, 1630, 1609, 1570, 1557, 1543, 1501, 1495, 1445, 1411, 1355, 1326, 1267, 1182, 1053, 1038, 760, 676, 667, 654; МС 289,2 (М+Н)⁺.

Пример 416 (5-Метил-2Н-[1,2,4]триазол-3-ил)-(2-фенилхиназолин-4-ил)амин (IX-155): ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,59 (с, 1Н), 8,42 (д, J=6,7 Гц, 2Н), 7,79 (м, 4Н), 8,03

5 (м, 2Н), 7,74 (м, 4Н), 2,51 (с, 3Н) м.д., МС (ES⁺): m/e=303,08 (М+Н); ВЭЖХ-метод А, R_t 2,64 мин.

Пример 417 (2Н-[1,2,4]-триазол-3-ил)-[2-(2-трифторметилфенил)хиназолин-4-ил]амин (IX-47): бледно-желтое твердое вещество (выход 52%): ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,54 (с, 1Н), 8,15 (с, ушир., 1Н), 7,91 (т, 1Н), 7,85 (м, 2Н), 7,76 (м, 3Н), 7,66 (т, 1Н)

10 м.д., МС (ES⁺): m/e=357,13 (М+Н); (ES⁻): m/e=355,15 (М-Н); ВЭЖХ-метод А, R_t 2,81 мин.

Пример 418 (5-Метил-2Н-[1,2,4]триазол-3-ил)-[2-(2-трифторметилфенил)хиназолин-4-ил]амин (IX-38): бледно-желтое твердое вещество (выход 54%): ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,44 (с, ушир., 1Н), 7,92 (м, 3Н), 7,84 (м, 1Н), 7,77 (м, 2Н), 7,68 (т, 1Н), 2,28 (с, 3Н) м.д., МС (ES⁺): m/e=371,14 (М+Н); (ES⁻): m/e=369,18 (М-Н); ВЭЖХ-метод А, R_t 2,89 мин.

15 Пример 419 (5-Метилсульфанил-2Н-[1,2,4]триазол-3-ил)-[2-(2-трифторметилфенил)хиназолин-4-ил]амин (IX-156): бледно-желтое твердое вещество (выход 65%): ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,56, (ушир., 1Н), 7,90 (т, 1Н), 7,84 (м, 2Н), 7,78 (м, 2Н), 7,67 (м, 2Н), 2,51 (с, 3Н, скрыт DMSO) м.д., МС (ES⁺): m/e=403,12 (М+Н); (ES⁻): m/e=401,16 (М-Н); ВЭЖХ-метод А, R_t 3,20 мин.

20 Пример 420 (1Н-[1,2,4]Триазол-3-ил)-[3-(2-трифторметилфенил)изохинолин-1-ил]амин (IX-175): Раствор 1-хлор-3-(2-трифторметилфенил)изохинолина (0,326 ммоль) и 1Н-[1,2,4] триазол-3-иламина (0,651 ммоль) в этаноле (3 мл) нагревали при 160°C и выпаривали растворитель со струей азота. Оставшееся масло затем нагревали при 160°C в течение 18

25 часов в атмосфере азота. Полученный расплав растворяли в смеси 5% метанол-дихлорметан (50 мл), промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (1 x 25 мл) и затем сушили над сульфатом магния. Очистка хроматографией на силикагеле дала соединение IX-175 в виде бесцветного масла (выход 4%). ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,18 (д, 1Н), 8,82 (с, 1Н), 7,90 (д, 1Н), 7,85-7,75 (м, 3Н), 7,71-7,52 (м, 3Н), 7,60-7,55 (м, 2Н), 4,42-4,35 (м, 1Н), ЖХ-МС (ES⁺) 356,16 (М+Н); ВЭЖХ-метод д, R_t 3,55 мин.

30 Пример 421 (2-Фенилхинолин-4-ил)-(1Н-[1,2,4]триазол-3-ил)амин (IX-176): бледно-желтое твердое вещество (выход 30%): ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 13,82 (с, 1Н), 9,91 (с, 1Н), 8,80 (с, 1Н), 8,70-8,65 (м, 1Н), 8,55 (с, 1Н), 8,15-8,12 (м, 2Н), 8,03-7,98 (м, 1Н), 7,75-7,72 (м, 1Н), 7,57-7,49 (м, 3Н), ЖХ-МС (ES⁺) m/e=288,11 (М+Н);

35 ВЭЖХ-метод д, R_t 1,55 мин.

Пример 422 (1Н-[1,2,4]Триазол-3-ил)-[2-(2-трифторметилфенил)хинолин-4-ил]амин (IX-177): бледно-желтое твердое вещество (выход 46%): ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 13,70 (с, 1Н), 9,98 (с, 1Н), 8,70 (д, 1Н), 8,49 (с, 1Н), 8,30, (с, 1Н), 7,94-7,88 (м, 2Н), 7,80-7,68 (м, 3Н), 7,64-7,56 (м, 2Н), ЖХ-МС (ES⁺) m/e=356,18 (М+Н); ВЭЖХ-метод д, R_t

40 1,68 мин.

Пример 423 (1Н-Индазол-3-ил)-[5-метил-6-морфолин-4-ил-2-(2-трифторметилфенил)пиримидин-4-ил]амин (II-251): Бесцветная пленка, выход 2%: ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,84 (м, 2Н), 7,71 (м, 3Н), 7,41 (т, 2Н), 7,14 (м, 1Н), 3,74 (м, 4Н), 3,69 (м, 4Н), 1,24 (с, 3Н) м.д.; ВЭЖХ-метод А R_t 3,26 мин; МС (FIA) 455,1 (М+Н).

45 БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ

Активность соединений как ингибиторов протеинкиназ может быть определена *in vitro*, *in vivo* и на клеточной линии. Исследования *in vitro* включают методы определения ингибирования фосфорилирующей активности или АТФазной активности активированной протеинкиназы. Чередующиеся анализы *in vitro* обеспечивают количественное определение способности ингибитора связываться с протеинкиназой. Связывание ингибитора может быть измерено путем мечения ингибитора радиоактивными метками перед связыванием, выделения комплекса ингибитор-протеинкиназа и определения количества связанных радиоактивных меток. В соответствии с другим вариантом связывание ингибитора может

50

быть определено проведением сравнительного эксперимента, в котором новые ингибиторы инкубируют с протеинкиназой, связанной с известными радиолигандами.

ПРИМЕР 1 БИОЛОГИЧЕСКОГО ИСПЫТАНИЯ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ K_i ДЛЯ ИНГИБИРОВАНИЯ GSK-3

5 Соединения проверяли на их способность ингибировать активность GSK-3 β (AA 1-420), пользуясь стандартной сопряженной ферментной системой (Fox et al. (1998) Protein Sci. 7, 2249). Реакции проводили в растворе, содержавшем 100 мМ HEPES (pH 7,5), 10 мМ MgCl₂, 25 мМ NaCl, 300 мкМ NADH, 1 мМ DTT и 1,5% ДМСО. Конечные концентрации субстрата в образце составляли 20 мкМ АТФ (Sigma Chemicals, St Louis, MO) и 300 мкМ

10 пептид (HSSPHQS(PO₃H₂)EDEEE, American Peptide, Sunnyvale, CA). Реакции проводили при 30°C и 20 нМ GSK-3 β . Конечные концентрации компонентов сопряженной ферментной системы составляли 2,5 мМ фосфоенолпирувата, 300 мкМ NADH, 30 мкг/мл пируваткиназы и 10 мкг/мл лактатдегидрогеназы.

15 Приготавливали исходный буферный раствор для испытания, содержащий все перечисленные выше реагенты за исключением АТФ и интересующего испытуемого соединения. Исходный буферный раствор (175 мкл) инкубировали в 96-луночном планшете с 5 мкл интересующего испытуемого соединения при конечных концентрациях в диапазоне 0,002-30 мкМ при 30°C в течение 10 минут. Обычно проводили 12-точечное титрование, приготавливая серийные разбавления (из 10 мМ растворов исходных соединений)

20 посредством ДМСО испытуемых соединений в дочерних планшетах. Реакцию инициировали добавлением 20 мкл АТФ (конечная концентрация 20 мкМ). Пользуясь считывающим устройством для планшетов Molecular Devices Spectramax (Sunnyvale, CA), получали скорости реакции за 10 минут при 30°C. По данным скорости определяли значения K_i в зависимости от концентрации ингибитора.

25 Следующие соединения имели значения K_i менее чем 0,1 мкМ для GSK-3: соединения II-1, II-105, II-33, II-34, II-36, II-39, II-38, II-39, II-40, II-41, II-42, II-46, II-57, II-59, II-60, II-61, II-62, II-63, II-64, II-66, II-67, II-69, II-70, II-53, II-71, II-99, II-73, II-74, II-75, II-76, II-77, II-7, II-8, II-9, II-10, II-24, II-19, II-78, II-54, II-79, II-80, II-81, II-82, II-83, II-84, II-56, II-86, II-20, II-25, II-26, II-85, II-21, II-27, II-28, II-87, II-88, II-29, II-11, II-12, II-30, II-31, II-13, II-14, II-15, II-16, II-17, II-18, II-79, II-23, II-2, II-90, II-91, II-92, II-93, II-3, II-4, II-5, II-6, II-94, II-95, II-96, II-107, II-108, II-109, II-110, II-124, II-125, II-111, II-112, II-113, II-114, II-115, II-116, II-117, II-118, II-119, II-120, II-121; II-208, III-8, III-7, III-9, III-37, III-38, III-39, III-40, III-42, III-45, III-46, III-47, III-48, III-49, III-51, III-52, III-53, III-54, III-55, III-56, III-57, III-58, III-59, III-60, III-61, III-62, III-63, III-30, III-65, III-66, III-67, III-70, III-73, III-31, III-75, III-76, III-77, III-33, III-34, III-106, III-108, III-109, III-111, III-35, III-116, III-117, III-118, III-119, III-120, III-121, III-127, III-128, III-141, III-130, III-131, IV-15, IV-16, IV-17, IV-20, IV-25, IV-26, IV-30, IV-34, V-3 и IX-47.

35

40

Следующие соединения имели значения K_i между 0,1 и 1,0 мкМ для GSK-3: соединения II-103, II-104, II-35, II-44, II-45, II-49, II-50, II-97, II-101, II-22, II-32, III-41, III-43, III-44, III-28, III-50, III-29, III-64, III-71, III-74, III-78, III-82, III-88, III-90, III-102, III-105, III-107, III-110, III-112, III-114, III-115, III-122, III-124, III-124, IV-1, III-I, III-138, III-140, III-142, III-129, III-132, III-134, III-135, III-136, IV-1, IV-10, IV-11, IV-12, IV-13, IV-14, IV-19, IV-21, IV-22, IV-23, IV-24, IV-3, IV-4, IV-6, IV-7, IV-8, IV-29, IV-31, IV-32, IV-33, IV-36, V-2, V-7, IX-38, IX-154 и IX-177.

45

Следующие соединения имели значения K_i между 1,0 и 20 мкМ для GSK-3: соединения II-43, II-65, II-48, II-47, II-51, II-68, II-52, II-72, II-100, II-98, II-89, III-68, III-81, III-83, III-91, III-94, III-95, III-96, III-97, III-98, III-99, III-100, III-101, III-103, III-123, III-137, III-139, III-143, III-145, III-146, V-4, V-8, IX-156 и IX-176.

50

ПРИМЕР 2 БИОЛОГИЧЕСКОГО ИСПЫТАНИЯ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ K_i ДЛЯ ИНГИБИРОВАНИЯ AURORA-2

Соединения проверяли следующим ниже образом на их способность ингибировать активность AURORA-2, пользуясь стандартной сопряженной ферментной системой (Fox et al. (1998) Protein Sci. 7, 2249).

К исходному буферному раствору для анализа, содержащему 0,1 М HEPES (pH 7,5), 10 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 25 mM NaCl, 2,5 mM фосфоенолпирувата, 300 мкМ NADH, 30 мг/мл пируваткиназы, 10 мг/мл лактатдегидрогеназы, 40 mM АТФ и 800 мкМ пептида (LRRASLG, American Peptide, Sunnyvale, CA) добавляли раствор соединения по настоящему изобретению в ДМСО до конечной концентрации 30 мкМ. Полученную смесь инкубировали при 30°C в течение 10 минут. Реакцию инициировали добавлением 10 мкл исходного раствора AURORA-2 с получением конечной концентрации 70 нМ в образце. Пользуясь считывающим устройством для планшетов BioRad Ultramark (Hercules, CA), получали скорости реакции путем мониторинга спектральной поглотительной способности при 340 нм за 5 минут считывания при 30°C. По данным скорости определяли значения K_i в зависимости от концентрации ингибитора.

Следующие соединения имели значения K_i менее чем 0,1 мкМ для AURORA-2: соединения II-33, II-34, II-36, II-37, II-40, II-41, II-55, III-7, III-9, III-37, III-38, III-39, III-40, III-41, III-42, III-44, III-45, III-46, III-47, III-48, III-49, III-50, III-51, III-52, III-53, III-54, III-55, III-56, III-57, III-59, III-60, III-61, III-63, III-30, III-65, III-66, III-67, III-70, III-31, III-76, III-77, III-78, III-80, III-32, III-33, III-34, III-106, III-108, III-109, III-110, III-111, III-112, III-114, III-35, III-115, III-116, III-117, III-118, III-119, III-120, III-121, IV-7, IV-30, IV-32 и IV-34.

Следующие соединения имели значения K_i между 0,1 и 1,0 мкМ для AURORA-2: соединения II-1, II-105, II-35, II-38, II-39, II-42, II-64, II-70, II-53, II-99, II-77, II-79, II-86, II-20, II-93, II-94, III-28, III-58, III-64, III-71, III-73, III-74, III-75, III-102, III-105, III-107, III-113, III-124, III-1, III-130, IV-1, IV-3, IV-4, IV-6, IV-29, IV-33 и V-4.

Следующие соединения имели значения K_i между 1,0 и 20 мкМ для AURORA-2: соединения II-103, II-104, II-57, II-59, II-61, II-63, II-67, II-69, II-75, II-76, II-10, II-19, II-78, II-54, II-80, II-82, II-21, II-90, II-91, II-96, II-107, III-68, III-79, III-82, III-101, III-103, III-127, III-141, III-129, III-132, IV-31, V-2, IX-47, IX-154 и IX-177.

ПРИМЕР 3 БИОЛОГИЧЕСКОГО ИСПЫТАНИЯ ИСПЫТАНИЕ НА ИНГИБИРОВАНИЕ CDK-2

Соединения проверяли следующим ниже образом на их способность ингибировать активность CDK-2, пользуясь стандартной сопряженной ферментной системой (Fox et al. (1998) Protein Sci. 7, 2249).

