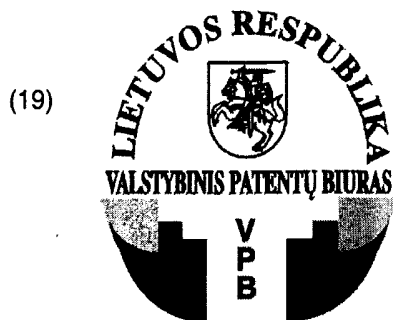




(10) **LT 4981 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

- (11) Patent numeris: **4981** (51) Int. Cl.⁷: **C07D403/00**
- (21) Paraiškos numeris: **2001 103**
- (22) Paraiškos padavimo data: **2001 10 17**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **2002 10 25**
- (45) Patent paskelbimo data: **2003 01 27**
- (62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/US01/03911**
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **2001 02 05**
- (85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: **2001 10 17**
- (30) Prioritetas: **180506, 2000 02 05, US**
191956, 2000 03 24, US
242935, 2000 10 24, US
- (72) Išradėjas:
- | | |
|-----------------------------|------------------------------|
| Jeremy GREEN, US | Jingrong CAO, US |
| Michael HALE, US | Christopher BAKER, US |
| Francois MALTAIS, US | James JANETKA, US |
| Michael MULLICAN, US | Guy BEMIS, US |
| Xiaoling XIE, US | Judith STRAUB, US |
| Qing TANG, US | Robert MARSHALL, US |
- (73) Patent savininkas:
- VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED, 130 Waverly Street,
Cambridge, MA 02139-4242, US**
- (74) Patentinis patikėtinis:
- Marius JAKULIS JASON, A.A.A. Baltic Service Company, Rūdninkų g. 18/2,
LT-2001 Vilnius, LT**

- (54) Pavadinimas:
- Pirazolo kompozicijos kaip ERK inhibitoriai**

- (57) Referatas:

Išradime aprašyti junginiai, tinkami naudoti kaip baltymų kinazės inhibitoriai, turintys formulę (I), kurioje R¹⁻⁴, Q ir T yra atskleisti aprašyme. Junginiai tinka žinduolių ligos būklės, kurią palengvina baltymų kinazės inhibitoriai, gydymui, konkrečiai, tokių ligų, kaip vėžys, uždegiminiai sutrikimai, restenozė bei širdies ir kraujagyslių ligos.

Išradimo sritis

Išradimas priklauso vaistų chemijos sričiai ir yra susijęs su pirazolo junginiais, kurie yra baltymų kinazės inhibitoriai, ypač ERK inhibitoriai, su kompozicijomis, turinčiomis tokių junginių ir jų panaudojimo būdais. Junginiai yra naudingi gydant vėžį ir kitas ligas, kurias palengvina baltymų kinazės inhibitoriai.

Technikos lygis

Žinduolių mitogenais aktyvuojamo baltymo (MAP) 1 kinazės yra serino/treonino kinazės, kurios medijuoja viduląstelinį signalo perdavimą (Cobb and Goldsmith, 1995, *J. Biol. Chem.*, **270**, 14843; Davis, 1995, *Mol. Reprod. Dev.* **42**, 459). MAP kinazių šeima pasižymi sekų panašumu ir išsaugotais struktūriniais domenais, ir apima ERK (ekstraląstelinį signalą reguliuojančią kinazę), JNK (Jun N-terminalinę kinazę) ir p38 kinazes. JNK ir p38 kinazės aktyvuojamos atsakant į pro-uždegiminius citokinus TNF-alfa ir interleukiną-1, ir ląstelės šoko, tokio kaip šiluminis šokas, padidintas osmosinis slėgis, UV spinduliuotė, pagalba, liposacharidais ir baltymų sintezės inhibitoriais (Deijard *et al.*, 1994, *Cell* **76**, 1025; Han *et al.*, 1994, *Science* **265**, 808; Raingeaud *et al.*, 1995, *J. Biol. Chem.* **270**, 7420; Shapiro and Dinarello, 1995, *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **92**, 12230). Priešingai, ERK aktyvuojamos mitogenais ir augimo faktoriais (Bokemeyer *et al.*, 1996, *Kidney Int.* **49**, 1187).

ERK2 yra plačiai paplitusi baltymų kinazė, kuri pasiekia maksimalų aktyvumą, kai tiek Thr183, tiek Thr185 yra fosforilinti aukščiau esančios kinazės MEK1 (Anderson *et al.*, 1990, *Nature* **343**, 651; Crews *et al.*, 1992, *Science* **258**, 478). Aktyvacijos metu ERK2 fosforilina daug reguliacinių baltymų, įskaitant baltymų kinazes Rsk90 (Bjorbaek *et al.*, 1995, *J. Biol. Chem.* **270**, 18848) ir MAPKAP2 (Rouse *et al.*, 1994, *Cell* **78**, 1027), ir transkripcijos faktorius, tokius

kaip ATF2 (Rangaud *et al.*, 1996, *Mol. Cell Biol.* **16**, 1247), Elk-1 (Rangaud *et al.* 1996), c-Fos (Chen *et al.*, 1993 *Proc Natl Acad Sci. USA* **90**, 10952) ir c-Myc (Oliver *et al.*, 1995, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **210**, 162). ERK2 taip pat yra nuo Ras/Raf priklausomų procesų pasroviui esantis taikiny (Moodie *et al.*, 1993, *Science* **260**, 1658) ir gali padėti perduoti šių potencialiai onkogeninių baltymų signalus. P parodyta, kad ERK2 atlieka tam tikrą vaidmenį krūties vėžio ląstelių augimo neigatyvioje kontrolyje (Frey and Mulder, 1997, *Cancer Res.* **57**, 628) , pranešta apie ERK2 hiperekspresiją žmogaus krūties vėžio atveju (Sivaraman *et al.*, 1997, *J. Clin. Invest.* **99**, 1478). Aktyvuota ERK2 taip pat dalyvauja endotelino stimuliuojamų kvėpavimo takų lygiųjų raumenų ląstelių proliferacijoje, duodant pagrindo manyti, kad ši kinazė vaidina vaidmenį astmoje (Welch *et al.*, 1997, *Am. J. Respir. Cell Moll. Biol.* **16**, 589).

(MAP) 1 kinazių JNK šeima dalyvauja perduodant ląstelės atsaką į įvairiausius sutrikimus, įskaitant vėžį (*Oncogene* 1996, **13**, 135-42), kepenų sutrikimus (*Hepatology* 1998, **28**, 1022-30), širdies ir kraujagyslių susirgimus (*Circ. Res.* 1998, **83**, 167-78; *Circulation* 1998, 97:1731-7; *J. Biol. Chem.* 1997, **272**, 28050-6; *Circ. Res.* 1996, **79**, 162-73; *Circ. Res.* 1996, **78**, 947-53; *J. clin Invest.* 1996, **97**, 508-14), bei imunologinius sutrikimus (*J. Immunol.* 1999, **162**, 3176-87; *Eur. J. Immunol.* 1998, **28**, 3867-77; *J. Exp. med.* 1997, **186**, 941-53; *Eur. J. Immunol.* 1996, **26**, 989-94, among others).

Aurora2 yra serino/treonino baltymų kinazė, kuri dalyvauja žmogaus vėžio, tokio kaip storosios žarnos, krūties ir kiti kietieji navikai, procesuose. Manoma, kad ši kinazė dalyvauja baltymo fosforilavimo reakcijose, kurios reguliuoja ląstelės ciklą. Specifiniu atveju aurora2 gali atlikti tam tikrą vaidmenį kontroliuojant tikslų chromosomų dalijimąsi mitozės metu. Klaidingas ląstelės ciklo reguliavimas gali sukelti ląstelės proliferaciją ir kitus nukrypimus. Nustatyta, kad žmogaus storosios žarnos auglio audiniuose aurora2 baltymas ekspresuojamas perteklingai; žiūr. 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.

Glikogeno sintazės kinazė-3 (GSK-3) yra serino/treonino baltymų kinazė, susidedanti iš α ir β izoformų, kurių kiekvieną koduoja atskiras genas [Coghlan *et al.*, *Chemistry & Biology*, **7**, 793-803 (2000); Kim and Kimmel, *Curr. Opinion Genetics Dev.*, **10**, 508-514 (2000)]. GSK-3 dalyvauja įvairių ligų mechanizmuose, įskaitant diabetą, Alzheimerio ligą, CNS susirgimus, tokius kaip maniakinis depresinis sutrikimas ir neurodegeneraciniai sutrikimai, ir širdies miocitų hipertrofiją [WO 99/65897; WO 00/38675; ir Haq *et al.*, *J. Cell Biol.* (2000) **151**, 117]. Nenormalus tam tikrų ląstelės signalų perdavimo kelias, kur GSK-3 vaidina tam tikrą vaidmenį, gali būti šių ligų priežastimi.

KDR yra tirozino kinazės receptorius, kuris taip suriša VEGF (kraujagyslių endotelinį augimo faktorių) (Neufeld *et al.*, 1999, *FASEB J.*, **13**, 9). VEGF susirišimas su KDR receptoriumi sukelia angiogenezę, kas reiškia kapiliarų atsišakojimą nuo anksčiau buvusių kraujo indų. Įvairių vėžio rūšių atveju aptinkami dideli VEGF kiekiai, kas sąlygoja auglio angiogenezę ir leidžia greitai augti vėžio ląstelėms. Todėl VEGF aktyvumo slopinimas yra būdas inhibuoti auglio augimą; yra parodyta, kad tai galima pasiekti, inhibuojant KDR receptoriaus tirozino kinazę.

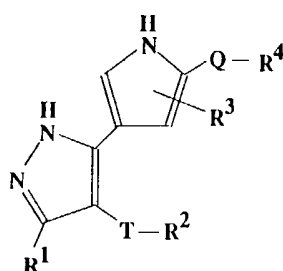
AKT, taip pat žinomas kaip baltymo kinazė B, yra serino/treonino kinazė, atliekanti pagrindinį vaidmenį užtikrinant įvairiausių ląstelių tipų gyvavimą [Khawaja, A., *Nature*, pp. 33-34 (1990)]. Zang *et al.* Parodė, kad žmogaus kiaušidžių vėžio ląstelėse yra padidintas AKT-1 ir AKT-2 kiekis. AKT inhibavimas indukuoja šių žmogaus kiaušidžių vėžio ląstelių praradimą, kas rodo, kad AKT gali būti svarbus veiksnys gydant kiaušidžių vėžį [Zang, Q.Y., *et al.*, *Oncogene*, **19** (2000)] ir kitus proliferacinius sutrikimus. AKT dalyvavimas taip pat įskaitomas motorinių neuronų išgyvenimo ir nervo regeneracijos procesuose [Kazuhiko, N., *et al.*, *The Journal of Neuroscience*, **20** (2000)].

Medicinoje egzistuoja didelis nepatenkintas poreikis sukurti baltymų kinazės, ypač ERK, inhibitorius, tinkamus įvairių būklių, susijusių su ERK aktyvacija gydymui, ypač turint mintyje dabar esamą santykinai neadekvatų daugelio šių būklių gydymo priemonių pasirinkimą.

Atitinkamai, vis dar egzistuoja didelis poreikis sukurti stiprius baltymų kinazės, įskaitant ERK, inhibitorius, tinkamus įvairių būklių, susijusių su baltymų kinazės aktyvavimu, gydymui.

Išradimo aprašymas

Nustatyta, kad šio išradimo junginiai yra efektyvūs baltymų kinazės, ypač ERK, inhibitoriai. Šie junginiai arba jų farmaciškai priimtini dariniai, turi bendrą formulę I:



I,

kurioje:

R^1 yra parinktas iš R, halogeno, $N(R^8)_2$, OR, NRCOR, $NRCON(R^8)_2$, $CON(R^8)_2$, SO_2R , $NRSO_2R$ arba $SO_2N(R^8)_2$;

T yra parinktas iš valentingumo ryšio arba tiltelio grupės;

kiekvienas R, nepriklausomai, yra parinktas iš vandenilio arba pasirinktinai pakeistos alifatinės grupės, turinčios iki šešių anglies atomų;

R^2 yra parinktas iš vandenilio, CN, halogeno, arilo, arilalkilo, heteroarilo, heterociklilo, pasirinktinai pakeistos aciklinės alifatinės grandinės grupės, turinčios iki šešių anglies atomų, arba pasirinktinai pakeistos ciklinės alifatinės grupės, turinčios nuo keturių iki dešimties anglies atomų;

R^3 yra parinktas iš R, OH, OR, $N(R^8)_2$, halogeno arba CN;

Q yra valentingumo ryšys, J arba pasirinktinai pakeista C_{1-6} alkilideno grandinė, kurioje iki dviejų negretimų alkilideno grandinės anglies atomų yra kiekvienas pasirinktinai ir nepriklausomai pakeisti J;

J yra parinktas iš $-C(=O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)C(O)-$, $NRCONR^8-$, $-N(R)N(R^8)-$, $-C(=O)NR^8-$, $-NRC(=O)-$, $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-N(R)O-$, $-ON(R^8)-$, $-OC(=O)N(R^8)-$, $-N(R)COO-$, $-SO_2N(R^8)-$, $-N(R)SO_2-$, arba $-N(R^8)-$;

R^4 yra parinktas iš $-R^8$, $-R^5$, $-NH_2$, $-NHR^5$, $-N(R^5)_2$ arba $-NR^5(CH_2)_yN(R^5)_2$;

kiekvienas R^5 , nepriklausomai, yra parinktas iš R^6 , R^7 , $-(CH_2)_yCH(R^6)(R^7)$, $-(CH_2)_yR^6$, $-(CH_2)_yCH(R^6)_2$, $-(CH_2)_yCH(R^7)_2$ arba $-(CH_2)_yR^7$;

y yra 0-6;

kiekvienas R^6 yra pasirinktinai pakeista grupė, parinkta iš alifatinės, arilo, arilalkilo, arilalkoksi, heteroarilo, heteroarilalkilo, heteroarilalkoksi, heterociklilo, heterociklilalkilo arba heterociklilalkoksi grupės;

kiekvienas R^7 , nepriklausomai, yra parinktas iš pasirinktinai pakeisto hidroksialkilo, alkoksialkilo, ariloksialkilo arba alkoksikarbonilo;

kiekvienas R^8 yra nepriklausomai parinktas iš R, arba du R^8 prie to paties azoto atomo kartu su tuo azotu sudaro pasirinktinai nuo 4 iki 8 narių, sotų arba neprisotintą heterociklinį žiedą, turintį nuo vieno iki trijų heteroatomų;

ir kiekvienas galintis būti pakeistas žiedo azotas yra pasirinktinai pakeistas R, NR^2 , COR, $CO_2(C_1-C_6)$ pasirinktinai pakeistas alkilas), $SO_2(C_1-C_6)$ pasirinktinai pakeistas alkilas), $CONR^2$ ir SO_2NR^2 .

Čia nurodyti apibūdinimai tinka, jei nenurodoma kitaip. Be to, pakaitų ar kintamųjų deriniai leidžiami tik tada, jei toks derinys duoda stabilų junginį.

Čia vartojamas terminas "alifatinis" reiškia tiesios, šakotos grandinės arba ciklinį C_1-C_{12} angliavandenilį, kuris yra pilnai sotus arba kuris turi vieną ar daugiau nesočių vienetų. Pavyzdžiui, tinkamos alifatinės grupės apima pakeistas arba nepakeistas linijines, šakotas ar ciklines alkilo, alkenilo, alkinilo grupes ir jų hibridus, tokius kaip (cikloalkil)alkilas, (cikloalkenil)alkilas arba (cikloalkil)alkenilas. Terminas "alkilas" ir "alkoksilas", naudojami atskirai arba kaip didesnio fragmento dalis, apima tiesias ir šakotas grandines, turinčias nuo 2 iki 12 anglies atomų. Terminai "halogenalkilas", "halogenalkenilas" ir "halogenalkoksilas" reiškia alkilą, alkenilą arba alkoksilą, žiūrint koks atvejis, pakeistą vienu ar daugiau halogeno atomų. Terminas "halogenas" reiškia F, Cl,

Br arba I. Terminas "heteroatomas" reiškia N, O arba S ir apima bet kurią oksidintą azoto ir sieros formą ir kvaternizuotą bet kurio bazinio azoto formą.

Terminas "arilas", vartojamas vienas arba kaip didesnio fragmento dalis, reiškia aromatinio žiedo grupes, turinčias nuo penkių iki keturiolikos narių, tokių kaip fenilas, benzilas, 1-naftilas, 2-naftilas, 1-antracilas ir 2-antracilas, bei heterociklines aromatinės grupės arba heteroarilo grupės, tokias kaip 2-furanilas, 3-furanilas, N-imidazolilas, 2-imidazolilas, 4-imidazolilas, 5-imidazolilas, 3-izoksazolilas, 4-izoksazolilas, 5-izoksazolilas, 2-oksadiazolilas, 5-oksadiazolilas, 2-oksazolilas, 4-oksazolilas, 5-oksazolilas, 2-pirolilas, 3-pirolilas, 2-piridilas, 3-piridilas, 4-piridilas, 2-pirimidilas, 4-pirimidilas, 5-pirimidilas, 3-piridazinilas, 2-triazolilas, 5-triazolilas, 2-tienilas arba 3-tienilas. Terminas "arilo žiedas" taip pat reiškia žiedą, kuris yra pasirinktinai pakeistas.

Arilo grupės taip pat apima kondensuotų aromatinių žiedų sistemas, kuriose karbociklinis aromatinis žiedas arba heteroarilo žiedas yra sukondensuotas su vienu arba daugiau kitų žiedų. Pavyzdžiai apima tetrahidronaftilą, benzimidazolilą, benztienilą, benzofuranilą, indolilą, chinolinilą, benzotiazolilą, benzoizoksazolilą, benzimidazolilą, izochinolinilą, izoindolilą, akridinilą, benzoizoksazolilą, ir pan. Čia vartojamas terminas "arilas" taip pat apima grupę, kurioje vienas ar daugiau karbociklinių aromatinių žiedų ir/arba heteroarilo žiedų yra sukondensuoti su cikloalkilu arba nearomatiniu heterocikliniu žiedu, pavyzdžiui, indanilu arba tetrahydrobenzopiranilu.

Nearomatiniai heterocikliniai žiedai yra nearomatiniai karbocikliniai žiedai, kuriuose vienas ar daugiau žiedo anglies atomų yra pakeisti heteroatomu, tokiu kaip azotas, deguonis arba siera. Žiedas gali būti penkių, šešių, septynių arba aštuonių narių ir/arba sukondensuotas su kitu žiedu, tokiu kaip cikloalkilas arba aromatinis žiedas. Pavyzdžiai apima 3-1H-benzimidazol-2-oną, 3-(1-alkil)-benzimidazol-2-oną, 2-tetrahidrofuranylą, 3-tetrahidrofuranylą, 2-tetrahidrotiofenilą, 3-tetrahidrotiofenilą, 2-morfoliną, 3-morfoliną, 4-morfoliną, 2-tiomorfoliną, 3-tiomorfoliną, 4-tiomorfoliną, 1-pirolidinilą, 2-pirolidinilą, 3-pirolidinilą, 1-piperazinilą, 2-piperazinilą, 1-piperidinilą, 2-piperidinilą, 3-

piperidinilą, 4-piperidinilą, 4-tiazolidinilą, diazooinilą, N-pakeistą diazolonilą, 1-ftalimidinilą, benzoksaną, benzotriazol-1-ilą, benzopirolidiną, benzopiperidiną, benzoksolaną, benzotiolaną ir benzotianą. Terminas "heterociklinis žiedas", tiek sotas, tiek nesotas, taip pat reiškia pasirinktinai pakeistus žiedus.

Arilo grupė, karbociklinė ir heterociklinė, arba arilalkilo grupė, tokia kaip benzilas arba fenetilas, gali turėti vieną arba daugiau pakaitų. Tinkamų pakaitų prie arilo grupės nesotaus anglies atomo pavyzdžiai apima halogeną, -R, -OR, -SR, blokuotą OH (tokią kaip aciloksi), fenilą (Ph), pakeistą Ph, -OPh, pakeistą -OPh, NO₂, CN, -N(R)₂, -NRN(R)₂, -NRCON(R)₂, -NRCOR, -NRCO₂(alifatinis), -CO₂R, -COR, -C(O)C(O)R, -CON(R)₂, -CONRN(R)₂, -S(O)₂R, -SON(R)₂, -S(O)alifatinis, -SO₂N(R)₂ arba -NRS(O)₂R, kur kiekvienas R yra nepriklausomai parinktas iš vandenilio, alifatinės grupės arba pakeistos alifatinės grupės.

Alifatinė grupė arba nearomatinis heterociklis žiedas gali turėti vieną ar daugiau pakaitų. Tinkamų pakaitų prie alifatinės grupės arba nearomatinio heterociklinio žiedo sotaus anglies atomo pavyzdžiai apima išvardintus aukščiau pakaitus prie nesotaus anglies atomo, taip pat šiuos: =O, =S, =NNHR, =NNR₂, =N-, OR, =NNHCOR, =NNHCO₂(alifatinis), =NNHSO₂(alifatinis arba =NR, kur kiekvienas R nepriklausomai yra parinktas iš vandenilio, alifatinės grupės arba pakeistos alifatinės grupės.