К исходному буферному раствору для анализа, содержащему 0,1 М HEPES (pH 7,5), 10 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 25 mM NaCl, 2,5 mM фосфоенолпирувата, 300 мкМ NADH, 30 мг/мл пируваткиназы, 10 мг/мл лактатдегидрогеназы, 100 mM АТФ и 100 мкМ пептида (MANHHRSPRKRAKKK, American Peptide, Sunnyvale, CA) добавляли раствор соединения по настоящему изобретению в ДМСО до конечной концентрации 30 мкМ. Полученную смесь инкубировали при 30°C в течение 10 минут.

Реакцию инициировали добавлением 10 мкл исходного раствора CDK-2/Cyclin A с получением конечной концентрации 25 нМ в образце. Пользуясь считывающим устройством для планшетов BioRad Ultramark (Hercules, CA), получали скорости реакции путем мониторинга спектральной поглотительной способности при 340 нм за 5 минут считывания при 30°C. По данным скорости определяли значения K_i в зависимости от концентрации ингибитора.

ПРИМЕР 4 БИОЛОГИЧЕСКОГО ИСПЫТАНИЯ ИСПЫТАНИЕ НА ИНГИБИРОВАНИЕ ERK

Соединения проверяли на ингибирование ERK2 путем спектрофотометрического анализа сопряженной ферментной системы (Fox et al. (1998) Protein Sci. 7, 2249). При данном анализе инкубировали фиксированную концентрацию активированного ERK2 (10 нМ) с различными концентрациями соединения в ДМСО (2,5%) в течение 10 минут при 30°C в 0,1 М HEPES буфере (pH 7,5), содержащем 10 mM MgCl₂, 2,5 mM фосфоенолпирувата,

200 мкМ NADH, 150 мкг/мл пируваткиназы, 50 мкг/мл лактатдегидрогеназы и 200 мкМ пептида эрктид. Реакцию инициировали добавлением 65 мкМ АТФ. Контролировали скорость уменьшения спектральной поглощательной способности при 340 нм. По данным скорости оценивали IC_{50} в зависимости от концентрации ингибитора.

5 Следующие соединения имели значения $K_i < 1$ мкМ для ERK-2: III-109, III-111, III-115, III-117, III-118, III-120 и IV-4.

Следующие соединения имели значения K_i между 1 мкМ и 12 мкМ для ERK-2: III-63, III-40 и III-108.

ПРИМЕР 5 БИОЛОГИЧЕСКОГО ИСПЫТАНИЯ

10 ИСПЫТАНИЕ НА ИНГИБИРОВАНИЕ АКТ

Соединения проверяли на их способность ингибировать АКТ, пользуясь стандартной сопряженной ферментной системой (Fox et al. (1998) Protein Sci. 7, 2249). Испытания проводили в смеси 100 мМ HEPES (pH 7,5), 10 мМ $MgCl_2$, 25 мМ NaCl, 1 мМ DTT и 1,5% ДМСО. Конечные концентрации субстратов в образце составляли 170 мкМ АТФ (Sigma Chemicals) и 200 мкМ пептид (RPRAATF, American Peptide, Sunnyvale, CA). Испытания 15 проводили при 30°C и 45 нМ АКТ. Конечные концентрации компонентов сопряженной ферментной системы составляли 2,5 мМ фосфоенолпирувата, 300 мкМ NADH, 30 мкг/мл пируваткиназы и 10 мкг/мл лактатдегидрогеназы.

Приготавливали исходный буферный раствор для испытания, содержащий все перечисленные выше реагенты за исключением АКТ, DTT и интересующего испытуемого соединения. Исходный буферный раствор (56 мкл) помещали в 384-луночный планшет, после чего добавляли 1 мкл 2 мМ исходного раствора в ДМСО, содержавшего испытуемое соединение (конечная концентрация соединения 30 мкМ). Планшет подвергали 20 предварительному инкубированию в течение примерно 10 минут при 30°C и затем инициировали реакцию добавлением 10 мкл фермента (конечная концентрация 45 нМ) и 25 мМ DTT. Пользуясь считывающим устройством для планшетов BioRad Ultramark (Hercules, CA), получали скорости реакции за 5 минут считывания при 30°C. Соединения, показавшие более чем 50% ингибирование в сопоставлении со стандартными лунками, содержащими смесь для анализа и ДМСО без испытуемого соединения, титровали для определения значений IC_{50} .

30 ПРИМЕР 6 БИОЛОГИЧЕСКОГО ИСПЫТАНИЯ

ИСПЫТАНИЕ НА ИНГИБИРОВАНИЕ SRC

Соединения оценивали как ингибиторы киназы Src человека с использованием радиоактивного метода анализа или спектрофотометрического метода.

35 Испытание А на ингибирование Src: Радиоактивный метод анализа

Соединения испытывали в качестве ингибиторов рекомбинантной человеческой Src киназы полной длины (Upstate Biotechnology, кат. № 14-117), экспрессированной и очищенной от палочковидных вирусных клеток. Активность Src киназы проверяли после инкорпорирования ^{33}P из АТФ в тирозин произвольного поли Glu-Tyr полимерного субстрата композиции, Glu:Tyr=4:1 (Sigma, кат. № P-0275). Конечные концентрации 40 компонентов для анализа были следующими: 0,05 М HEPES (pH 7,6), 10 мМ $MgCl_2$, 2 мМ DTT, 0,25 мг/мл БСА (BSA), 10 мкМ АТФ (1-2 мкКи ^{33}P -АТФ на реакцию), 5 мг/мл поли Glu-Tyr и 1-2 единицы рекомбинантной человеческой Src киназы. При обычном испытании все компоненты реакционной смеси за исключением АТФ предварительно смешивали и 45 аликвотировали в лунки планшета для испытаний. В лунки добавляли ингибиторы, растворенные в ДМСО, до получения конечной концентрации ДМСО, равной 2,5%. Планшет инкубировали при 30°C в течение 10 минут, после чего инициировали реакцию добавлением ^{33}P -АТФ. Через 20 минут реакцию гасили добавлением 150 мкл 10% трихлоруксусной кислоты (ТСА), содержавшей 20 мМ Na_3PO_4 . Погашенные образцы затем 50 переносили на 96-луночную фильтровальную пластину (Whatman, фильтр из стекловолокна UNI-Filter GF/F, кат. № 7700-3310), установленную на вакуумном коллекторе для фильтровальной пластины. Фильтровальные пластины промывали 4 раза 10% ТСА, содержавшей 20 мМ Na_3PO_4 , и затем 4 раза метанолом. Затем в каждую лунку добавляли 200 мкл сцинтилляционной жидкости. Пластины герметически закрывали и определяли

величину радиоактивности, связанной с фильтрами, на сцинтилляционном счетчике TopCount. Инкорпорированную радиоактивность изображали в виде графика зависимости от концентрации ингибитора. Данные согласовывали со сравнительной моделью кинетики ингибирования с получением значений K_i для соединения.

5 Испытание В на ингибирование Src: Спектрофотометрический метод

Определяли количество АДФ, полученного из АТФ путем катализированного рекомбинантной человеческой Src киназой фосфорилирования поли Glu-Tyr субстрата, с использованием сопряженной ферментной системы (Fox et al. (1998) Protein Sci. 7, 2249). При данном методе одну молекулу NADH окисляют до NAD для каждой молекулы АДФ, полученного в киназной реакции. Исчезновение NADH можно удобно проследить при 10 340 нм.

Конечные концентрации компонентов для анализа были следующими: 0,025 М HEPES (рН 7,6), 10 мМ $MgCl_2$, 2 мМ DTT, 0,25 мг/мл поли Glu-Tyr и 25 нМ рекомбинантной человеческой Src киназы. Конечные концентрации компонентов сопряженной ферментной системы были следующими: 2,5 мМ фосфоенолпирувата, 200 мкМ NADH, 30 мкг/мл 15 пируваткиназы и 10 мкг/мл лактатдегидрогеназы.

При обычном испытании все компоненты реакционной смеси за исключением АТФ предварительно смешивали и аликвотировали в лунки планшета для испытаний. В лунки добавляли ингибиторы, растворенные в ДМСО, до получения конечной концентрации ДМСО, равной 2,5%. Планшет инкубировали при 30°C в течение 10 минут, после чего 20 инициировали реакцию добавлением 100 мкМ АТФ. На считывающем устройстве для планшетов регистрировали изменение по времени спектральной поглощательной способности при 340 нм, т.е. скорость реакции. Полученные данные скорости как функции концентрации ингибитора согласовывали со сравнительной моделью кинетики ингибирования с получением значений K_i для соединения.

25 Следующие соединения имели значения $K_i < 100$ нМ для Src: III-31, III-32, III-33, III-34, III-35, III-47, III-65, III-66, III-37, III-38, III-39, III-40, III-42, III-44, III-48, III-49, III-70, III-45, III-78, III-76 и IV-32.

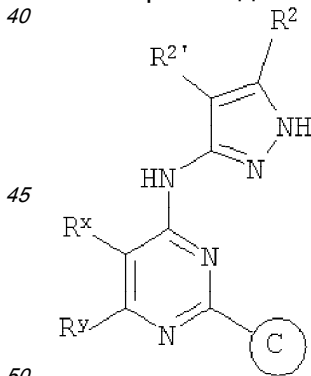
Следующие соединения имели значения K_i между 100 нМ и 1 мкМ для Src: III-63, III-71, III-75, III-73, III-72, III-74, III-80, III-50, IV-30.

30 Следующие соединения имели значения K_i между 1 мкМ и 6 мкМ для Src: III-79, IV-1 и IV-31.

Выше был представлен ряд вариантов осуществления настоящего изобретения, но очевидно, что основная структура может быть изменена с получением других вариантов, в которых использованы соединения и способы по настоящему изобретению. Поэтому 35 понятно, что объем настоящего изобретения определяется пунктами прилагаемой формулы изобретения, а не конкретными вариантами, которые представлены в качестве примера.

Формула изобретения

1. Производные пиразола формулы II



II

или его фармацевтически приемлемая соль, где

кольцо С выбрано из фенильного или пиридинильного колец, где указанное кольцо С имеет один или два заместителя в орто-положении, независимо выбранные из $-R^1$, и любое замещаемое неорто-положение в кольце С независимо и необязательно замещено радикалом $-R^5$, и два соседних заместителя в кольце С необязательно объединены вместе с их промежуточными атомами с образованием фенильного кольца;

R^1 выбран из галогена; $-CN$; $-OH$; фенила; C_{1-6} алифатической группы необязательно замещенной галогеном; $-O-C_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного галогеном; или $C(=O)C_{1-6}$ алкила; или R^1 и соседний заместитель, объединенные вместе с их промежуточными атомами, образуют указанное кольцо, конденсированное с кольцом С;

R^x и R^y независимо выбраны из $T-R^3$; или R^x и R^y объединены вместе с их промежуточными атомами с образованием конденсированного ненасыщенного или частично ненасыщенного 5-8-членного кольца, имеющего 0-2 кольцевых гетероатома, выбранных из кислорода, серы или азота, где любой замещаемый атом углерода в указанном конденсированном кольце, образованном радикалами R^x и R^y , который включает атом азота, необязательно замещен оксогруппой, $-O(C_{1-6}$ алкил)ом, $-S(C_{1-6}$ алкил)ом или NH_2 ; и любой замещаемый атом азота в указанном кольце, образованном радикалами R^x и R^y , необязательно замещен бензильной группой; и любой замещаемый атом углерода в бензольном кольце, образованном R^x и R^y необязательно замещен C_{1-6} алкилом, $N(R^7)_2$ или $-O(C_{1-6}$ алкилом), необязательно замещенным аминогруппой;

Т представляет собой связь;

R^2 и $R^{2'}$ независимо выбраны из водорода, OH , C_{1-6} алкила, фенила, циклопропила, тиенила, фурила или $-T-W-R^6$ - или R^2 и $R^{2'}$, объединенные вместе с их промежуточными атомами, образуют конденсированное 6-членное ненасыщенное или частично ненасыщенное кольцо, имеющее 0-2 кольцевых гетероатома, выбранных из азота, где каждый замещаемый атом углерода в указанном конденсированном кольце, образованном радикалами R^2 и $R^{2'}$ необязательно замещен галогеном, оксогруппой, NO_2 , NH_2 , пирролилом, $CO_2(C_{1-6}$ алкил)ом или C_{1-6} алкилом, необязательно замещенным галогеном; и любой замещаемый атом азота в указанном кольце, образованном радикалами R^2 и $R^{2'}$, необязательно замещен радикалом фенилом;

R^3 выбран из водорода; галогена; $-CN$; $-N(R^4)_2$; $-SO_2NH_2$; фенила, необязательно замещенного галогеном; фенокси; пиридила; имидазолила; C_{1-6} алкила, необязательно замещенного $N(R^4)_2$ или $NHSO_2(C_{1-6}$ алкил)ом; циклогексила, необязательно замещенного $N(R^4)_2$, или $NHSO_2(C_{1-6}$ алкил)ом; морфолинила, пиперидинила, или пиперидинила или пиперазинила, где упомянутые выше морфолинил, пиперидинил, или пиперазинил необязательно замещены C_{1-6} алкилом, O -фенилом, $-C(=O)C_{1-6}$ алкилом, $-CO_2(C_{1-6}$ алкил)-фенилом, или $-SO_2(C_{1-6}$ алкил)ом;

каждый R^4 независимо выбран из C_{1-6} алкила, $-C(=O)C_{1-6}$ алкила, $-CO_2(C_{1-6}$ алкил)-фенила, или CH_2 фенила;

каждый R^5 независимо выбран из $-C_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного галогеном, галогена, $-O-C_{1-6}$ алкила-, NH_2 и $-NO_2$; или R^5 и соседний заместитель, взятые вместе с их промежуточными атомами, образуют указанное кольцо, конденсированное с кольцом С;

W представляет собой $-C(R^6)_2O-$, $-CO_2-$, или $-CON(R^6)-$;

каждый R^6 независимо выбран из водорода или C_{1-4} алкила;

каждый R^7 независимо выбран из водорода или C_{1-4} алифатической группы, необязательно замещенной NH_2 или $NH(C_{1-6}$ алкилом); или два R^7 у одного и того же атома азота объединены вместе с атомом азота с образованием морфолинильного или пиперазильного кольца, необязательно замещенного C_{1-6} алкилом.