Terminas "alkilideno grandinė" reiškia pasirinktinai pakeistą, tiesią arba šakotą anglies grandinę, kuri gali būti pilnai prisotinta arba turėti vieną ar daugiau nesočių fragmentų. Pasirinktiniai pakaitai yra tokie, kaip aprašyta aukščiau alifatinės grupės atveju. Q fragmento C₁₋₆ alkilidino grandinės pasirinktiniai pakaitai apima pakaitus, aprašytus aukščiau alifatinės grupės atveju.

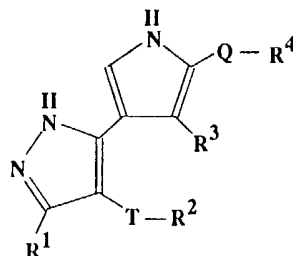
Aromatinio arba nearomatinio heterociklinio žiedo azotas gali būti pasirinktinai pakeistas. Tinkami pakaitai prie azoto apima R, COR, N(R)₂, CON(R)₂, CONRN(R)₂, S(O)₂R ir CO₂R, kur R yra nepriklausomai parinktas iš vandenilio, pasirinktinai pakeisto arilo arba alifatinės grupės.

Terminas "tiltelio grupė" reiškia organinį fragmentą, kuris jungia dvi junginio dalis. Tilteliai paprastai susideda iš atomo, tokio kaip deguonis arba siera, grupelės, tokios kaip -NH- arba $\text{-CH}_2\text{-}$, arba atomų grandinės, tokios kaip alkilideno grandinė. Tiltelio molekulinė masė paprastai yra intervale nuo 14 iki 200. Tiltelių pavyzdžiai apima sočią arba neprisotintą C_{1-6} alkilideno grandinę, kuri yra pasirinktinai pakeista ir kurioje iki dviejų sočių grandinės anglies atomų yra pasirinktinai pakeista grupėmis -C(=O)- , -CONH- , CONHNH- , -CO_2 , -NHCO_2 , -O- , -NHCONH- , -OC(=O)- , -OC(=O)NH- , -NHNH- , -NHCO- , -O- , -S- , -SO- , -SO_2 , -NH- , $\text{-SO}_2\text{NH-}$ arba NHSO_2 .

Šios srities specialistui bus akivaizdu, kad kai kurie šio išradimo junginiai gali egzistuoti tautomerinių formų pavidale, ir visas tokias tautomerines formas išradimas apima.

Jei nenurodyta kitaip, čia pavaizduotos struktūros taip pat apima visas stereochemines formas, t.y., R ir S. konfigūracijas kiekvieno asimetrinio centro atžvilgiu. Taigi, šis išradimas apima pateiktų junginių tiek pavienius stereocheminius izomeras, tiek enantiomerų ir diastereomerų mišinius. Jei nenurodyta kitaip, čia pavaizduotos struktūros taip pat apima junginius, kurie skiriasi tik vieno ar daugiau atomų izotopais. Pavyzdžiui, junginiai, turintys pateiktą struktūrą ir besiskiriantys tuo, kad vandenilis pakeistas deuteriu arba tričiu, arba anglis pakeista $^{13}\text{C-}$ arba $^{14}\text{C-}$ praturtinta anglimi, taip pat įeina į šį išradimą.

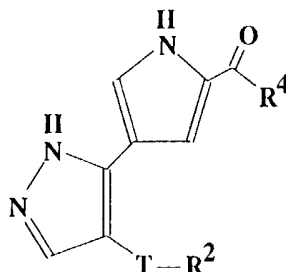
Vienas šio išradimo įgyvendinimas susijęs su formulės II junginiais:



II

kurioje R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , T ir Q yra tokie, kaip aprašyta aukščiau.

Šio išradimo įgyvendinimas, kuriam teikiama pirmenybė, susijęs su junginiais, turinčiais formulę



II-A

kur T, R² ir R⁴ yra tokie, kaip aprašyta aukščiau, ir R¹ ir R³ kiekvienas yra vandenilis.

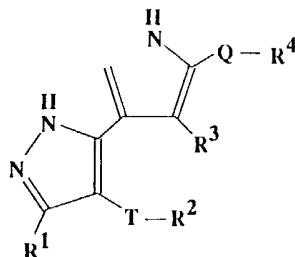
Junginiai, kuriems teikiama pirmenybė, apima tokius, kurie turi vieną ar daugiau, o geriausia visas iš šių savybių: (a) Q yra -CO-, -CO₂- arba -CONH-; (b) T yra valentingumo ryšys; (c) R¹ yra vandenilis arba NHR; (d) R² yra pasirinktinai pakeistas arilo žiedas, geriau, pasirinktinai pakeistas fenilo žiedas; (e) R³ yra vandenilis; (f) R⁴ yra parinktas iš R⁵, -NHR⁵, -N(R⁵)₂, -NR⁵R⁶, -NHCHR⁵R⁶ arba -NHCH₂R⁵; ir/arba (g) R⁵ yra pasirinktinai pakeista grupė, parinkta iš arilo, arilalkilo, heteroarilo, heteroarilalkilo, heterociklilo, heterociklilalkilo grupių, (CH₂)_yR⁶, (CH₂)_yR⁷ arba (CH₂)_yCH(R⁶)(R⁷).

Pakaitų, esančių R² fenilo grupėje, pavyzdžiai apima halogeną, nitro, alkoksi ir amino grupes.

Kai R⁴ yra R⁵, grupės R⁵, kurioms teikiama pirmenybė, apima pirolidin-1-ilą, morfolin-1-ilą, piperidin-1-ilą ir piperazin-1-ilą, kur kiekviena grupė yra pasirinktinai pakeista. Kai R⁴ yra -NHR⁵ arba -N(R⁵)₂, tai grupės R⁵, kurioms teikiama pirmenybė, dar apima (CH₂)_yR⁶, (CH₂)_yR⁷ ir (CH₂)_yCH(R⁶)(R⁷). Grupių R⁶ ir R⁷, kurioms teikiama pirmenybė, pavyzdžiai apima piridin-3-ilą, piridin-4-ilą, imidazolilą, furan-2-ilą, tetrahydrofuran-2-ilą, cikloheksilą, fenilą, -CH₂OH, -(CH₂)₂OH ir izopropilą, kur kiekviena grupė yra pasirinktinai pakeista.

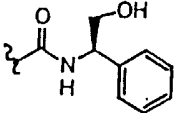
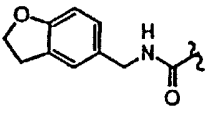
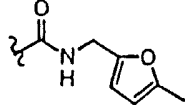
Formulę II turinčių struktūrų, kuriose R^1 ir R^3 kiekvienas yra H, pavyzdžiai, yra pateikti žemiau I lentelėje.

1 lentelė. Junginiai, turintys II formulę.

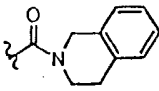
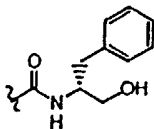
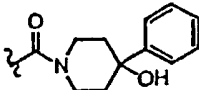
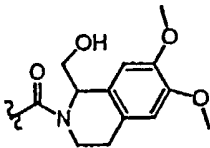
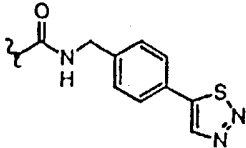


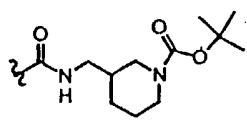
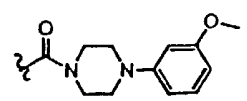
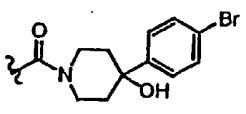
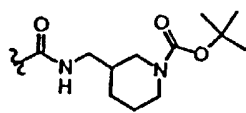
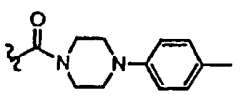
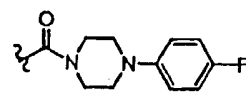
II

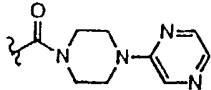
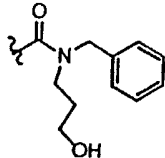
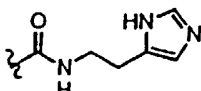
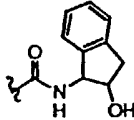
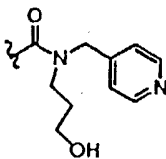
Nr.	T-R ²	Q-R ⁴
II-1	fenil	CON(Me) ₂
II-2	fenil	CO ₂ Et
II-3	3-NO ₂ -fenil	CONHNH ₂
II-4	fenil	CO(pirolidin-1-il)
II-5	fenil	CONHCH ₂ (Ph)
II-6	3-NO ₂ -fenil	CO ₂ Et
II-7	4-Cl-fenil	CO ₂ Et
II-8	4-OMe-fenil	CO ₂ Et
II-9	3-NH ₂ -fenil	CO ₂ Et
II-10	3-Ome-fenil	CO ₂ Et
II-11	4-F-fenil	CO ₂ Et
II-12	4-NO ₂ -fenil	CO ₂ Et
II-13	3-Cl-fenil	CO ₂ Et
II-14	3-F-fenil	CO ₂ Et
II-15	fenil	CO ₂ Et
II-16	4-NH ₂ -fenil	CO ₂ Et
II-17	fenil	CONHCH ₂ CH ₂ N(Me) ₂
II-18	fenil	CONHCH ₂ (piridin-3-il)
II-19	fenil	CO(morfolin-1-il)
II-20	fenil	CONH(izopropil)
II-21	fenil	CO(4-Me-piperazin-1-il)
II-22	fenil	CONHCH ₂ (furan-2-il)
II-23	3-OMe-fenil	CONMe ₂
II-24	3-OMe-fenil	CO(pirolidin-1-il)
II-25	3-OMe-fenil	CONHCH ₂ CH ₂ N(Me) ₂