2. Соединение по п. 1, где указанное соединение имеет один или несколько признаков, выбранных из группы, включающей:

(а) кольцо С представляет собой фенильное или пиридинильное кольцо, необязательно замещенное группой $-R^5$, причем, когда кольцо С и два соседних заместителя в нем

образуют бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система представляет собой нафтильное или хинолинильное кольца;

(b) R^x представляет собой водород или C_{1-4} алкильную группу, и R^y представляет собой $T-R^3$, или R^x и R^y , взятые вместе с их промежуточными атомами, образуют необязательно замещенное 5-7-членное ненасыщенное или частично ненасыщенное кольцо, имеющее 0-2 кольцевых атома азота; причем любой замещаемый атом углерода в указанном конденсированном кольце R^x и R^y , образованном радикалами R^x и R^y , который включает атом азота, необязательно замещен оксогруппой, $-O(C_{1-6}$ алкил)ом, $-S(C_{1-6}$ алкил)ом или NH_2 ; и любой замещаемый атом азота в указанном кольце, образованном радикалами R^x и R^y , необязательно замещен бензильной группой; и любой замещаемый атом углерода в бензольном кольце образованном R^x и R^y необязательно замещен C_{1-6} алкилом, $N(R^7)^2$ или $-O(C_{1-6}$ алкилом), необязательно замещенным аминогруппой;

(c) R^1 представляет собой галоген; C_{1-6} алифатическую группу, необязательно замещенную галогеном; фенил; $-C(=O)C_{1-6}$ алкил; $-O(C_{1-6}$ алкил); или $-CN$ и

(d) R^2 представляет собой водород и R^2 представляет собой водород фенил, тиенил, фурил, C_{1-6} алкил, или циклопропил; или R^2 и $R^{2'}$, взятые вместе с их промежуточными атомами, образуют замещенное или незамещенное бензольное, пиридиновое, пиримидиновое или частично ненасыщенное 6-членное карбоциклическое кольцо, где каждый замещаемый атом углерода в указанном конденсированном кольце, образованном радикалами R^2 и $R^{2'}$ необязательно замещен галогеном, оксогруппой, $-NO_2$, $-NH_2$, пирролилом, $-CO_2(C_{1-6}$ алкил)ом или $-C_{1-6}$ алкилом, необязательно замещенным галогеном; и любой замещаемый атом азота в указанном кольце, образованном радикалами R^x и R^y , необязательно замещен фенилом.

3. Соединение по п.2, где

(a) кольцо С представляет собой фенильное или пиридилильное кольцо, где указанное кольцо необязательно замещено группой $-R^5$, или кольцо С и два соседних заместителя в нем образуют бициклическую кольцевую систему, выбранную из нафтильного или хинолинильного колец;

(b) R^x представляет собой водород или C_{1-4} алкил и R^y представляет собой $T-R^3$; или R^x и R^y , взятые вместе с их промежуточными атомами, образуют необязательно замещенное 5-7-членное ненасыщенное или частично ненасыщенное кольцо, имеющее 0-2 кольцевых атома азота; причем любой замещаемый атом углерода в указанном конденсированном кольце, образованном радикалами R^x и R^y , который включает атом азота, необязательно замещенный оксогруппой, $-O(C_{1-6}$ алкил)ом, $-S(C_{1-6}$ алкил)ом или NH_2 ; и любой замещаемый атом азота в указанном кольце, образованном радикалами R^x и R^y , необязательно замещен бензильной группой; и любой замещаемый атом углерода в бензольном кольце, образованном R^x и R^y , необязательно замещен C_{1-6} алкилом, $N(R^7)^2$ или $-O(C_{1-6}$ алкилом), необязательно замещенным аминогруппой;

(c) R^1 представляет собой галоген, необязательно замещенную галогеном C_{1-6} алифатическую группу, фенил, $-C(=O)C_{1-6}$ алкил, $-OC_{1-6}$ алкил, $-OH$ или $-CNH$ и

(d) R^2 представляет собой водород и R^2 представляет собой водород, фенил, тиенил, фурил, C_{1-6} алкил или циклопропил или R^2 и $R^{2'}$, взятые вместе с их промежуточными атомами, образуют замещенное или незамещенное бензольное, пиридиновое, пиримидиновое или частично ненасыщенное 6-членное карбоциклическое кольцо, где каждый замещаемый атом углерода в указанном конденсированном кольце, образованном радикалами R^2 и $R^{2'}$, необязательно замещен галогеном, оксогруппой, $-NO_2$, $-NH_2$, пирролилом, $-CO_2(C_{1-6}$ алкил)ом или C_{1-6} алкилом, необязательно замещенным галогеном; и любой замещаемый атом азота в указанном кольце, образованном радикалами R^x и R^y , необязательно замещен фенилом.

4. Соединение по п.2, где указанное соединение имеет один или несколько признаков, выбранных из группы, включающие

(a) кольцо С представляет собой фенильное или пиридилильное кольцо, указанное

кольцо необязательно замещено группой $-R^5$, или кольцо С и два соседних заместителя в нем образуют бициклическую кольцевую систему, выбранную из нафтильного кольца;

(b) R^x представляет собой водород или метил, и R^y представляет фенил, необязательно замещенный галогеном; фенокси; $-N(R^4)_2$; пиридил; имидазолил; C_{1-6} алкил, необязательно замещенный $N(R^4)_2$; циклогексил, необязательно замещенный $-N(R^4)_2$; морфолинил; пиперидинил; или пиперазинил, где упомянутые морфолинил, пиперидинил или пиперазинил необязательно замещены C_{1-6} алкилом, $-C(=O)(C_{1-6}алкил)ом$, $-CO_2(C_{1-6}алкил)-(фенил)ом$ или $-SO_2C_{1-6}алкилом$; или R^x и R^y , взятые вместе с их промежуточными атомами, образуют 5-7-членное ненасыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо, где любой замещаемый атом углерода в бензольном кольце, образованном радикалами R^x и R^y , необязательно замещен C_{1-6} алкилом, $N(R^7)^2$ или $-O(C_{1-6}алкилом)$, необязательно замещенным аминогруппой;

(c) R^1 представляет собой галоген, C_{1-6} алифатическую группу, необязательно замещенную галогеном, фенил или $-CN$;

(d) R^2 представляет собой водород, и R^2 представляет собой водород, фенил, или C_{1-6} алкил, или R^2 и R^2 , взятые вместе с их промежуточными атомами, образуют замещенное или незамещенное бензольное, пиридиновое, пиримидиновое или частично ненасыщенное 6-членное карбоциклическое кольцо; и где каждый замещаемый атом углерода в указанном конденсированном кольце, образованном радикалами R^2 и R^2 , необязательно замещен галогеном, оксогруппой, $-NO_2$, $-NH_2$, пирролилом, $-CO_2(C_{1-6}алкил)ом$ или $-C_{1-6}алкилом$, необязательно замещенным галогеном; и любой замещаемый атом азота в указанном кольце, образованном радикалами R^x и R^y , необязательно замещен фенилом; и

(e) каждый R^5 независимо выбран из галогена, $-NO_2$, $-NH_2$, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного галогеном, или $-O-C_{1-6}алкила$.

5. Соединение по п.4, где

(a) кольцо С представляет собой фенильное или пиридинильное кольцо, где указанное кольцо необязательно замещено группой $-R^5$, где, когда кольцо С и два соседних заместителя в нем образуют бициклическую кольцевую систему, бициклическая кольцевая система выбрана из нафтильного кольца;

(b) R^x представляет собой водород или метил, и R^y представляет фенил, необязательно замещенный галогеном; фенокси; $-N(R^4)_2$; пиридил; имидазолил; C_{1-6} алкил, необязательно замещенный $N(R^4)_2$; циклогексил, необязательно замещенный $-N(R^4)_2$; морфолинил; пиперидинил; или пиперазинил, где упомянутые морфолинил, пиперидинил или пиперазинил необязательно замещены C_{1-6} алкилом, $-C(=O)(C_{1-6}алкил)ом$, $-CO_2(C_{1-6}алкил)-(фенил)ом$ или $-SO_2C_{1-6}алкилом$; или R^x и R^y , взятые вместе с их промежуточными атомами, образуют 5-7-членное ненасыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо, где любой замещаемый атом углерода в бензольном кольце, образованном радикалами R^x и R^y , необязательно замещен C_{1-6} алкилом, $N(R^7)^2$ или $-O(C_{1-6}алкил)ом$, необязательно замещенным аминогруппой;

(c) R^1 представляет собой галоген; C_{1-6} алифатическую группу, необязательно замещенную галогеном; фенил; или $-CN$;

(d) R^2 представляет собой водород и R^2 представляет собой водород, фенил, или C_{1-6} алкил, или R^2 и R^2 , взятые вместе с их промежуточными атомами, образуют замещенное или незамещенное бензольное, пиридиновое, пиримидиновое или частично ненасыщенное 6-членное карбоциклическое кольцо; и где каждый замещаемый атом углерода в указанном конденсированном кольце, образованном радикалами R^2 и R^2 , необязательно замещен галогеном, оксогруппой, $-NO_2$, $-NH_2$, пирролилом, $-CO_2(C_{1-6}алкил)ом$ или $-C_{1-6}алкилом$, необязательно замещенным галогеном; и любой замещаемый атом азота в указанном кольце, образованном радикалами R^2 и R^2 , необязательно замещен фенилом; и

(е) каждый R⁵ независимо выбран из галогена, -NO₂, -NH₂, C₁₋₆алкила, необязательно замещенного галогеном, или -OC₁₋₆алкила.

6. Соединение по п.4, где указанное соединение имеет один или несколько признаков, выбранных из группы, включающей:

5 (а) R^x представляет собой водород или метил и R^y представляет собой метил, этил, изопропил, трет-бутил, 2-пиридил, 4-пиридил, пиперидинил или фенил, необязательно замещенный галогеном; или R^x и R^y, взятые вместе с их промежуточными атомами, образуют 6-членное ненасыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо, где любой замещаемый атом углерода в бензольном кольце, образованном радикалами R^x и R^y, необязательно замещен C₁₋₆алкилом, N(R⁷)² или -O(C₁₋₆алкил)ом, необязательно замещенным аминогруппой;

(b) R¹ представляет собой галоген, C₁₋₄ алифатическую группу, необязательно замещенную галогеном; или -CN;

15 (с) R² и R^{2'}, взятые вместе с их промежуточными атомами, образуют бензольное, пиридиновое, пиримидиновое или частично ненасыщенное 6-членное карбоциклическое кольцо, где каждый замещаемый атом углерода в упомянутом конденсированном кольце, образованном R² и R^{2'}, необязательно замещен галогеном, оксогруппой, -NO₂, -NH₂, CO₂(-C₁₋₄алкил)ом, или -C₁₋₄алкилом, необязательно замещенным галогеном, где (C₁₋₄алкил) представляет собой неразветвленную или разветвленную алкильную группу; и

20 (d) каждый R⁵ независимо выбран из -Cl, -F, -CF₃, -NH₂, или C₁₋₄алкила.

7. Соединение по п.2, где

(а) R^x представляет собой водород или метил и R^y представляет собой метил, этил, изопропил, трет-бутил, 2-пиридил, 4-пиридил, пиперидинил или фенил, необязательно замещенный галогеном; или R^x и R^y, взятые вместе с их промежуточными атомами, образуют бензольное кольцо, пиридильное кольцо или 6-членное частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо;

(b) R¹ представляет собой галоген, C₁₋₄алифатическую группу, необязательно замещенную галогеном; или -CN;

30 (с) R² и R^{2'}, взятые вместе с их промежуточными атомами, образуют бензольное, пиридиновое, пиримидиновое или частично ненасыщенное 6-членное карбоциклическое кольцо, где каждый замещаемый атом углерода в упомянутом конденсированном кольце, образованном R² и R^{2'} необязательно замещен оксогруппой, -NH₂, или -C₁₋₄алкилом, необязательно замещенным галогеном, где (C₁₋₄алкил) представляет собой

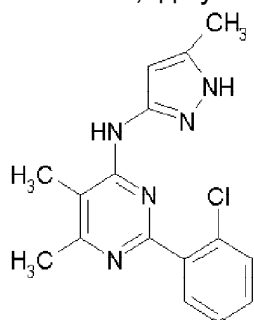
35 неразветвленную или разветвленную алкильную группу; и

(d) каждый R⁵ независимо выбран из -Cl, -F, -CF₃, -NH₂ или C₁₋₄алкила.

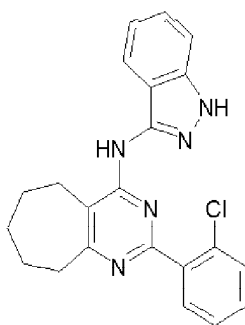
8. Соединение по п.7, где каждый из R^x и R^y представляет собой метил или R^x и R^y, взятые вместе с пиримидиновым кольцом, образуют необязательно замещенное кольцо, выбранное из хиназолина, и R² и R^{2'}, взятые вместе с пиразольным кольцом, образуют

40 необязательно замещенное индазольное кольцо.

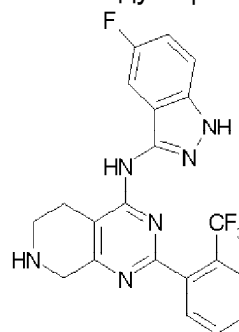
9. Соединение по п.1, где указанное соединение выбрано из следующих соединений:



II-1

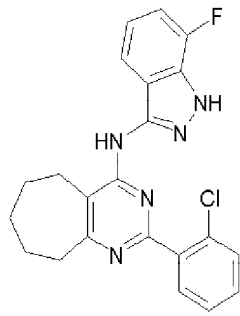


II-2

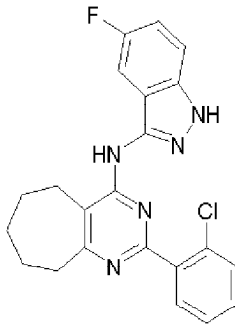


II-3

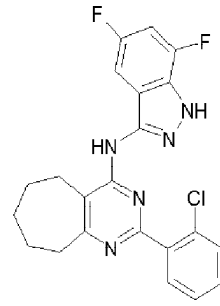
5



II-4

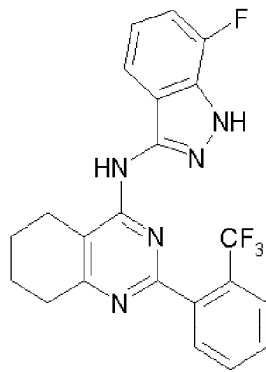


II-5

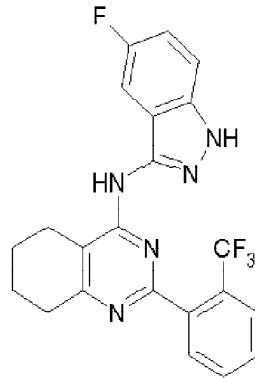


II-6

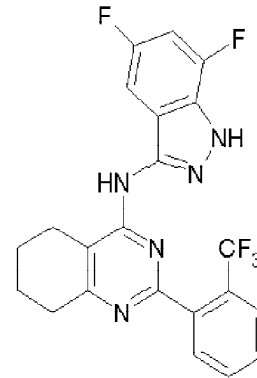
10



II-7



II-8



II-9

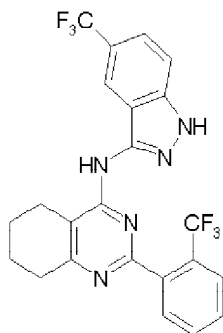
15

20

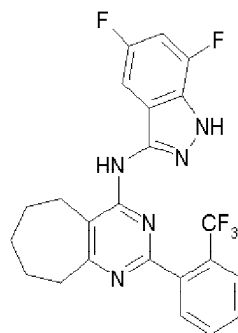
25

30

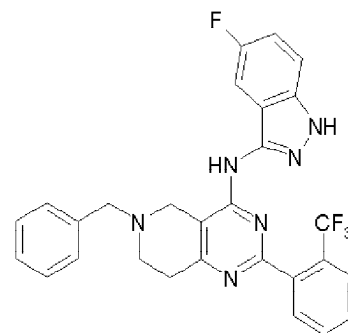
35



II-10

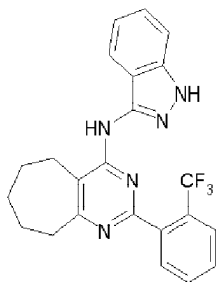


II-11

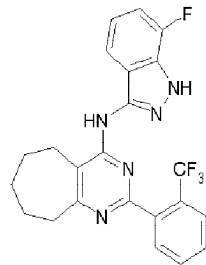


II-12

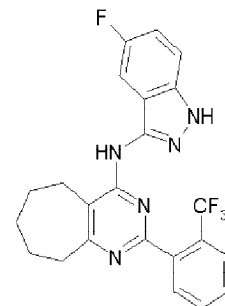
40



II-13



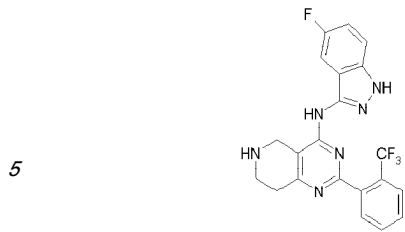
II-14



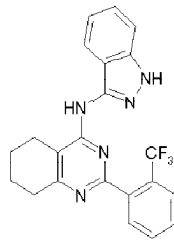
II-15

45

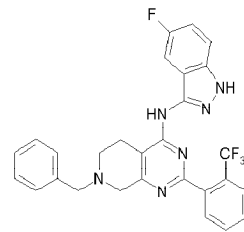
50



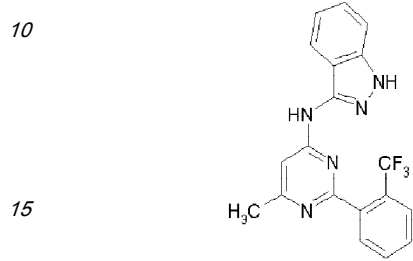
II-16



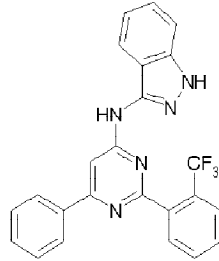
II-17



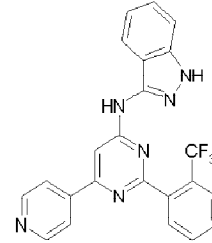
II-18



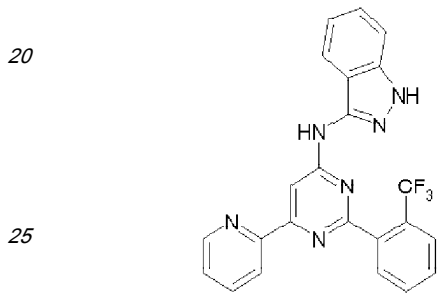
II-19



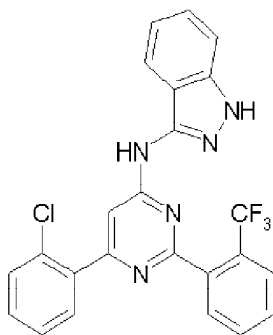
II-20



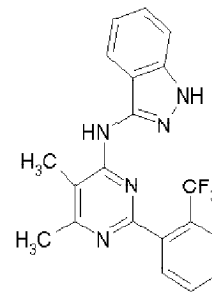
II-21



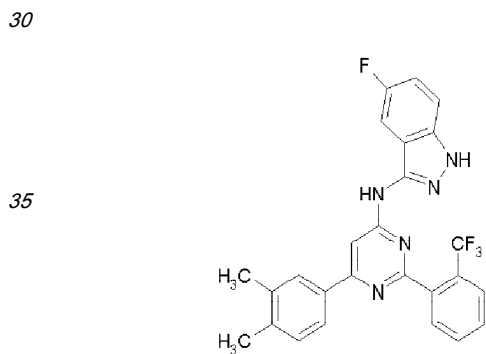
II-22



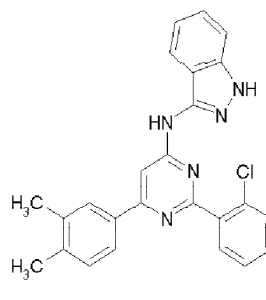
II-23



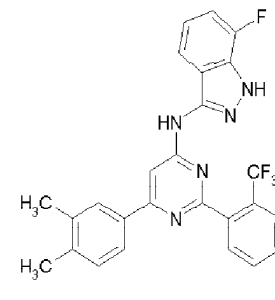
II-24



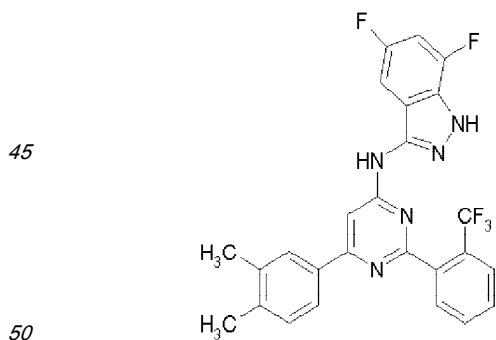
II-25



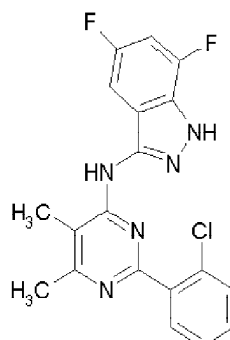
II-26



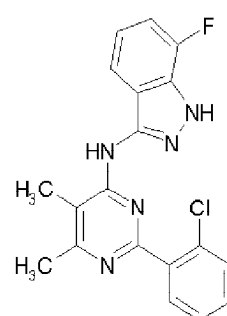
II-27



II-28



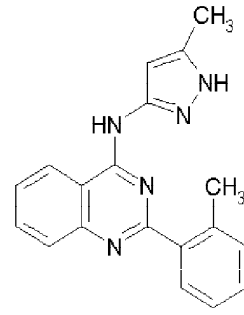
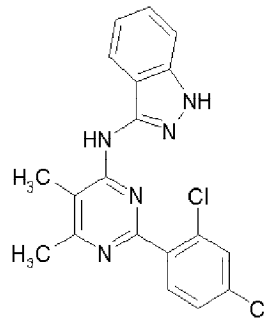
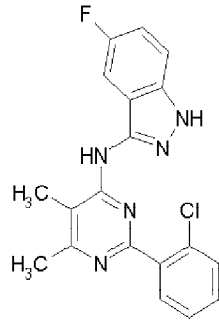
II-29



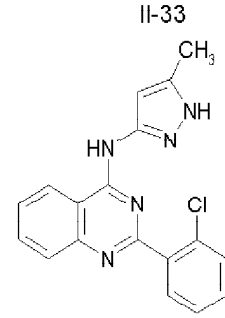
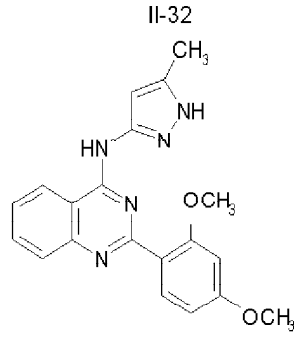
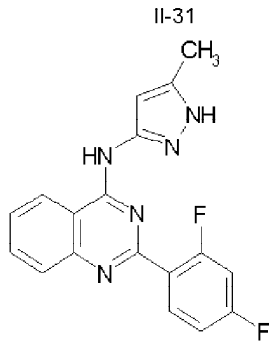
II-30

50

5

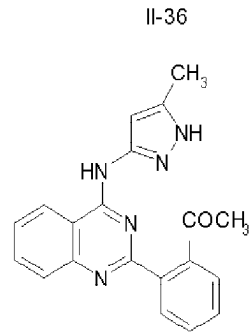
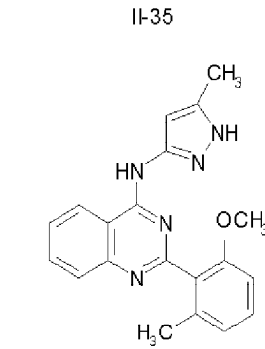
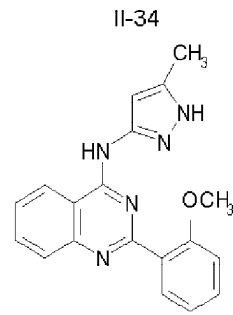


10



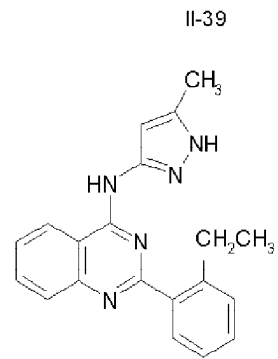
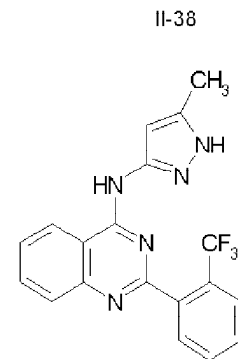
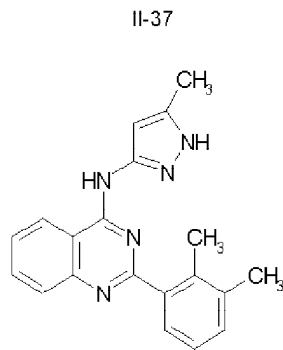
15