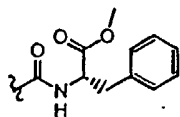
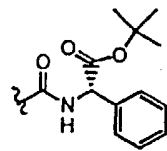
II-26	3-OMe-fenil	CONHCH ₂ (piridin-3-il)
II-27	3-OMe-fenil	CO(morfolin-1-il)
II-28	3-OMe-fenil	CONH(izopropil)
II-29	3-OMe-fenil	CO(4-Me-piperazin-1-il)
II-30	3-OMe-fenil	CONHCH ₂ (furan-2-il)
II-31	4-NH ₂ -fenil	CO ₂ Et
II-32	H	CONMe ₂
II-33	H	CO(pirolidin-1-il)
II-34	3-(AcNH)-fenil	CO ₂ Et
II-35	4-(AcNH)-fenil	CO ₂ Et
II-36	3-(AcNH)-fenil	CO ₂ Et
II-37	4-(AcNH)-fenil	CO ₂ Et
II-38	3-Cl-fenil	CON(H)Bn
II-39	3,5-Cl ₂ -fenil	
II-40	5-Br-fenil	CONH(3,4-F ₂ -fenil)
II-41	5-Cl-fenil	CONH(2-OH-1-Ph-etil)
II-42	4-OH,3-I,5-nitrofenil	CONH(2-OH-1-Ph-etil)
II-43	5-Br-fenil	
II-44	3-NH ₂ ,4-OH,5-I-fenil	CONH(2-OH-1-Ph-etil)
II-45	5-Br-fenil	CONH(2-OH-1-Ph-etil)
II-46	5-Br-fenil	CONHCH ₂ (3-MeO-fenil)
II-47	5-Br-fenil	CONHCH ₂ (3-CF ₃ -fenil)
II-48	3,5-Cl ₂ -fenil	CONHCH ₂ (pirid-4-il)
II-49	5-CF ₃ -fenil	CONH(2-OH-1-Ph-etil)
II-50	5-Cl-fenil	CONHCH ₂ Ph
II-51	3,5-Cl ₂ -fenil	CONHOCH ₂ Ph
II-52	4-OH,3-I,5-nitrofenil	CONHCH ₂ Ph
II-53	5-Cl-fenil	CONHCH ₂ (pirid-4-il)
II-54	4,5-Cl ₂ -fenil	CONHOCH ₂ Ph
II-55	5-Br-fenil	CONHCH ₂ (4-SO ₂ Me-fenil)
II-56	5-Br-fenil	CONHNH(3-CF ₃ -fenil)
II-57	5-Cl-fenil	CONHOCH ₂ Ph
II-58	5-Br-fenil	

II-59	5-Br-fenil	
II-60	5-Br-fenil	CONHCH ₂ (2-Me-fenil)
II-61	4,5-Cl ₂ -fenil	CONHCH ₂ (pirid-4-il)
II-62	5-Br-fenil	CONH(1-Ph-propil)
II-63	5-F-fenil	CONHCH ₂ -Ph
II-64	4,5-Cl ₂ -fenil	
II-65	5-Br-fenil	
II-66	3,5-Cl ₂ -fenil	CON(Me)(Et)
II-67	5-Cl-fenil	CONHCH ₂ (pirid-3-il)
II-68	5-Br-fenil	CONHCH ₂ (3,5-OMe ₂ -fenil)
II-69	5-Br-fenil	CONHCH ₂ (2-OMe-fenil)
II-70	4-F-5-Cl-fenil	CONHCH ₂ (pirid-4-il)
II-71	4-F-5-Cl-fenil	CON(Me)(Et)
II-72	5-Br-fenil	CONH(2-OH-1-Ph-etil)
II-73	5-NH ₂ -fenil	CONHCH ₂ Ph
II-74	4,5-Cl ₂ -fenil	CONHCH ₂ (pirid-3-il)
II-75	5-Me-fenil	CONH(2-OH-1-Ph-etil)
II-76	3,5-Cl ₂ -fenil	CONHCH ₂ (pirid-3-il)
II-77	4-F-5-Cl-fenil	CONHOCH ₂ Ph
II-78	3,5-Cl ₂ -fenil	CONHCH ₂ (tetrahidrofuran-2-il)
II-79	5-NO ₂ -fenil	CONHCH ₂ Ph
II-80	5-F-fenil	CONHCH ₂ (pirid-4-il)
II-81	5-Cl-6-F-fenil	CON(Me)(Et)
II-82	2-F-3-Cl-fenil	CONHOCH ₂ Ph
II-83	5-Br-fenil	
II-84	5-Cl-fenil	CONHCH ₂ (tetrahidrofuran-2-il)
II-85	4,5-F ₂ -fenil	CONHOCH ₂ Ph

II-86	5-Br-fenil	CONH(3-OH-1-Ph-propil)
II-87	5-Br-fenil	
II-88	4,5-F ₂ -fenil	CONHCH ₂ (pirid-4-il)
II-89	5-F-fenil	CONHOCH ₂ Ph
II-90	5-Me-fenil	CONHCH ₂ Ph
II-91	5-Br-fenil	
II-92	4-Cl-fenil	CONHCH ₂ Ph
II-93	5-Cl-fenil	CON(Me)(Et)
II-94	5-Br-fenil	CONHCH ₂ (4-SO ₂ NH ₂ -fenil)
II-95	5-OH-fenil	CONHCH ₂ Ph
II-96	5-Me-fenil	CONHCH ₂ (pirid-4-il)
II-97	Fenil	CONHCH ₂ Ph
II-98	2,5-F ₂ -fenil	CONHCH ₂ (pirid-4-il)
II-99	4-Cl-fenil	CONHOCH ₂ Ph
II-100	4-F-5-Cl-fenil	CONHCH ₂ (tetrahidrofuran-2-il)
II-101	4-F-5-Cl-fenil	CONHCH ₂ (pirid-3-il)
II-102	5-Br-fenil	 CO(4-OH-4-Ph-piperidin-1-il)
II-103	5,6-F ₂ -fenil	CONHOCH ₂ Ph
II-104	5-Cl-fenil	CO(morfolin-1-il)
II-105	5-Br-fenil	
II-106	2-F-3-Cl-fenil	CONHCH ₂ (tetrahidrofuran-2-il)
II-107	4-F-5-Cl-fenil	CO(morfolin-1-il)
II-108	4-F-5-Cl-fenil	CON(Me)(Et)
II-109	5-Br-fenil	CONHCH ₂ (4-NH ₂ -fenil)
II-110	5-Br-fenil	

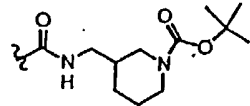
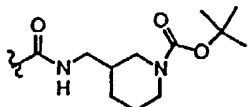
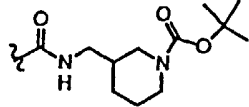
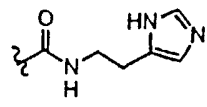
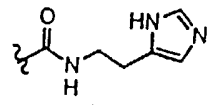
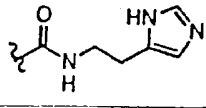
II-111	4-F-fenil	CONHCH ₂ Ph
II-112	3,5-Cl ₂ -fenil	CO(morfolin-1-il)
II-113	2,5-F ₂ -fenil	CONHOCH ₂ Ph
II-114	2-F-3-Cl-fenil	CONHCH ₂ (pirid-3-il)
II-115	2-F-3-Cl-fenil	CONHCH ₂ (pirid-4-il)
II-116	4,5-F ₂ -fenil	CONHCH ₂ (pirid-3-il)
II-117	4-OMe-fenil	CONHCH ₂ Ph
II-118	5-Br-fenil	CONHCH ₂ (2,4,6-OMe ₃ -fenil)
II-119	5-F-fenil	CONHCH ₂ (pirid-3-il)
II-120	4,5-F ₂ -fenil	CONHCH ₂ (tetrahidrofuran-2-il)
II-121	5-Cl-6-F-fenil	
II-122	5-Br-fenil	
II-123	5-Br-fenil	
II-124	5-Br-fenil	CONHCH ₂ (2,5-OMe ₂ -fenil)
II-125	3,5-Cl ₂ -fenil	
II-126	5-Br-fenil	
II-127	4,5-Cl ₂ -fenil	CO(morfolin-1-il)
II-128	5-Br-fenil	
II-129	2-F-3-Cl-fenil	CO(morfolin-1-il)

II-130	5-Br-fenil	CONHCH ₂ CH ₂ OH
II-131	5-NH ₂ -fenil	CONHCH ₂ Ph
II-132	5-MeOC(O)-fenil	CONHCH ₂ Ph
II-133	4-MeO-fenil	CONHOCH ₂ Ph
II-134	fenil	CO(pirolidin-1-il)
II-135	5-MeO-fenil	CO(morfolin-1-il)
II-136	5-Cl-fenil	CO(4-Me-piperidin-1-il)
II-137	5-NO ₂ -fenil	CONH ₂ NH ₂
II-138	5-Br-fenil	
II-139	5-Br-fenil	
II-140	5-Cl-fenil	CONHPh
II-141	5,6-F ₂ -fenil	CONHCH ₂ (pirid-4-il)
II-142	5-Cl-fenil	
II-143	fenil	CON(Me) ₂
II-144	5-OMe-fenil	CO(pirolidin-1-il)
II-145	5-OMe-fenil	CONHCH ₂ (pirid-3-il)
II-146	4-F-fenil	CONHOCH ₂ Ph
II-147	5-OMe-fenil	CONHCH ₂ (furan-2-il)
II-148	5-NO ₂ -fenil	COOEt
II-149	fenil	CONHCH ₂ (furan-2-il)
II-150	fenil	CO(morfolin-1-il)
II-151	5-Cl-fenil	COOEt
II-152	5-Br-fenil	CONHMe
II-153	fenil	CONHCH ₂ (pirid-3-il)
II-154	5-OMe-fenil	CON(Me) ₂
II-155	5-Cl-fenil	
II-156	5-Br-fenil	

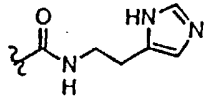
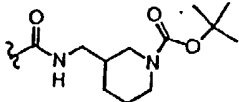
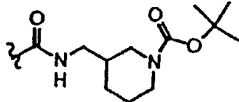
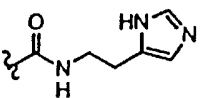
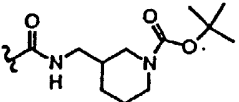
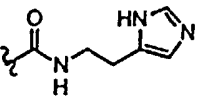
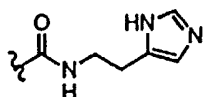
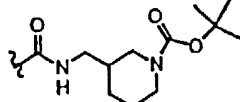
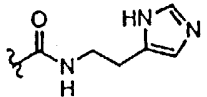
II-157	5-Br-fenil	COOEt
II-158	fenil	CONH(iPr)
II-159	5-OMe-fenil	CONH(iPr)
II-160	5-COOH-fenil	CONH(iPr)
II-161	5-Br-fenil	CONHO(iPr)
II-162	5-F-fenil	COOEt
II-163	5-OMe-fenil	CO(4-Me-piperidin-1-il)
II-164	4-NH ₂ -fenil	COOEt
II-165	4-NO ₂ -fenil	COOEt
II-166	fenil	CO(4-Me-piperidin-1-il)
II-167	4-Cl-fenil	COOEt
II-168	4-OMe-fenil	COOEt
II-169	fenil	COOEt
II-170	5-OMe-fenil	COOEt
II-171	4-F-fenil	COOEt
II-172	5-NH ₂ -fenil	COOEt
II-173	5-Cl-fenil	COOEt
II-174	5-Cl-fenil	
II-175	5-Cl-fenil	
II-176	5-OMe-fenil	CONHCH ₂ (pirid-4-il)
II-177	3,5-(OMe) ₂ -fenil	CONHCH ₂ (pirid-4-il)
II-178	4-F-fenil	CONHCH ₂ (pirid-3-il)
II-179	4-OMe-fenil	CONHCH ₂ (pirid-3-il)
II-180	2,5-(OMe) ₂ -fenil	CONHCH ₂ (pirid-3-il)
II-181	2,5-F ₂ -fenil	CONHCH ₂ (pirid-3-il)
II-182	4-F-fenil	CONHCH ₂ (tetrahidrofuran-2-il)
II-183	4-OMe-fenil	CONHCH ₂ (tetrahidrofuran-2-il)
II-184	5-F-fenil	CONHCH ₂ (tetrahidrofuran-2-il)
II-185	5-OMe-fenil	CONHCH ₂ (tetrahidrofuran-2-il)
II-186	2,5-(OMe) ₂ -fenil	CONHCH ₂ (tetrahidrofuran-2-il)
II-187	5,6-F ₂ -fenil	CONHCH ₂ (tetrahidrofuran-2-il)

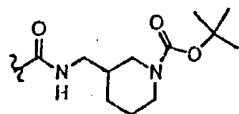
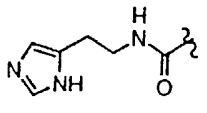
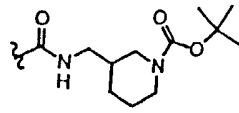
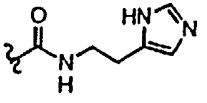
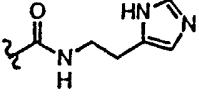
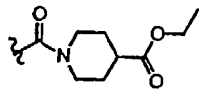
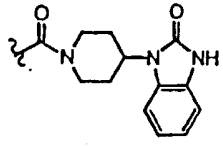
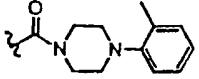
LT 4981 B

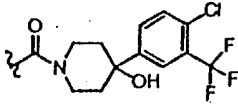
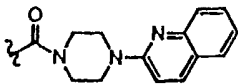
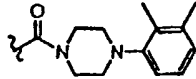
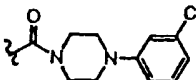
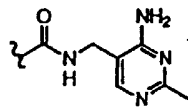
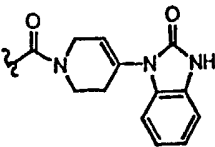
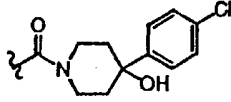
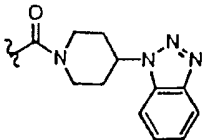
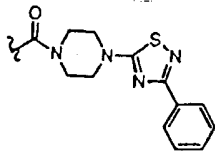
II-188	2,5-F ₂ -fenil	CONHCH ₂ (tetrahidrofuran-2-il)
II-189	4-F-fenil	CONHCH ₂ (1-Et-pirolidin-2-il)
II-190	4-OMe-fenil	CONHCH ₂ (1-Et-pirolidin-2-il)
II-191	5-F-fenil	CONHCH ₂ (1-Et-pirolidin-2-il)
II-192	5-OMe-fenil	CONHCH ₂ (1-Et-pirolidin-2-il)
II-193	3,6-(OMe) ₂ -fenil	CONHCH ₂ (1-Et-pirolidin-2-il)
II-194	4,5-F ₂ -fenil	CONHCH ₂ (1-Et-pirolidin-2-il)
II-195	5,6-F ₂ -fenil	CONHCH ₂ (1-Et-pirolidin-2-il)
II-196	3,6-F ₂ -fenil	CONHCH ₂ (1-Et-pirolidin-2-il)
II-197	4-F-fenil	CO(morfolin-1-il)
II-198	4-OMe-fenil	CO(morfolin-1-il)
II-199	5-F-fenil	CO(morfolin-1-il)
II-200	2,5-(OMe) ₂ -fenil	CO(morfolin-1-il)
II-201	4,5-F ₂ -fenil	CO(morfolin-1-il)
II-202	5,6-F ₂ -fenil	CO(morfolin-1-il)
II-203	2,5-F ₂ -fenil	CO(morfolin-1-il)
II-204	4-F-fenil	CO(4-Me-piperidin-1-il)
II-205	4-OMe-fenil	CO(4-Me-piperidin-1-il)
II-206	5-F-fenil	CO(4-Me-piperidin-1-il)
II-207	2,5-(OMe) ₂ -fenil	CO(4-Me-piperidin-1-il)
II-208	4,5-F ₂ -fenil	CO(4-Me-piperidin-1-il)
II-209	5,6-F ₂ -fenil	CO(4-Me-piperidin-1-il)
II-210	3,6-F ₂ -fenil	CO(4-Me-piperidin-1-il)
II-211	4-Cl-fenil	CONHCH ₂ (pirid-4-il)
II-212	4,5-(OMe) ₂ -fenil	CONHCH ₂ (pirid-4-il)
II-213	4-benzo[1,3]diokso-5-il	CONHCH ₂ (pirid-4-il)
II-214	4-Cl-fenil	CONHCH ₂ (pirid-3-il)
II-215	4,5-(OMe) ₂ -fenil	CONHCH ₂ (pirid-3-il)
II-216	4-benzo[1,3]diokso-5-il	CONHCH ₂ (pirid-3-il)
II-217	4-Cl-fenil	CONHCH ₂ (tetrahidrofuran-2-il)
II-218	4,5-(OMe) ₂ -fenil	CONHCH ₂ (tetrahidrofuran-2-il)
II-219	4-benzo[1,3]diokso-5-il	CONHCH ₂ (tetrahidrofuran-2-il)
II-220	4-Cl-fenil	CONHCH ₂ (1-Et-pirolidin-2-il)
II-221	4,5-Cl ₂ -fenil	CONHCH ₂ (1-Et-pirolidin-2-il)
II-222	5-Cl-6-F-fenil	CONHCH ₂ (1-Et-pirolidin-2-il)
II-223	4-F-5-Cl-fenil	CONHCH ₂ (1-Et-pirolidin-2-il)
II-224	4,5-(OMe) ₂ -fenil	CONHCH ₂ (1-Et-pirolidin-2-il)
II-225	4-benzo[1,3]diokso-5-il	CONHCH ₂ (1-Et-pirolidin-2-il)
II-226	3,5-Cl ₂ -fenil	CONHCH ₂ (1-Et-pirolidin-2-il)
II-227	4-Cl-fenil	CO(morfolin-1-il)
II-228	4,5-(OMe) ₂ -fenil	CO(morfolin-1-il)
II-229	4-benzo[1,3]diokso-5-il	CO(morfolin-1-il)
II-230	4-Cl-fenil	CO(4-Me-piperidin-1-il)
II-231	4,5-Cl ₂ -fenil	CO(4-Me-piperidin-1-il)

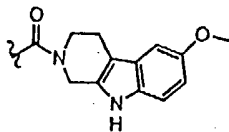
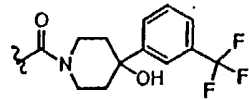
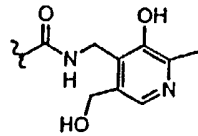
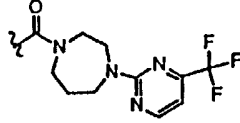
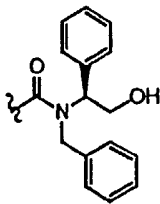
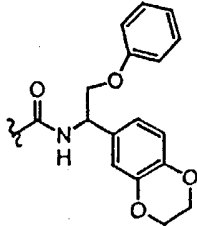
II-232	5-Cl-6-F-fenil	CO(4-Me-piperidin-1-il)
II-233	4-F-5-Cl-fenil	CO(4-Me-piperidin-1-il)
II-234	4,5-(OMe) ₂ -fenil	CO(4-Me-piperidin-1-il)
II-235	4-benzo[1,3]diokso-5-il	CO(4-Me-piperidin-1-il)
II-236	3,5-Cl ₂ -fenil	CO(4-Me-piperidin-1-il)
II-237	5,6-F ₂ -fenil	CON(Me)(Et)
II-238	4-F-fenil	
II-239	5-OMe-fenil	
II-240	2,5-(OMe) ₂ -fenil	
241	4,5-F ₂ -fenil	
II-242	5,6-F ₂ -fenil	
II-243	3,6-F ₂ -fenil	
II-244	5-MeO-fenil	CONHOCH ₂ Ph
II-245	2,5-(OMe) ₂ -fenil	CONHOCH ₂ Ph
II-246	5-F-fenil	
II-247	5-MeO-fenil	
II-248	4,5-F ₂ -fenil	

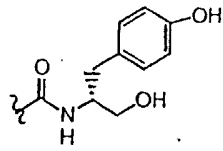
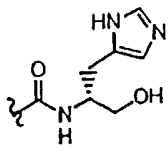
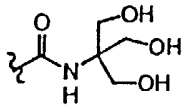
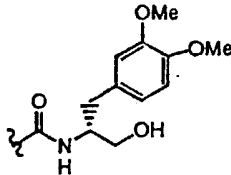
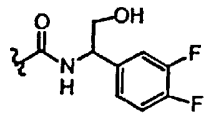
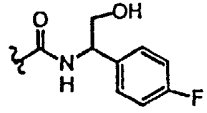
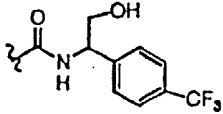
LT 4981 B

II-249	5,6-F ₂ -fenil	
II-250	5-Cl-fenil	
II-251	4-Cl-fenil	
II-252	4-Cl-fenil	
II-253	4,5-Cl ₂ -fenil	
II-254	4,5-Cl ₂ -fenil	
II-255	2-F-3-Cl-fenil	
II-256	4-F-5-Cl-fenil	
II-257	4-F-5-Cl-fenil	

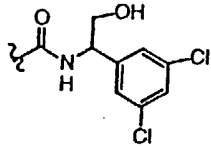
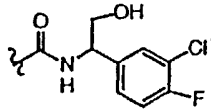
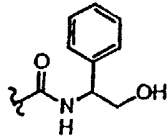
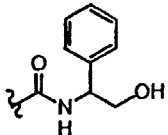
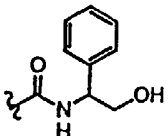
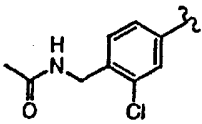
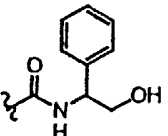
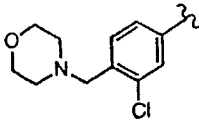
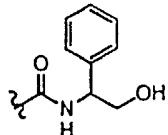
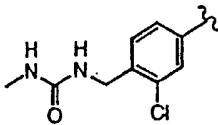
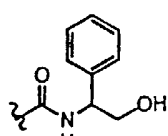
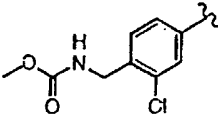
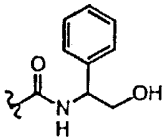
II-258	4,5-(OMe) ₂ -fenil	CON(Me)(Et)
II-259	4,5-(OMe) ₂ -fenil	
II-260	4,5-(OMe) ₂ -fenil	CONHOCH ₂ Ph
II-261	4,5-(OMe) ₂ -fenil	
II-262	4-benzo[1,3]diokso-5-il	CON(Me)(Et)
II-263	4-benzo[1,3]diokso-5-il	
II-264	4-benzo[1,3]diokso-5-il	CONHOCH ₂ Ph
II-265	4-benzo[1,3]diokso-5-il	
II-266	3,5-Cl ₂ -fenil	
II-267	5-Br-fenil	
II-268	5-Br-fenil	
II-269	5-Br-fenil	