20



25

30



35

40

II-40

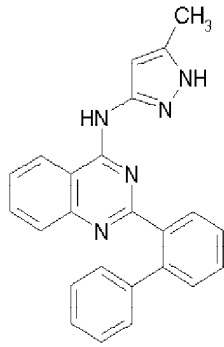
II-41

II-42

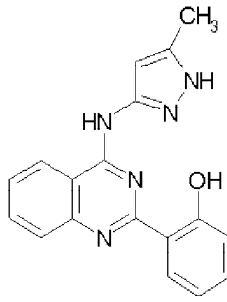
45

50

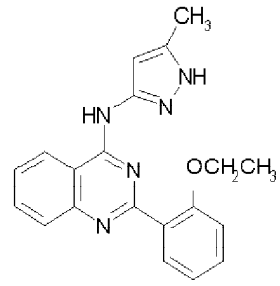
5



II-43

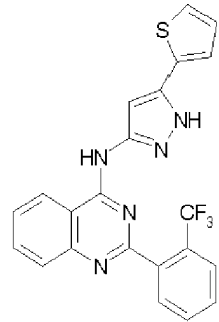


II-44

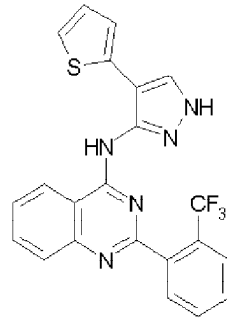


II-45

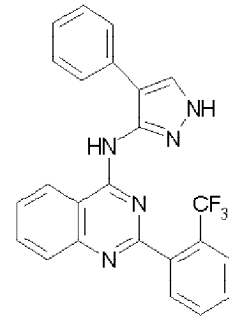
10



II-46



II-47



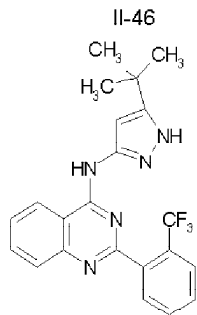
II-48

15

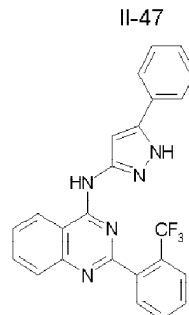
20

25

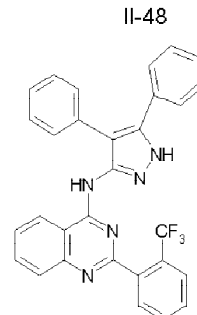
30



II-49



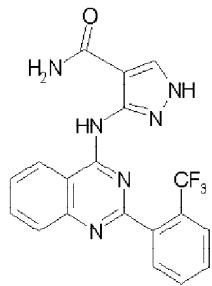
II-50



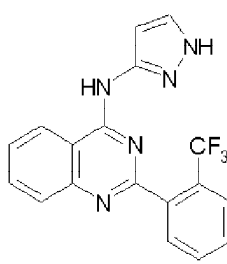
II-51

35

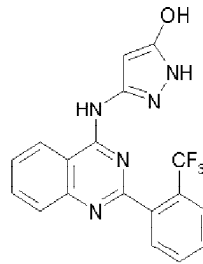
40



II-52



II-53

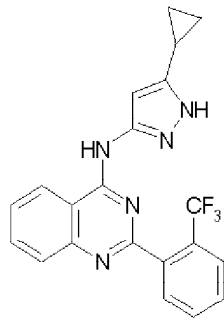


II-54

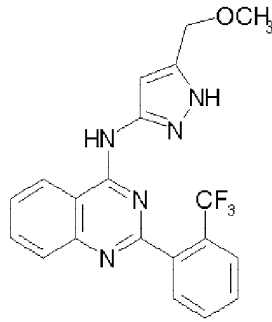
45

50

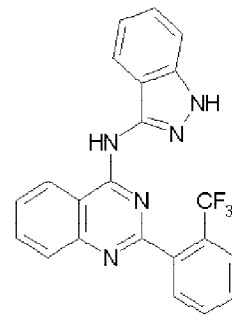
5



II-55

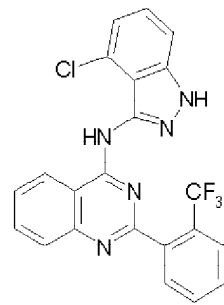


II-56

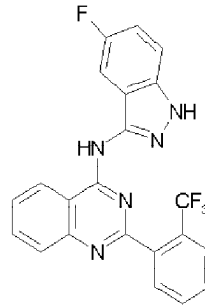


II-57

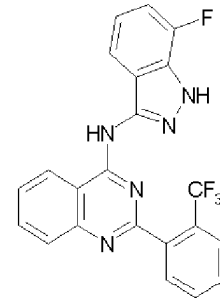
10



II-58



II-59

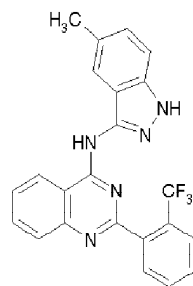


II-60

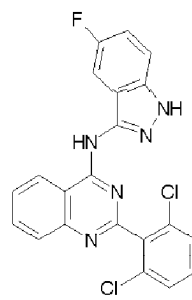
15

20

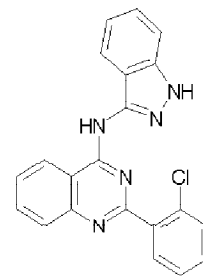
25



II-61



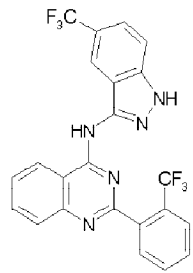
II-62



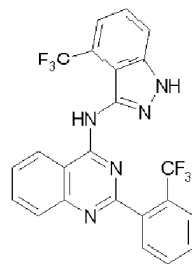
II-63

30

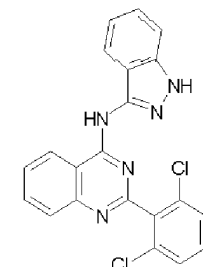
35



II-64



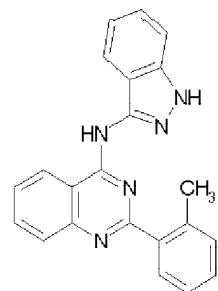
II-65



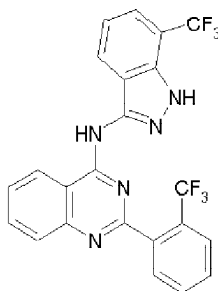
II-66

40

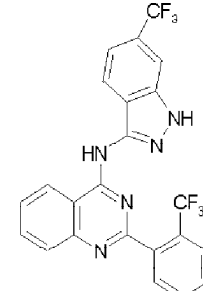
45



II-67



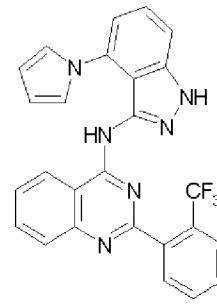
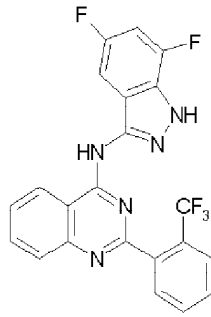
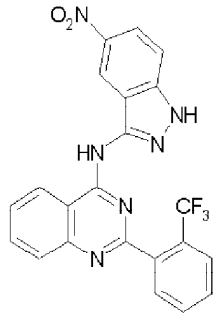
II-68



II-69

50

5



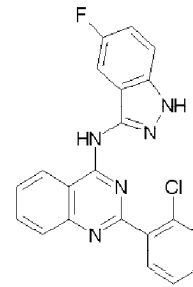
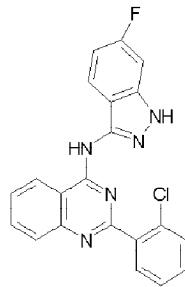
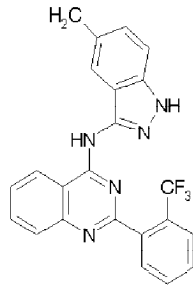
10

II-70

II-71

II-72

15



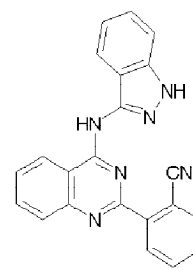
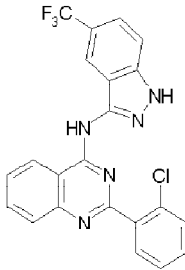
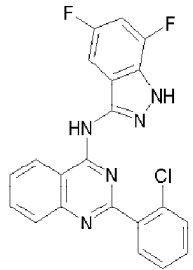
20

II-73

II-74

II-75

25



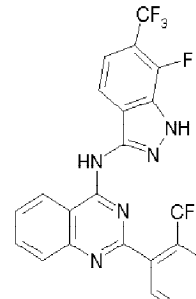
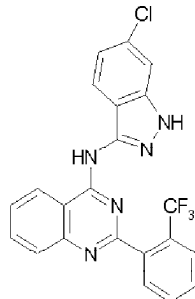
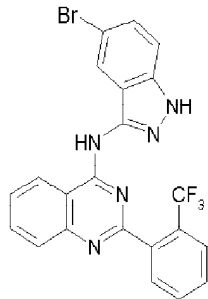
30

II-76

II-77

II-78

35



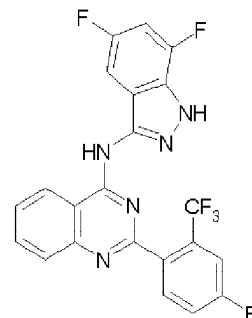
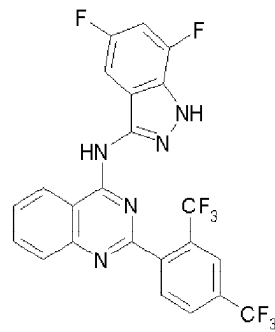
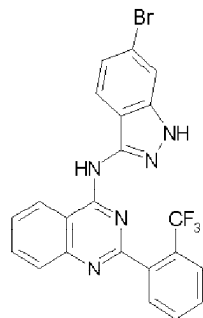
40

II-79

II-80

II-81

45



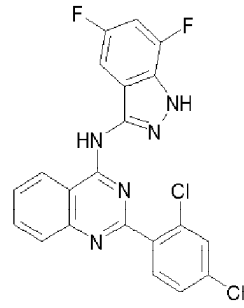
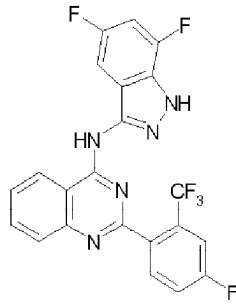
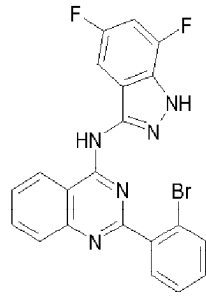
50