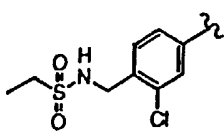
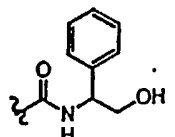
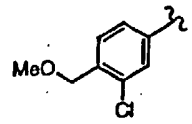
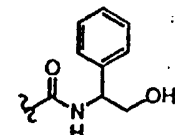
II-270	5-Br-fenil	
II-271	5-Br-fenil	
II-272	5-Br-fenil	
II-273	5-Br-fenil	
II-274	5-Br-fenil	
II-275	5-Br-fenil	
II-276	5-Br-fenil	
II-277	5-Br-fenil	
II-278	5-Br-fenil	

II-279	5-Br-fenil	
II-280	5-Br-fenil	CONH(CH ₂) ₂ COOH
II-281	5-Br-fenil	
II-282	5-Br-fenil	CONHCH ₂ (4-COOH-fenil)
II-283	5-Br-fenil	
II-284	5-Br-fenil	
II-285	3-NO ₂ -fenil	CONHCH ₂ fenil
II-286	5-Cl-fenil	CONHCH ₂ (1-Et-pirolidin-2-il)
II-287	5-(N-Et-NHCO)-fenil	CONHCH ₂ fenil
II-288	5-Br-fenil	
II-289	5-NO ₂ -fenil	CONHCH ₂ (pirid-4-il)
II-290	5-Br-fenil	
II-291	5-F-fenil	CON(Me)(Et)

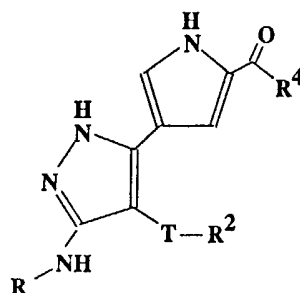
II-292	5-MeO-fenil	CON(Me)(Et)
II-293	5-Br-fenil	
II-294	5-Br-fenil	
II-295	5-Br-fenil	
II-296	5-Br-fenil	
II-297	fenil	CONH(CH ₂) ₂ NMe ₂
II-298	5-MeO-fenil	CONH(CH ₂) ₂ NMe ₂
II-299	5-Br-fenil	CONHCH ₂ fenil
II-300	3-Cl-fenil	
II-301	3-Cl-fenil	
II-302	3-Cl-fenil	

II-303	3-Cl-fenil	
II-304	3-Cl-fenil	
II-305	3-Cl-fenil	
II-306	3-Cl-fenil	
II-307	3-Cl-fenil	
II-308	3-Cl-fenil	
II-309	3-Cl-fenil	
II-310	3,5-Cl ₂ -fenil	
II-311	3-Br-5-CF ₃ -fenil	

II-312	3-Cl-fenil	
II-313	3,5-Cl ₂ -fenil	
II-314	3-Cl-4-CN-fenil	
II-315	3-Cl-4-CH ₂ OH-fenil	
II-316	3-Cl-4-CH ₂ NH ₂ -fenil	
II-317		
II-318		
II-319		
II-320		

II-321		
II-322		
II-323	CH ₂ Ph	CON(Me) ₂
II-324	ciklopentilmetil	CO ₂ NHCH ₂ Ph
II-325	izopropil	CN
II-326	3-Cl-fenil	NHCOCH ₂ Ph
II-327	3-Cl-fenil	NHSO ₂ -morfolin-1-il
II-328	3-Cl-fenil	NHCONHCH ₂ Ph
II-329	3-Cl-fenil	NHCO ₂ -tetrahidrofuran-2-il
II-330	CH ₂ Ph	CONHCH ₂ Ph
II-331	Me	CONHCH ₂ Ph
II-332	izopropil	CONHCH ₂ Ph
II-333	H	CON(Me) ₂

Kitas išradimo įgyvendinimas, kuriam teikiama pirmenybė, yra susijęs su formulės II-B junginiais:



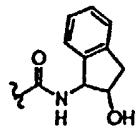
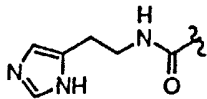
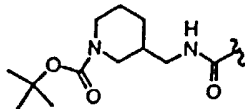
II-B

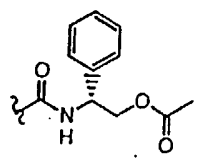
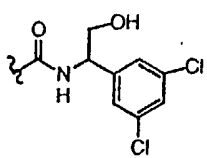
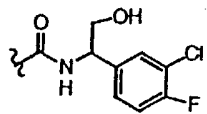
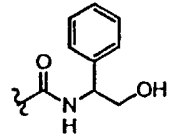
kur T, R, R² ir R⁴ yra tokie, kaip aprašyta aukščiau.

Formulės II-B junginiai, kuriems teikiama pirmenybė, apima tokius, kurie turi vieną arba daugiau, o geriausia visas iš šių savybių: (a) T yra valentingumo ryšys; (b) R³ yra vandenilis; ir/arba (c) R² yra pasirinktinai pakeistas arilo žiedas, geriau, pasirinktinai pakeistas fenilo žiedas.

Formulę II-B turinčių struktūrų, kuriose R^3 yra H, pavyzdžiai pateikti žemiau 2 lentelėje.

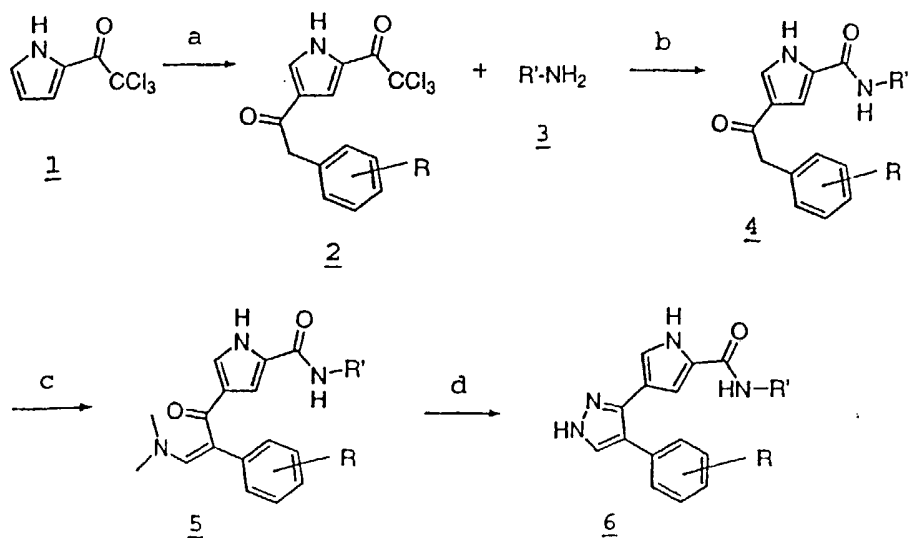
2 lentelė. Junginiai, turintys II-B formulę.

Nr.	R	T- R^2	Q- R^4
II-B-1	H	fenil	CON(Me) ₂
II-B-2	H	fenil	CO ₂ Et
II-B-3	H	3-NO ₂ -fenil	CONHNH ₂
II-B-4	H	fenil	CO(pirolidin-1-il)
II-B-5	Me	fenil	CONHCH ₂ (Ph)
II-B-6	H	3-NO ₂ -fenil	CO ₂ Et
II-B-7	H	4-Cl-fenil	CO ₂ Et
II-B-8	Me	4-OMe-fenil	CO ₂ Et
II-B-9	H	3-NH ₂ -fenil	CO ₂ Et
II-B-10	H	3-OMe-fenil	CO ₂ Et
II-B-11	H	4-F-fenil	CO ₂ Et
II-B-12	H	4-NO ₂ -fenil	CO ₂ Et
II-B-13	Et	3-Cl-fenil	CO ₂ Et
II-B-14	H	3-F-fenil	CO ₂ Et
II-B-15	H	fenil	CO ₂ Et
II-B-16	Me	3-Cl-fenil	CONHCH ₂ (piridin-4-il)
II-B-17	H	5-Cl-fenil	
II-B-18	H	5-F-fenil	CONHCH ₂ (tetrahydrofuran-2-il)
II-B-19	Me	5,6-F ₂ -fenil	CO(4-Me-piperidin-1-il)
II-B-20	H	4-Cl-fenil	CONHCH ₂ (pirid-4-il)
II-B-21	H	4,5-(OMe) ₂ -fenil	
II-B-22	Me	4,5-Cl ₂ -fenil	

II-B-23	H	3-Cl-fenil	
II-B-24	H	3-Cl-fenil	
II-B-25	Me	3,5-Cl ₂ -fenil	
II-B-26	H		
II-B-27	H	H	CON(Me) ₂

Pateikti junginiai gali būti susintetinti pagal metodikas, žinomas šios srities specialistams iš analogiškų junginių, ką iliustruoja Schemos I ir II bei toliau pateikti sintezės pavyzdžiai.

I schema:



Reagentai ir sąlygos: (a) PhCH_2COCl , AlCl_3 , CH_2Cl_2 , 2 val., kambario temperatūra (RT); (b) DMF, 24 val., RT; (c) $(\text{Me}_2\text{N})_2\text{-Ot-Bu}$, THF, 24 val., RT; (d) H_2NNH_2 , EtOH, 12 val., virinimas su grįžtamu šaldytuvu.

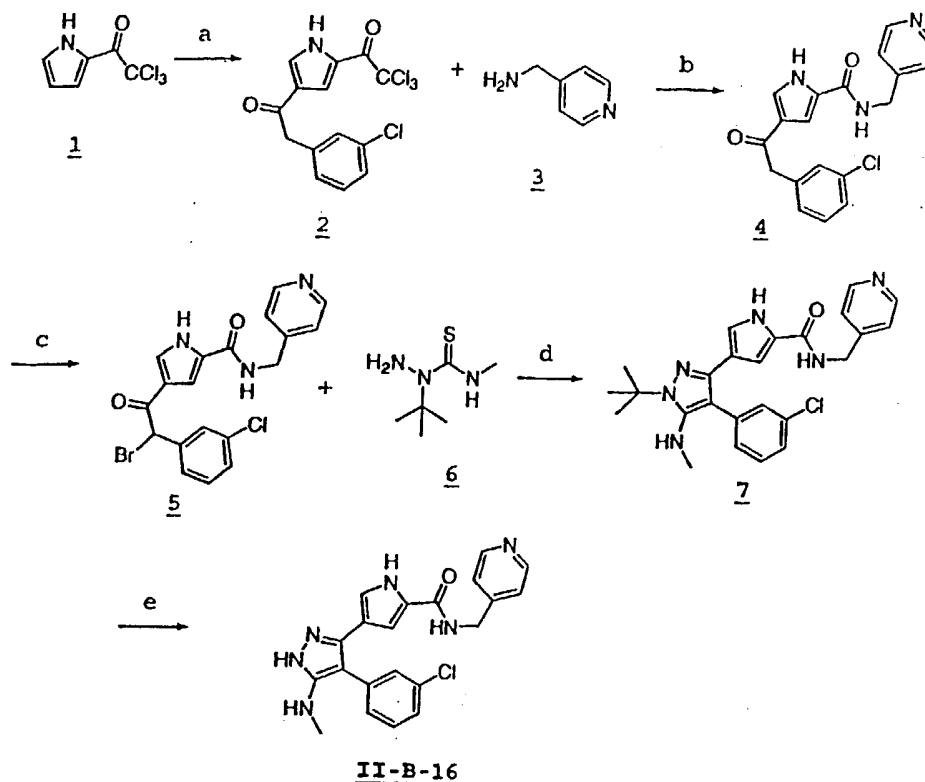
Aukščiau pateikta I schema demonstruoja bendrą sintezės kelią, kuriuo buvo susintetinti šio išradimo junginiai, kai R^2 yra pasirinktinai pakeista fenilo grupė. Stadijoje (a) pasirinktinai pakeistas benzoilo chloridas sumaišomas dichlormetane su junginiu 1 ir aliuminio chloridu, ir gauna junginį 2. Už šią reakciją atsakingi įvairiausi fenilo žiedo pakaitai. Tinkamų R^2 grupių pavyzdžiai apima pateiktus aukščiau 1 lentelėje, bet jais neapsiriboja.

Amidas 4 susidaro junginį 2 veikiant DMF tirpale aminu 3. Kai aminas 3 yra pirminis, reakcija vyksta kambario temperatūroje. Kai aminas 3 yra antrinis aminas, reakcijos mišinys kaitinamas $50\text{ }^\circ\text{C}$ temperatūroje, kad pilnai įvyktų reakcija, gaunant amidą 4.

Enaminas 5 susidaro stadijoje (c) veikiant amidą 4 $(\text{Me}_2\text{N})_2\text{-Ot-Bu}$ kambario temperatūroje. Alternatyviai, reakcija, kurioje stadijoje (c) susidaro enaminas 5, taip pat vyksta naudojant dimetilformamido-dimetilacetalio mišinį (DMF-DMA). Reakcija naudojant DMF-DMA reikalauja aukštesnių temperatūrų enamino 5 gavimui, tuo tarpu $(\text{Me}_2\text{N})_2\text{-Ot-Bu}$ naudojimas turi privalumą, kad enaminas 5 gaunamas grynesnis kambario temperatūroje.

Pirazolo junginys 6 susidaro stadijoje (d) veikiant enaminą 5 hidrazinhidratu paaukštintoje temperatūroje. Junginiai, turintys formulę II, susintetinti šiuo metodu kaip parodyta 1 lentelėje, buvo išskirti HPLC metodu (atvirkščios fazės, 10→90% MeCN vandenyje per 15 minučių). Šių junginių gavimo detalesnės sąlygos pateiktos Pavyzdžiuose.

II schema



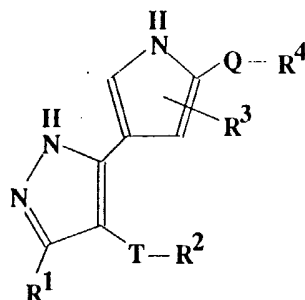
Reagentai ir sąlygos: (a) 3-Cl-PhCH₂COCl, AlCl₃, CH₂Cl₂, 2 val., RT; (b) DMF, 24 val., RT; (c) NBS, CCl₄, virinimas su grįžtamu šaldytuvu; (e) skruzdžių rūgštis, virinimas su grįžtamu šaldytuvu, 2 val.

Aukščiau pateikta schema II demonstruoja bendrą sintezės metodiką, pagal kurią gali būti gauti II-B formulės junginiai, remiantis junginio II-B-16 pavyzdžiu. Tai yra modifikuota Jira T. *et al.*, *Pharmazie*, pp. 401-406 (1994) metodika. Formulės II-B junginiai taip pat gali būti gauti pagal metodikas, panašias į aprašytas Woller J., *et al.*, *Pharmazie*, pp. 937-940 (1996), Rychmans T. *et al.*, *Tetrahedron*, pp. 1729-1734 (1997) ir Tupper D.E. *et al.*, *Synthesis*, pp. 337-341 (1997).

Pagal kitą išradimo įgyvendinimą išradimas pateikia kinazės aktyvumo inhibavimo biologiniame pavyzdyje būdą. Šis metodas apima biologinio pavyzdžio kontaktavimo su šio išradimo junginiu stadiją.

Čia vartojamas terminas "biologinis pavyzdys" apima ląstelių kultūrą arba jos ekstraktą, biopsijos iš žinduolio medžiagą arba jos ekstraktą, ir kraują, seiles, šlapimą, fekalijas, sėklą, ašaras ar kitus organizmo skysčius arba jų ekstraktus. Terminas "biologinis pavyzdys" taip pat apima gyvus organizmus, ir šiuo atveju "šio išradimo junginio kontaktavimas su biologiniu pavyzdžiu" yra termino "minėto junginio (arba minėto junginio turinčios kompozicijos) įvedimas žinduoliui" sinonimas.

Kitas šio išradimo aspektas yra susijęs su žinduolių ligos būklės gydymo būdu, kai būklė palengvinama veikiant baltymo kinazės inhibitoriumi, kai tas būdas susideda iš įvedimo žinduoliui, kuriam reikia tokio gydymo, terapiškai efektyvaus kiekio junginio, turinčio formulę



I

arba jo farmaciškai priimtino darinio, kur

R^1 yra parinktas iš R, halogeno, $N(R^8)_2$, OR, NRCOR, $NRCON(R^8)_2$, $CON(R^8)_2$, SO_2R , $NRSO_2R$ arba $SO_2N(R^8)_2$;

T yra parinktas iš valentingumo ryšio arba tiltelio grupės;

kiekvienas R, nepriklausomai, yra parinktas iš vandenilio arba pasirinktinai pakeistos alifatinės grupės, turinčios iki šešių anglies atomų;

R^2 yra parinktas iš vandenilio, CN, halogeno, arilo, arilalkilo, heteroarilo, heterociklilo, pasirinktinai pakeistos alifatinės grandinės grupės, turinčios iki šešių anglies atomų, arba pasirinktinai pakeistos ciklinės alifatinės grupės, turinčios nuo keturių iki dešimties anglies atomų;

R^3 yra parinktas iš R, OH, OR, $N(R^8)_2$, halogeno arba CN;

Q yra valentingumo ryšys, J arba pasirinktinai pakeista C₁₋₆ alkilideno grandinė, kurioje iki dviejų negretimų alkilideno grandinės anglies atomų yra kiekvienas pasirinktinai ir nepriklausomai pakeisti J;

J yra parinktas iš -C(=O)-, -CO₂-, -C(O)C(O)-, -NRCONR⁸-, -N(R)N(R⁸)-, -C(=O)NR⁸-, -NRC(=O)-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N(R)O-, -ON(R⁸)-, -OC(=O)N(R⁸)-, -N(R)COO-, -SO₂N(R⁸)-, -N(R)SO₂-, arba -N(R⁸)-;

R⁴ yra parinktas iš -R⁸, -R⁵, -NH₂, -NHR⁵, -N(R⁵)₂ arba -NR⁵(CH₂)_yN(R⁵)₂;

kiekvienas R⁵, nepriklausomai, yra parinktas iš R⁶, R⁷, -(CH₂)_yCH(R⁶)(R⁷), -(CH₂)_yR⁶, -(CH₂)_yCH(R⁶)₂, -(CH₂)_yCH(R⁷)₂ arba -(CH₂)_yR⁷;

y yra 0-6;

kiekvienas R⁶ yra pasirinktinai pakeista grupė, parinkta iš alifatinės, arilo, arilalkilo, arilalkoksi, heteroarilo, heteroarilalkilo, heteroarilalkoksi, heterociklilo, heterociklilalkilo arba heterociklilalkoksi grupės;

kiekvienas R⁷, nepriklausomai, yra parinktas iš pasirinktinai pakeisto hidroksialkilo, alkoksialkilo, ariloksialkilo arba alkoksikarbonilo;

kiekvienas R⁸ yra nepriklausomai parinktas iš R, arba du R⁸ prie to paties azoto atomo kartu su tuo azotu sudaro pasirinktinai nuo 4 iki 8 narių, sotų arba neprisotintą heterociklinį žiedą, turintį nuo vieno iki trijų heteroatomų;

ir kiekvienas galintis būti pakeistas žiedo azotas yra pasirinktinai pakeistas R, NR², COR, CO₂(C₁-C₆ pasirinktinai pakeistas alkilas), SO₂(C₁-C₆ pasirinktinai pakeistas alkilas), CONR² ir SO₂NR².

Vienas įgyvendinimas apima II formulės junginių įvedimą. Geresnis įgyvendinimas apima formulės II-A junginių įvedimą, ir geriausias - junginių, išvardintų 1 lentelėje. Kitas geresnis įgyvendinimas apima formulės II-B junginių įvedimą, o geriausias - junginių, išvardintų 2 lentelėje. Tokiam būdui tinkamos farmacinės kompozicijos aprašytos toliau.

Šis metodas ypač tinka gydyti ligos būklės, kurias palengvina ERK, JAK, JNK, Aurora, GSK, KDR arba AKT inhibitorių naudojimas. Čia vartojami terminai "ERK, JAK, JNK, Aurora, GSK, KDR ir AKT" reiškia visas atitinkamų fermentų izoformas, įskaitant, bet neapsiribojant ERK1, ERK2, ERK3, ERK4, ERK5,

ERK6, ERK7, JAK1, JAK2, JAK3, JAK4, JNK1, JNK2, JNK3, Aurora1, Aurora2, GSK3-alfa, GSK3-beta, KDR, AKT-1, AKT-2 ir AKT-3.