II-82

II-83

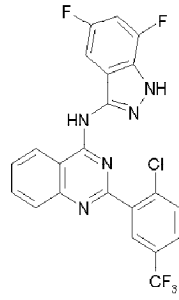
II-84

5

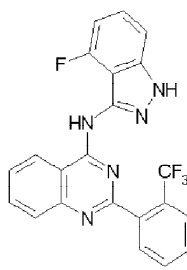


10

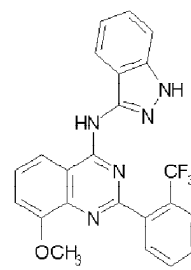
II-85



II-86

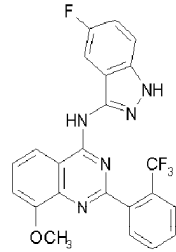


II-87

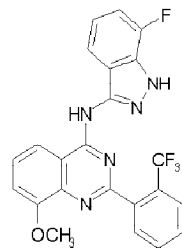


15

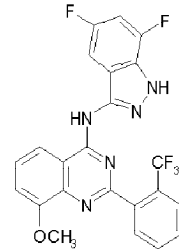
II-88



II-89



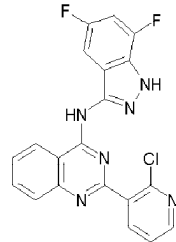
II-90



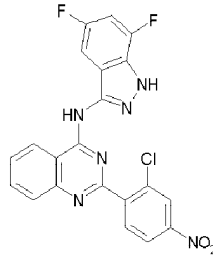
20

25

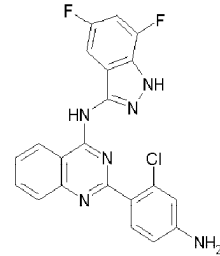
II-91



II-92



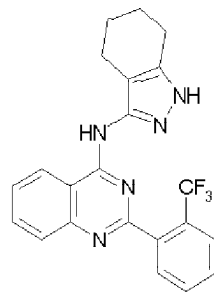
II-93



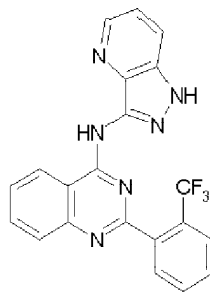
30

35

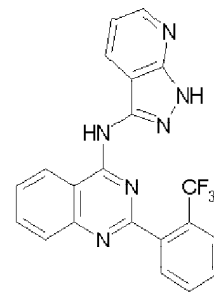
II-94



II-95



II-96



40

45

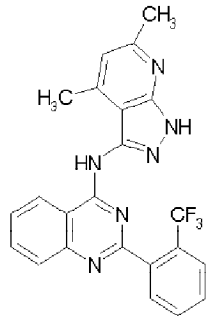
II-97

II-98

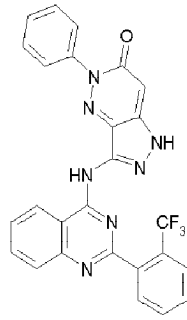
II-99

50

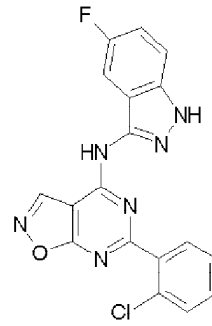
5



II-100



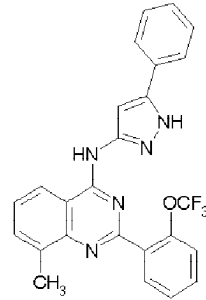
II-101



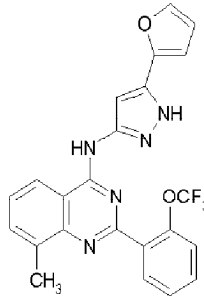
II-102

10

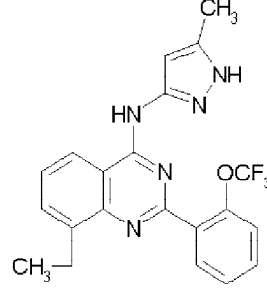
15



II-103



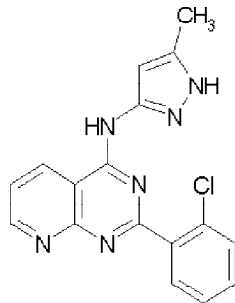
II-104



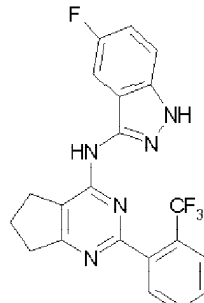
II-105

20

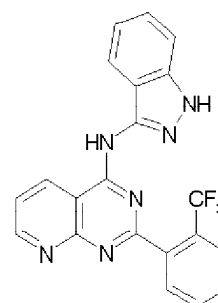
25



II-106



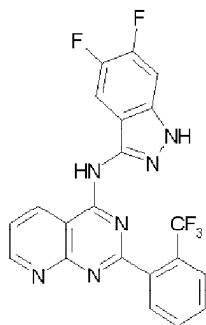
II-107



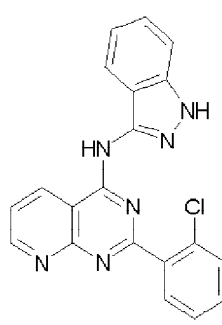
II-108

30

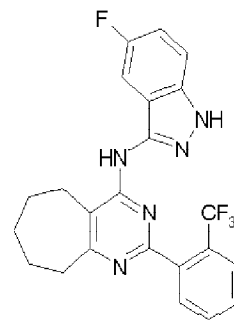
35



II-109



II-110



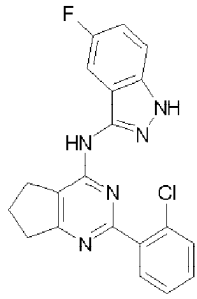
II-111

40

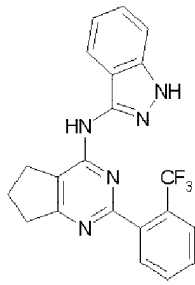
45

50

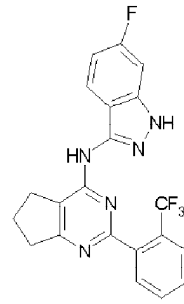
5



II-112

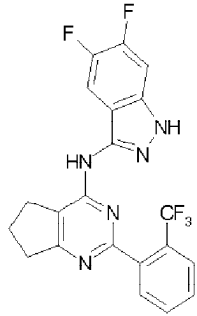


II-113

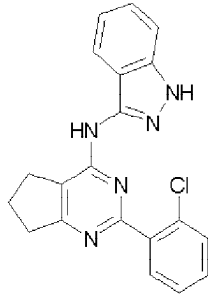


II-114

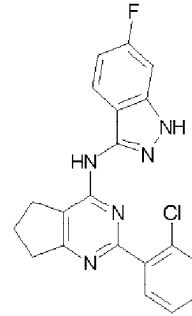
10



II-115



II-116

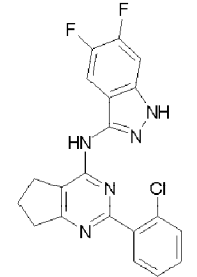


II-117

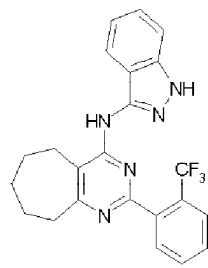
15

20

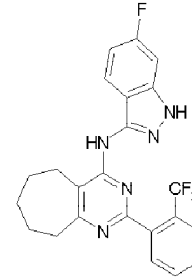
25



II-118



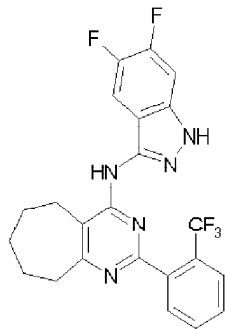
II-119



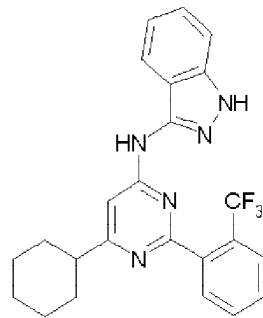
II-120

30

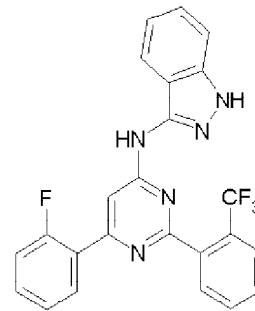
35



II-121



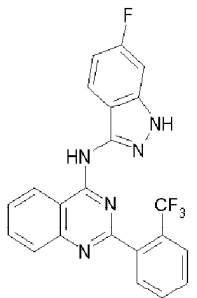
II-122



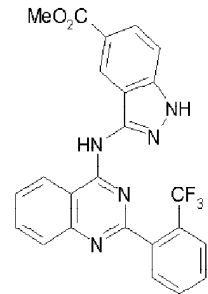
II-123

40

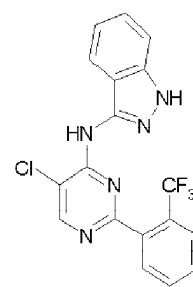
45



II-124



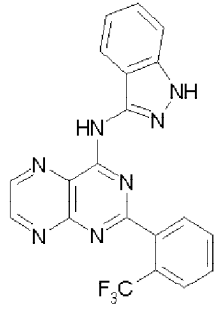
II-125



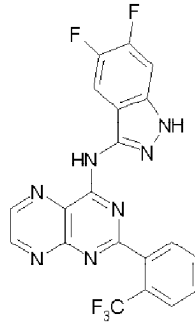
II-126

50

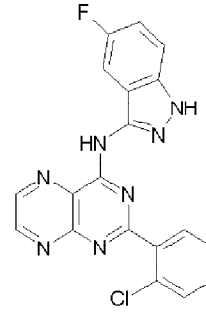
5



II-127

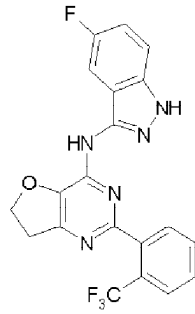


II-128

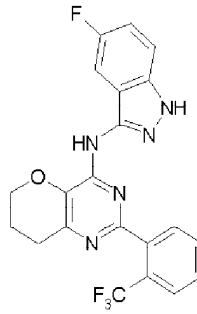


II-129

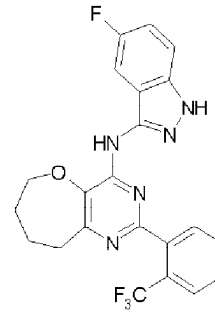
10



II-130

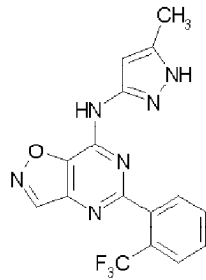


II-131

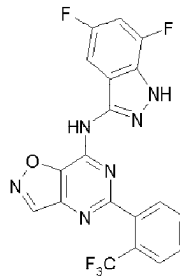


II-132

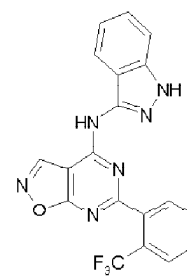
15



II-133

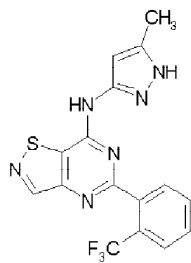


II-134

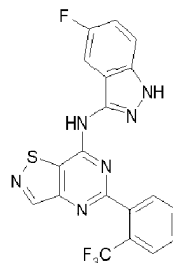


II-135

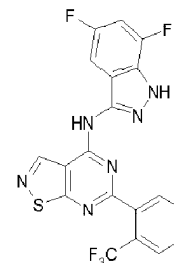
30



II-136

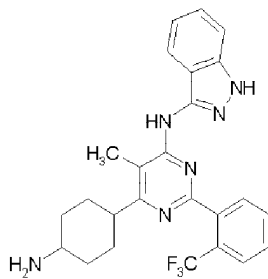


II-137

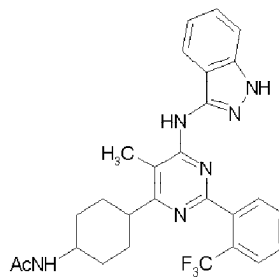


II-138

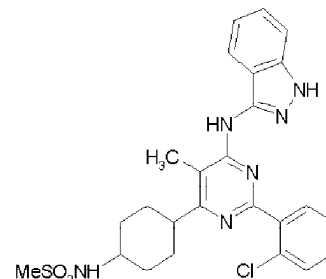
35



II-139



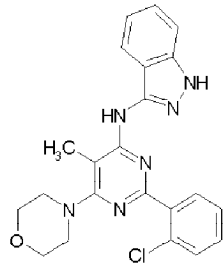
II-140



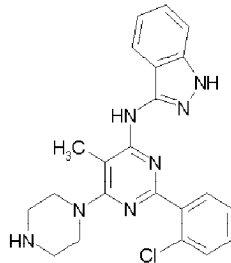
II-141

50

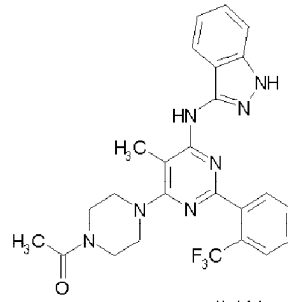
5



II-142

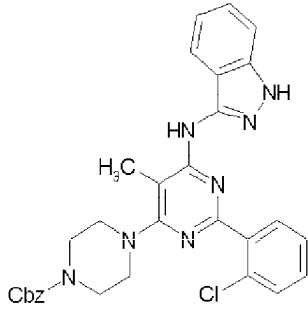


II-143

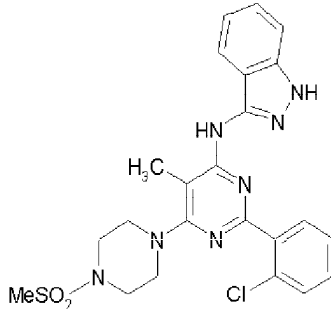


II-144

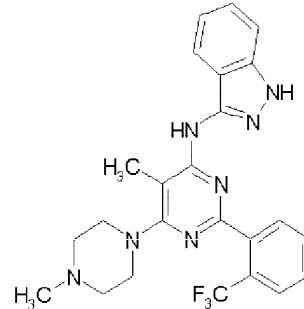
10



II-145



II-146



II-147

15

20

25

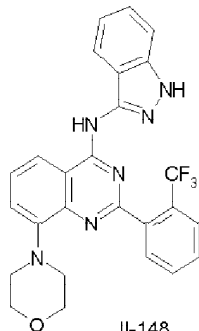
30

35

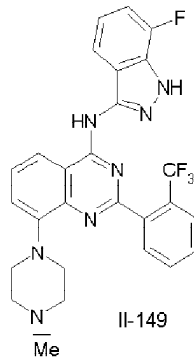
40

45

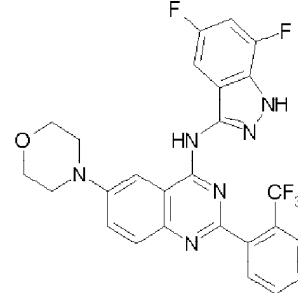
50



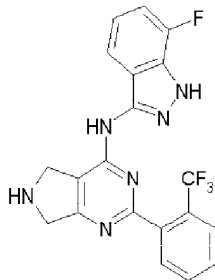
II-148



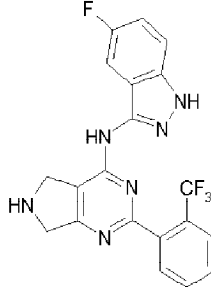
II-149



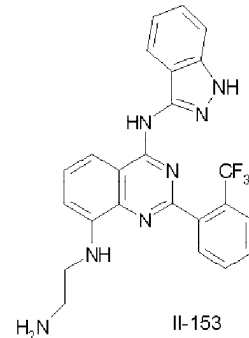
II-150



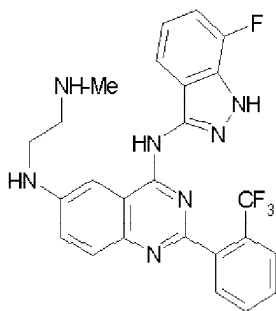
II-151



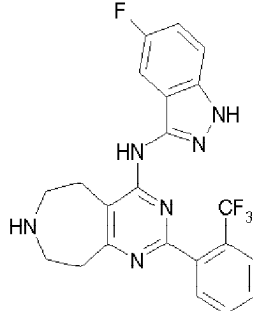
II-152



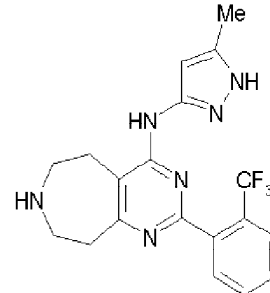
II-153



II-154

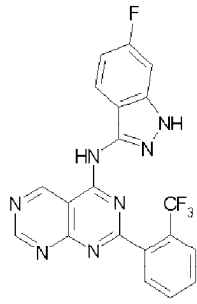


II-155

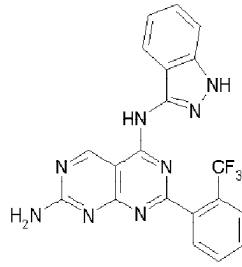


II-156

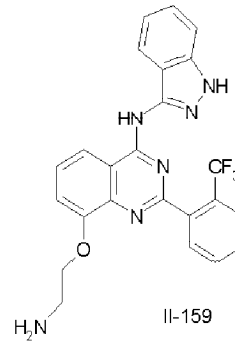
5



II-157

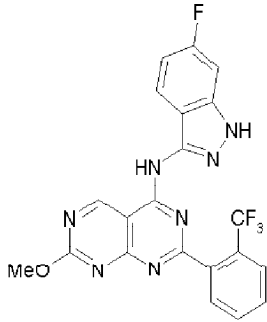


II-158

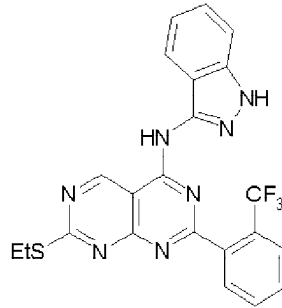


II-159

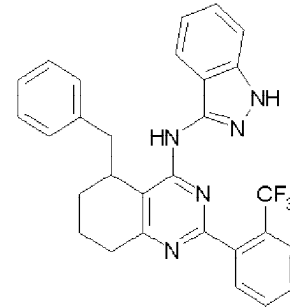
10



II-160



II-161



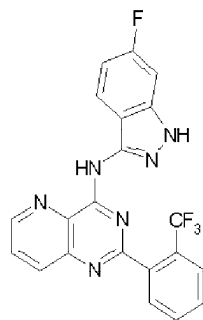
II-162

15

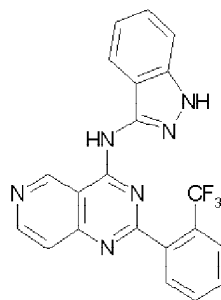
20

25

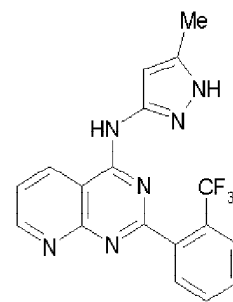
30



II-163



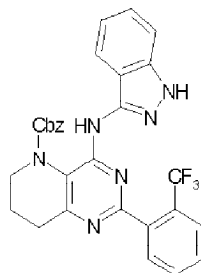
II-164



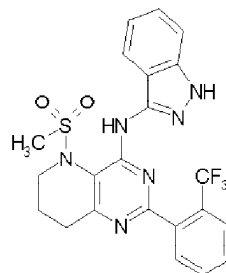
II-165

35

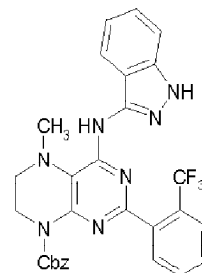
40



II-166



II-167

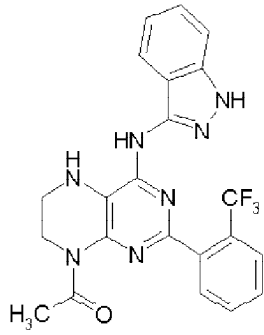


II-168

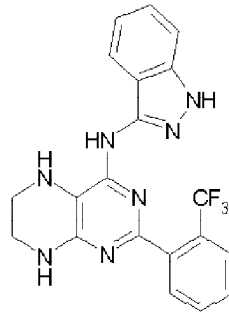
45

50

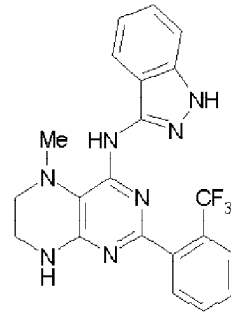
5



II-169

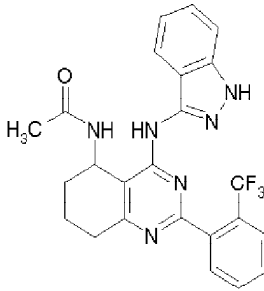


II-170

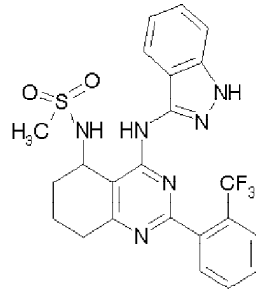


II-171

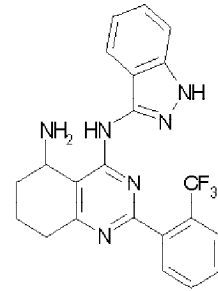
10



II-172



II-173



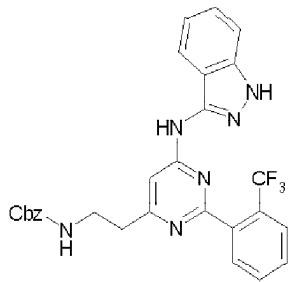
II-174

15

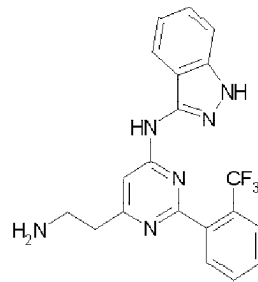
20

25

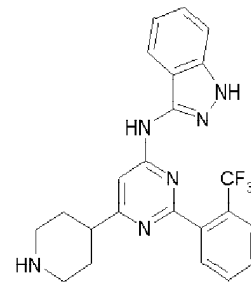
30



II-175



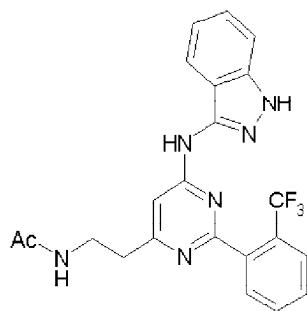
II-176



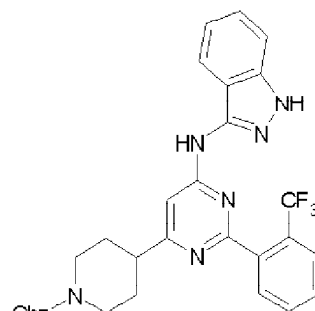
II-177

35

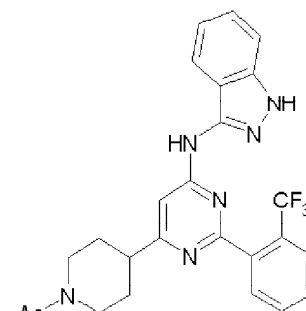
40



II-178



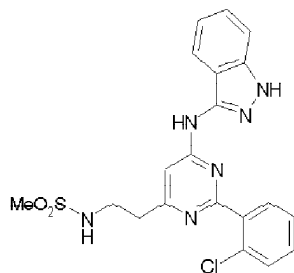
II-179



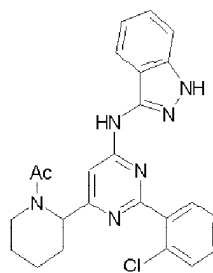
II-180

45

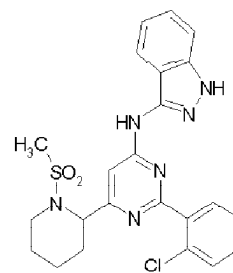
50



II-181

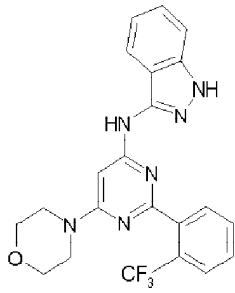


II-182

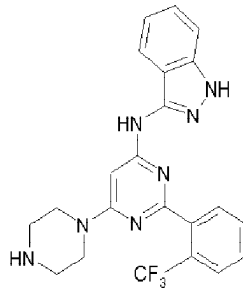


II-183

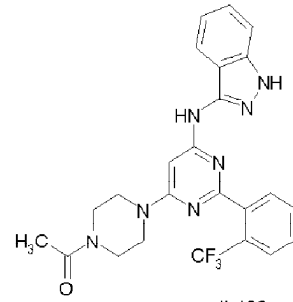
5



II-184

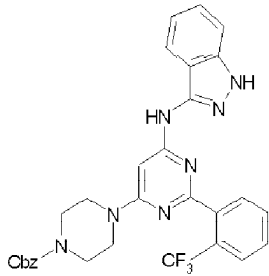


II-185

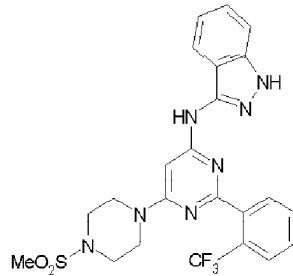


II-186

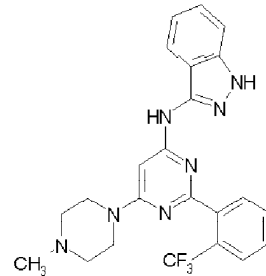
10



II-187



II-188

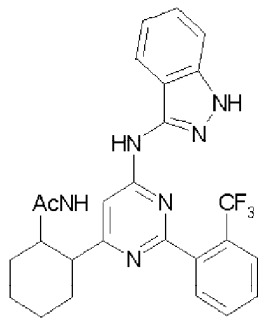


II-189

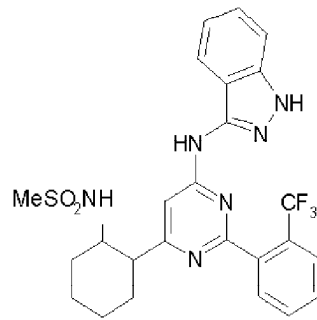
15

20

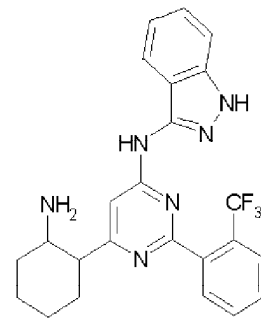
25



II-190



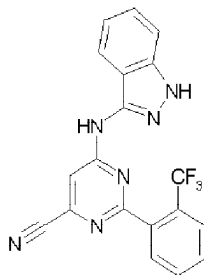
II-191



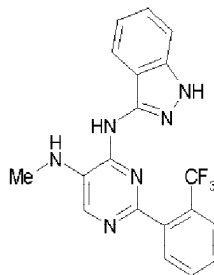
II-192

30

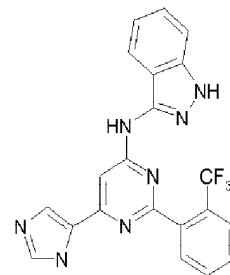
35



II-193



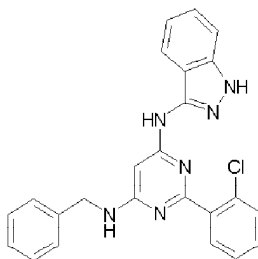
II-194



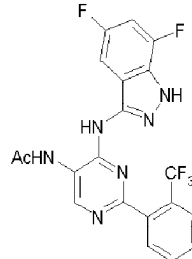
II-195

40

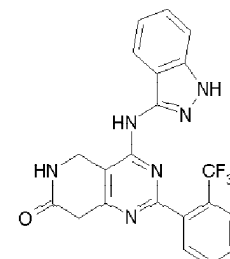
45



II-196



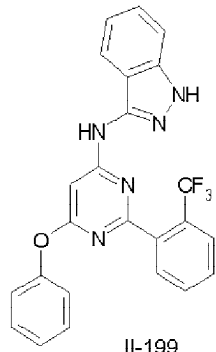
II-197



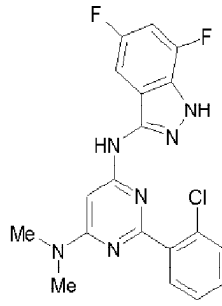
II-198

50

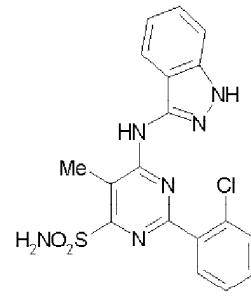
5



II-199

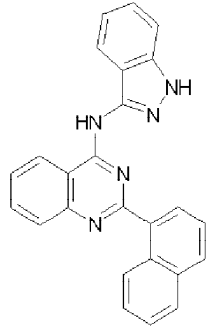


II-200

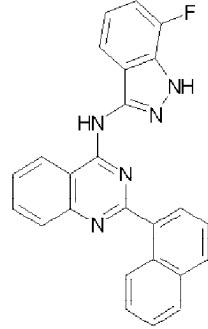


II-201

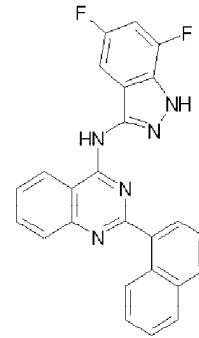
10



II-202



II-203

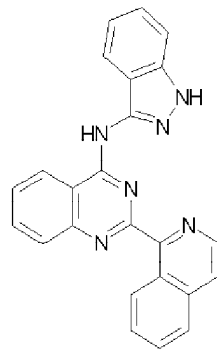


II-204

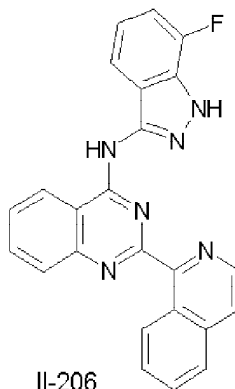
15

20

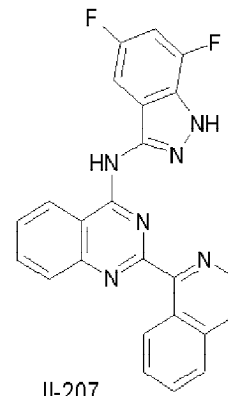
25



II-205



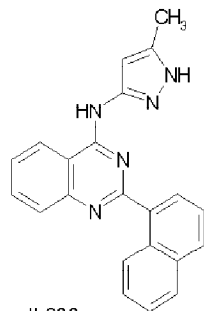
II-206



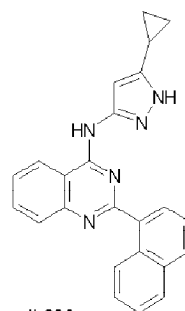
II-207

30

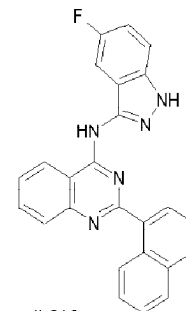
35



II-208



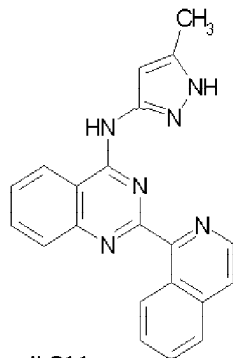
II-209



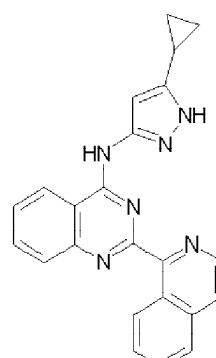
II-210

40

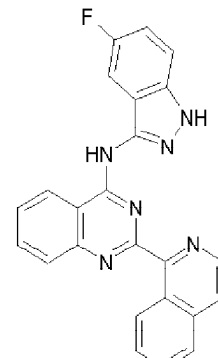
45



II-211



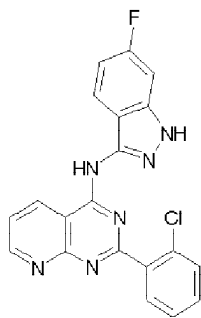
II-212



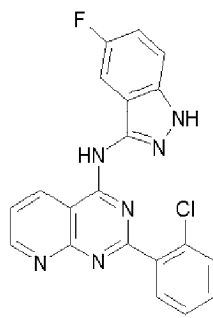
II-213

50

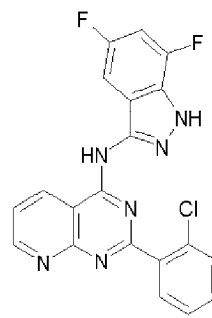
5



II-214

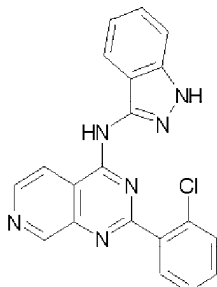


II-215

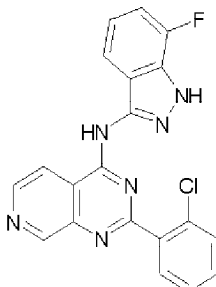


II-216

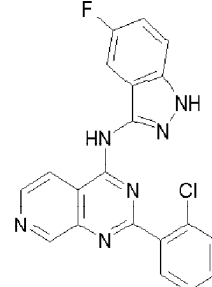
10



II-217



II-218

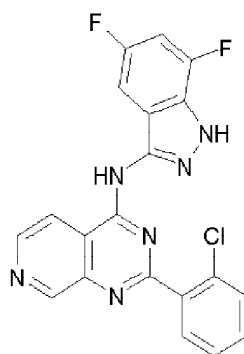


II-219

15

20

25



II-220

30

10. Фармацевтическая композиция, ингибирующая GSK-3 или AURORA-2 активность, содержащая соединение по любому из пп.1-9 и фармацевтически приемлемый носитель.

35

11. Фармацевтическая композиция по п.10, дополнительно содержащая второй терапевтический агент, выбранный из агентов для лечения диабета, химиотерапевтического агента или анти-пролиферативного агента, противовоспалительного агента, иммуномодуляторных и иммуносупрессивных агентов, нейротрофного фактора, агента для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, агента для лечения заболеваний печени, противовирусного агента или агента для лечения заболеваний крови.

40

12. Фармацевтическая композиция по п.11, где терапевтический агент выбран из инсулина или аналогов инсулина, глитазонов, ингибиторов альфа-глюкозидазы, бигуанидов, сенсibilизаторов инсулина и сульфонилмочевины, адриамицина, дексаметазона, винкристина, циклофосфамида, фторурацила, топотекана, таксола, интерферонов, производных платины, кортикостероидов, блокаторов TNF, IL-1 RA, азатиоприна, циклофосфамида, сульфасалазина; циклоспорина, такролимуса, рапамицина, мукофенолята мофетила, интерферонов, кортикостероидов, циклофосфамида, азатиоприна и сульфасалазина; ингибиторов ацетилхолинэстеразы, ингибиторов MAO, противосудорожных средств, блокаторов ионных каналов, рилузола и средств против болезни Паркинсона; бета-блокаторов, ингибиторы АПФ (ACE), диуретиков, нитратов, блокаторов кальциевых каналов и статинов; холестирамина, противовирусных средств; противолейкозных средств, ростовые факторы, и гаммаглобулина.

45

50

13. Способ ингибирования активности GSK-3 или AURORA у нуждающегося в этом

пациента, включающий стадию введения указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения по пп. 1-9.

14. Способ по п. 12, где указанным способом ингибируют активность GSK-3 у пациента.

5 15. Способ ингибирования активности GSK-3 или AURORA в биологическом образце, включающий осуществление контактирования указанного биологического образца с соединением по пп. 1-9.

16. Способ лечения заболевания, облегчаемого ингибитором GSK-3, включающий стадию введения пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по пп. 1-9.

10 17. Способ по п. 16, дополнительно включающий стадию введения указанному пациенту второго лекарственного средства, выбранного из антидиабетических агентов, химиотерапевтических агентов или других анти-пролиферативных агентов, противовоспалительных агентов, иммуномодуляторных и иммуносупрессивных агентов, нейротрофного фактора, блокаторов ионных каналов, рилузола и средств против болезни Паркинсона; агента для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, агента для лечения заболеваний печени, агента для лечения заболеваний крови и агентов для лечения иммунодефицитных расстройств.

18. Способ по п. 16, в котором указанное заболевание является диабетом.

19. Способ по п. 16, в котором указанное заболевание является болезнью Альцгеймера.

20 20. Способ по п. 16, в котором указанное заболевание является шизофренией.

21. Способ усиления синтеза гликогена у пациента, нуждающегося в этом, включающий стадию введения указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения по пп. 1-9.

22. Способ снижения уровня глюкозы в крови у пациента, нуждающегося в этом, включающий стадию введения указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения по пп. 1-9.

23. Способ ингибирования продукции гиперфосфорилированного белка Tau у пациента, нуждающегося в этом, включающий стадию введения указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения по пп. 1-9.

30 24. Способ ингибирования фосфорилирования β -катенина у пациента, нуждающегося в этом, включающий стадию введения указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения по пп. 1-9.

25. Способ лечения заболевания, облегчаемого лечением ингибитором AURORA, включающий стадию введения пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по пп. 1-9.

35 26. Способ по п. 25, дополнительно включающий стадию введения указанному пациенту второго лекарственного средства из антидиабетических агентов, химиотерапевтических агентов или других анти-пролиферативных агентов, противовоспалительных агентов, иммуномодуляторных и иммуносупрессивных агентов, нейротрофного фактора, блокаторов ионных каналов, рилузола и средств против болезни Паркинсона; агента для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, агента для лечения заболеваний печени, агента для лечения заболеваний крови и агентов для лечения иммунодефицитных расстройств.

27. Способ по п. 25, в котором указанное заболевание является раком.

28. Фармацевтическая композиция по п. 10 в комбинации с анти-пролиферативным агентом или химиотерапевтическим агентом.

45 29. Способ лечения рака у пациента, который в этом нуждается, включающий стадию введения упомянутому пациенту терапевтически эффективного количества соединения по пп. 1-9, где упомянутый рак представляет собой меланому или выбран из рака кишечника, легких, желудка, молочных желез.

50 30. Способ по п. 29, включающий дополнительную стадию введения пациенту анти-пролиферативного агента или химиотерапевтического агента, причем дополнительный терапевтический агент вводится вместе с упомянутой композицией в виде единичной дозы или отдельно с упомянутой композицией как часть множественной формы.

31. Способ лечения болезни Альцгеймера у пациента, который в этом нуждается,

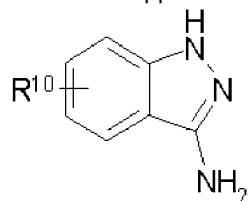
включающий стадию введения упомянутому пациенту терапевтически эффективного количества соединения по пп.1-9.

32. Способ лечения шизофрении у пациента, который в этом нуждается, включающий стадию введения упомянутому пациенту терапевтически эффективного количества соединения по пп.1-9.

33. Способ лечения диабета у пациента, который в этом нуждается, включающий стадию введения упомянутому пациенту терапевтически эффективного количества соединения по пп.1-9.

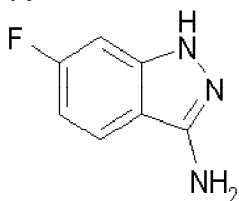
34. Способ лечения рака у пациента, который в этом нуждается, включающий стадию введения упомянутому пациенту терапевтически эффективного количества соединения по пп.1-9.

35. Соединение формулы A

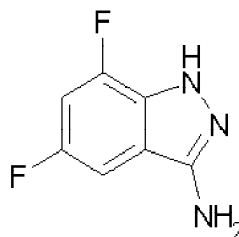


A

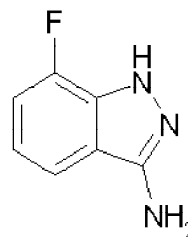
выбранное из группы, включающей



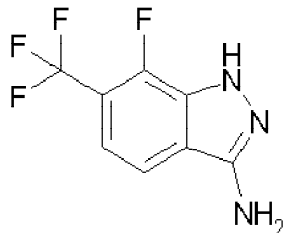
A1



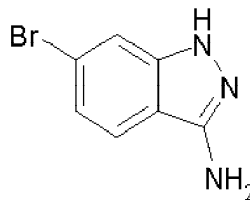
A3



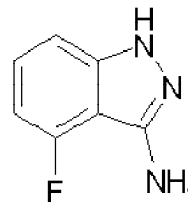
A4



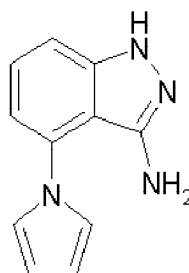
A5



A6

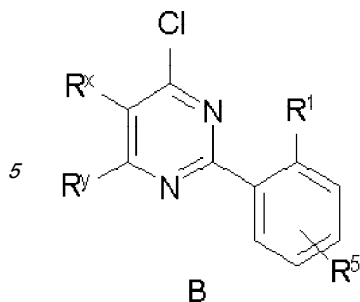


A7



A10

36. Соединение формулы B



10 где R^1 представляет собой CF_3 ;

R^5 представляет собой один-три заместителя, каждый из которых независимо выбран из Cl, F, CF_3 или NO_2 ;

15 R^x и R^y независимо выбраны из T- R^3 , или R^x и R^y , взятые вместе с их промежуточными атомами, образуют конденсированное ненасыщенное или частично ненасыщенное 5-8-членное кольцо, имеющее 0-2 кольцевых гетероатома, выбранных из кислорода, серы или азота, где любой замещаемый атом углерода в указанном конденсированном кольце, образованном группами R^x и R^y , необязательно и независимо замещен оксо группой, $-O(C_{1-6}$ алкилом), $-S(C_{1-6}$ алкилом) или NH_2 и любой замещаемый атом азота в указанном кольце, образованном группами R^x и R^y , необязательно замещен бензильной группой, причем

20 любой замещаемый атом углерода в бензольном кольце, образованном R^x и R^y , необязательно замещен C_{1-6} алкилом, $N(R^7)^2$ или $-O(C_{1-6}$ алкилом), необязательно замещенным аминогруппой

T представляет собой связь;

25 R^3 выбран из водорода, галогена, $-CN$, $N(R^4)_2$, $-SO_2NH_2$, фенила, необязательно замещенного галогеном, фенокси, пиридила, имидазолила; C_{1-6} алкила, необязательно замещенного $-N(R^4)_2$ или $-NHSO_2$ (C_{1-6} алкилом); циклогексила, необязательно замещенного $-N(R^4)_2$ или $-NHSO_2(C_{1-6}$ алкилом); морфолинила, пиперидинила или пиперазинила, где указанные морфолинил, пиперидинил или пиперазинил необязательно замещены C_{1-6} алкилом, O-фенилом, $C(=O)(C_{1-6}$ алкилом), $-CO_2-(C_{1-6}$ алкил)-(фенилом)

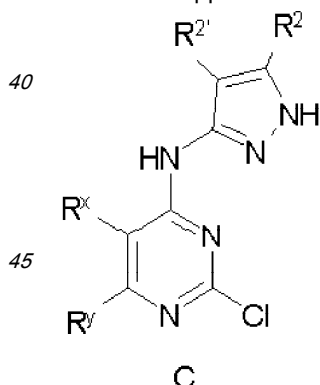
30 или $-SO_2C_{1-6}$ алкилом;

каждый R^4 независимо выбран из C_{1-6} алкила, $-C(=O)(C_{1-6}$ алкила), $-CO_2-(C_{1-6}$ алкил)-(фенила) или CH_2 фенила.

каждый R^7 независимо выбран из водорода или C_{1-4} алифатической группы, необязательно замещенной NH_2 или $NH(C_{1-6}$ алкилом); или два R^7 у одного и того же

35 атома азота, взятые вместе с атомом азота, образуют морфолинильное или пиперазинильное кольцо, необязательно замещенное C_{1-6} алкилом.

37. Соединение формулы C



50 где R^2 и $R^{2'}$ независимо выбраны из водорода, OH, C_{1-6} алкила, фенила, циклопропила, тиенила, фурила или T-W- R^6 , или R^2 и $R^{2'}$, взятые вместе с их промежуточными атомами, образуют конденсированное 6-членное ненасыщенное или частично ненасыщенное кольцо, имеющее 0-2 кольцевых гетероатома азота, где любой замещаемый атом углерода в указанном конденсированном кольце, образованном группами R^2 и $R^{2'}$, замещен

галогеном, оксогруппой, NO₂, NH₂, пирролилом, CO₂(C₁₋₆алкил)ом, необязательно замещенным галогеном, и любой замещаемый атом азота в указанном кольце, образованном группами R² и R^{2'}, необязательно замещен группой фенилом;

5 R^x и R^y независимо выбраны из T-R³ или R^x и R^y, взятые вместе с их промежуточными атомами, образуют конденсированное ненасыщенное или частично ненасыщенное 5-8-членное кольцо, имеющее 0-2 кольцевых гетероатома, выбранных из кислорода, серы или азота, где любой замещаемый атом углерода в указанном конденсированном кольце, образованном группами R^x и R^y, который содержит атом азота необязательно и независимо замещен -O(C₁₋₆алкил)ом, -S(C₁₋₆алкил)ом или NH₂; и любой замещаемый атом азота в 10 указанном кольце, образованном группами R^x и R^y, необязательно замещен бензильной группой; и любой замещаемый атом углерода в бензольном кольце, образованном R^x и R^y, необязательно замещен C₁₋₆алкилом, N(R⁷)², -O(C₁₋₆алкилом), необязательно замещенным аминогруппой;

T представляет собой связь;

15 W представляет собой -C(R⁶)₂O- или -CON(R⁶)-;

R³ выбран из водорода, галогена, -CN, -N(R⁴)₂, -SO₂NH₂, фенила, необязательно замещенного галогеном, фенокси, пиридила, имидазолила, C₁₋₆алкила, необязательно замещенного N(R⁴)₂, или NHSO₂(C₁₋₆алкилом), циклогексила, необязательно замещенного 20 N(R⁴)₂, или NHSO₂(C₁₋₆алкилом), морфолинила, пиперидинила, или пиперидинила, или пиперазинила, где упомянутые выше морфолинил, пиперидинил, или пиперазинил необязательно замещены C₁₋₆алкилом, O-фенилом, -C(=O)C₁₋₆алкилом, -CO₂(C₁₋₆алкил)-фенилом, или -SO₂(C₁₋₆алкил)ом, каждый R⁴ независимо выбран из C₁₋₆алкила, -C(=O) C₁₋₆алкила, -CO₂(C₁₋₆алкил)-фенила, или CH₂фенила;

25 каждый R⁶ независимо выбран из водорода или C₁₋₄алкила; и

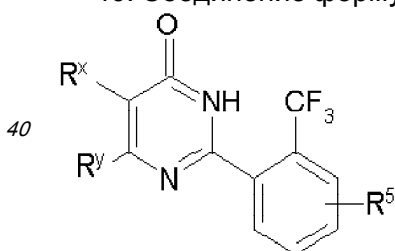
каждый R⁷ независимо выбран из водорода или C₁₋₄алифатической группы, необязательно замещенной NH₂, или NH(C₁₋₆)алкилом, или два R⁷ у одного и того же атома азота объединены вместе с атомом азота с образованием морфолинильного или пиперазинильного кольца, необязательно замещенного C₁₋₆алкилом;

30 при условии, что R² не является трет-бутилом, и R² не является метилом, когда R^x представляет собой Br, R^y представляет собой водород, R^{2'} представляет собой водород.

38. Соединение по п.37, где каждый из R^x и R^y представляет собой метил или R^x и R^y, взятые вместе с пиримидиновым кольцом, образуют хиназолиновое кольцо.

39. Соединение по п.38, где R² и R^{2'}, взятые вместе с пиразольным кольцом, образуют 35 индазольное кольцо.

40. Соединение формулы D



D

45 где R^x и R^y независимо выбраны из T-R³ или R^x и R^y, взятые вместе с их промежуточными атомами, образуют конденсированное ненасыщенное или частично ненасыщенное 5-8-членное кольцо, имеющее 0-2 кольцевых гетероатома, выбранных из кислорода, серы или азота, где любой замещаемый атом углерода в указанном конденсированном кольце, образованном группами R^x и R^y, который содержит атом азота, 50 необязательно и независимо замещен группой -O(C₁₋₆алкила), -S(C₁₋₆алкила) или NH₂; и любой замещаемый атом азота в указанном кольце, образованном группами R^x и R^y, необязательно замещен бензильной группой; и любой замещаемый атом углерода в

бензольном кольце, образованном R^x и R^y, необязательно замещен C₁₋₆алкилом, N(R⁷)₂, -O(C₁₋₆алкил)ом, необязательно замещенным аминогруппой;

T представляет собой связь;

5 R³ выбран из галогена, -CN, -N(R⁴)₂, -SO₂NH₂, фенила, необязательно замещенного галогеном, фенокси, пиридила, имидазолила, C₁₋₆алкила, необязательно замещенного N(R⁴)₂, или NHSO₂(C₁₋₆алкил)ом, циклогексила, необязательно замещенного N(R⁴)₂, или NHSO₂(C₁₋₆алкил)ом, морфолинила, пиперидинила, или пиперидинила или пиперазинила, где упомянутые выше морфолинил, пиперидинил или пиперазинил необязательно замещены C₁₋₆алкилом, O-фенилом, -C(=O)C₁₋₆алкилом, -CO₂(C₁₋₂алкил)-фенилом, 10 или -SO₂(C₁₋₆алкил)ом;

каждый R⁴ независимо выбран из C₁₋₆алкила, -C(=O)C₁₋₆алкила, -CO₂(C₁₋₆алкил)-фенила, или CH₂фенила;

каждый R⁵ независимо выбран из -C₁₋₆алкила, необязательно замещенного галогеном, галогена, -O-C₁₋₆алкила, NH₂ и NO₂;

15 каждый R⁷ независимо выбран из водорода или C₁₋₄алифатической группы, необязательно замещенной NH₂ или NH(C₁₋₆)алкилом, или два R⁷ у одного и того же атома азота объединены вместе с атомом азота с образованием морфолинильного или пиперазилильного кольца, необязательно замещенного C₁₋₆алкилом.

20 41. Соединение по п.40, где каждый из R^x и R^y представляет собой метил или R^x и R^y, взятые вместе с пиримидиновым кольцом, образуют хиназолиновое кольцо.

25

30

35

40

45

50