Junginių, kaip baltymų kinazės inhibitorių, pavyzdžiui, ERK inhibitorių, aktyvumas gali būti nustatytas *in vitro*, *in vivo* arba ląstelių linijoje. Naudojant ERK kaip pavyzdį, *in vitro* tyrimas apima metodiką, kur nustatoma arba kinazės aktyvumo inhibavimas, arba aktyvuoto ERK ATPazės aktyvumo inhibavimas. Alternatyviai, *in vitro* tyrimuose kiekybiškai nustatomas inhibitoriaus sugebėjimas susiristi su ERK, ir gali būti išmatuotas arba pažymėjus inhibitorių prieš surišimą radioaktyvia žyme, išskiriant inhibitoriaus/ERK kompleksą ir nustatant surišto radioaktyvumo kiekį, arba vykdant konkurencinį eksperimentą, kur naujas inhibitorius inkubuojamas su ERK, surištu su žinomais radioligandais. Galima naudoti bet kurią ERK izoformą arba tipą, priklausomai nuo to, kuri ERK izoforma arba tipas bus inhibuojamas.

Fermentiniu tyrimo metodu nustatyta, kad šio išradimo junginiai yra stiprūs ERK inhibitoriai. Parodyta, kad šie junginiai taip pat inhibuoja ERK ląstelių proliferacijos tyrimuose. Tiek fermentinių, tiek ląstelių proliferacijos tyrimų metodikos detalės išdėstytos toliau Pavyzdžiuose.

Šio išradimo junginiai yra taip pat JNK, Aurora, GSK, KDR ir AKT inhibitoriai, ką rodo fermentinės analizės duomenys. Šių tyrimų detalės pateiktos toliau Pavyzdžiuose. Tikėtina, kad šio išradimo junginiai inhibuoja kitas baltymų kinazes.

Šio išradimo baltymų kinazės inhibitoriai arba jų farmacinės druskos gali būti įtrauktos į farmacines kompozicijas, skirtas įvedimui gyvūnams arba žmonėms. Šios farmacinės kompozicijos, kurios yra efektyvios nuo baltymų kinazės priklausomų būklių gydymui arba profilaktikai ir susideda iš baltymų kinazės inhibitoriaus kiekio, pakankamo nustatamai inhibuoti baltymų kinazės aktyvumą, ir farmaciškai priimtino nešiklio, yra dar vienas šio išradimo įgyvendinimas. Čia vartojamas terminas "nustatamai inhibuoja" reiškia išmatuojamą aktyvumo pokytį tarp pavyzdžio, turinčio inhibitoriaus, ir pavyzdžio, turinčio tik baltymų kinazę.

Čia vartojamas terminas "nuo ERK priklausoma būklė" reiškia ligos būseną arba kitą žalingą būklę, apie kurią žinoma, kad ERK atlieka tam tikrą vaidmenį. Tokios būklės apima, bet neapsiriboja, vėžį, insultą, diabetą, hepatomegaliją, širdies ir kraujagyslių ligas, įskaitant širdies išsiplėtimą, Alchaimerio ligą, mukoviscidozę, virusinius susirgimus, autoimuninius susirgimus, aterosklerozę, restenozę, psoriazę, alerginius susirgimus, įskaitant astmą, uždegimą, neurologinius sutrikimus ir su hormonais susijusius susirgimus. Terminas "vėžys" apima tokias vėžio rūšis, bet jomis neapsiriboja: krūties, kiaušidžių, gimdos, prostatos, sėklidžių, šlapimo ir lytinių organų, stemplės, gerklų, glioblastomą, neuroblastomą, skrandžio, odos, keratoakantomą, plaučių, epidermoidinę karcinomą, didžialąstelinę karcinomą, smulkialąstelinę karcinomą, storosios žarnos vėžį, adenomą, kasos vėžį, adenokarcinomą, skydliaukės, folikulinę karcinomą, nediferencijuotą karcinomą, spenelio karcinomą, seminomą, melanomą, sarkomą, šlapimo pūslės karcinomą, kepenų karcinomą, tulžies lataky, inkstų karcinomą, mieloidinius sutrikimus, limfoidinius sutrikimus, Hodžkinso ligą, plaukuotąsias ląsteles, burnos ertmės ir ryklės, lūpų, liežuvio, burnos, ryklės, plonųjų žarnų, storosios žarnos ir išeinamosios angos, storųjų žarnų, išeinamosios angos, smegenų ir centrinės nervų sistemos vėžį, ir leukemiją.

Šio išradimo junginiai naudingi ir kaip giminingų kinazių inhibitoriai. Terminas "giminingos kinazės" reiškia baltymų kinazes, turinčias liekanas, panašias į ERK surišimo vietą supančias liekanas. Nepretenduodami į teorinius apibendrinimus, pareiškėjai mano, kad šis inhibicinis aktyvumas priklauso nuo didelio ERK ir giminingų kinazių aktyvių centrų panašumo. ERK sekų palyginimas su kitomis kinazėmis galimas kompiuterinės programos pagalba, tokios kaip Genetics Computer Group "Geriausio atitikimo programa". Ši programa naudoja vietinės homologijos algoritmą, aprašytą Smith ir Waterman, *Advances in Applied Mathematics* 2, 482 (1981).

Šio išradimo junginių inhibuojamos kinazės turėtų turėti sekas, identifikuojamas aukščiau paminėta standartinių baltymo sekų palyginimo

programa, atitinkančias ERK liekanas: I31, E33, G34, A35, Y36, G37, M38, V39, A52, K54, R67, T68, E71, L75, I84, I86, I103, Q105, D106, L107, M108, E109, D111, K114, D149, K151, S153, N154, L156, C166 ir D167, esant sutapimo laipsniui 80 % arba daugiau. Sutapimo laipsnis gali būti nustatytas naudojant standartines aminorūgščių pakeitimo lenteles, tokias kaip aprašė Dayhoff (Dayhoff M.O., *et al.*; *Atlas of Protein Sequence and Structure*, 1979) ir Blossom-Henikoff (Blossom-Henikoff S. and Henikoff J.G., *PNAS*, 1992, **89**:10915-10919). Terminas "giminingos kinazės" taip pat apima kinazes, turinčias liekanas, 80 % ar daugiau sutampančias su šiomis ERK liekanomis: I31, G37, A52, I103, E109 ir N154.

Šio išradimo junginiai taip pat yra tinkami JAK šeimos kinazių inhibitoriai. Nepretenduodami į teorinius apibendrinimus, pareiškėjai mano, kad šis inhibicinis aktyvumas priklauso nuo didelio ERK ir JAK aktyvių centrų panašumo, kas nustatyta standartiniais toliau aprašytais metodais.

Rentgenostruktūriniais su ERK surišių inhibitorių kristalų tyrimais nustatyta, kad trijų aminorūgščių liekanos ERK aktyviame centre sudaro pagrindinę vandenilinio ryšio sąveiką su šio tipo inhibitoriais. Tos trys aminorūgščių liekanos yra M108, D106 ir Q105. Tokia aminorūgščių numeracija atitinka Swiss-Prot duomenų bazės naudojimo numerį #P28442. Swiss-Prot duomenų bazė yra tarptautinė baltymų sekų duomenų bazė, platinama Europos bioinformatikos instituto (EBI) Ženevoje, Šveicarija. Duomenų bazę galima rasti tinklalapyje www.ebi.ac.uk/swissprot.

M108 ir D106 skeleto atomai ir susijusios sąveikos yra bendros visoms kinazėms. M108 duoda tiek vandenilinio ryšio donorą, tiek akseptorių, o D106 duoda vandenilinio ryšio akseptorių per savo skeleto CO. Tikėtina, kad inhibitorius, kuris gali sudaryti vandenilinį ryšį su viena ar daugiau iš šių vandenilinių ryšių sudarančių grupių aktyvaus centro viduje, susiriš su fermentu ir todėl jį inhibuos.

Q105 glutamino liekana įeina į kinazių pogrupį, kuris apima ERK ir JAK, kaip nustatyta analizuojant palyginimo duomenis, gautus aukščiau paminėtos

kompiuterinės programos pagalba. Q105 sudaro pagrindinį vandenilinį ryšį, surišdama šoninės grandinės CO. Modeliniai eksperimentai atskleidė, kad tiek ERK, tiek JAK atveju Ht-žiedo vandenilinio ryšio donoras yra per vandenilinio ryšio ilgio atstumą nuo Q105 liekanos. Dėl tokių panašių sąveikų aktyviame centre šio išradimo ERK inhibitoriai taip pat inhibuoja JAK. Atitinkamai, šie junginiai tinka gydyti nuo JAK priklausomas būkles.

Čia vartojamas terminas "nuo JAK priklausomos būklės" reiškia ligos būklę ar kitą žalingą būklę, apie kurią žinoma, kad joje JAK vaidina tam tikrą vaidmenį. Tokios būklės apima, bet neapsiriboja, alerginius susirgimus, tokius kaip astma ir atopinis dermatitas, autoimuninius susirgimus, tokius kaip *SLE lupus* ir psoriazė, ir būkles, susijusias su organų persodinimais.

Šio išradimo junginiai taip pat yra tinkami JNK šeimos kinazių inhibitoriai. Atitinkamai, šie junginiai tinka gydyti nuo JNK priklausomas būkles.

Čia vartojamas terminas "nuo JNK priklausomos būklės" reiškia ligos būklę ar kitą žalingą būklę, apie kurią žinoma, kad joje JNK vaidina tam tikrą vaidmenį. Tokios būklės apima, bet neapsiriboja, dėl ląstelių žuvimo kilusius neurodegeneracinius susirgimus, tokius kaip Alchaimerio liga, Parkinsono liga, šoninė amiotrofinė sklerozė (ALS), epilepsiją ir traukulius, Hantigtono ligą, trauminius smegenų pažeidimus, išeminį ir hemoraginį insultus, širdies ligas, imunodeficito sutrikimus, uždegiminius susirgimus, alerginius susirgimus, autoimuninius susirgimus, destruktinius kaulų susirgimus, tokius kaip osteoporozė, proliferacinius susirgimus, infekcinius susirgimus, virusinius susirgimus, susirgimus, susijusius su ląstelių žuvimu ir hiperplazija, įskaitant reperfuziją/išemiją insulto, širdies smūgio, organų hipoksijos atveju, trombino indukuotą trombocitų agregaciją, chroninę mielogeninę leukemiją (CML), reumatinį artritą, astmą, osteoartritą, išemiją, vėžį, kepenų susirgimus, įskaitant kepenų išemiją, širdies susirgimus, tokius kaip miokardo infarktą ir hipereminę širdies ydą, patologines imunines būkles, įskaitant T ląstelių aktyvavimą, ir neurodegeneracinius sutrikimus.

Šio išradimo junginiai taip pat tinkami kaip Aurora inhibitoriai. Atitinkamai, šie junginiai tinka gydyti nuo Aurora priklausomas būkles.

Čia vartojamas terminas "nuo Aurora priklausomos būklės" reiškia ligos būklę ar kitą žalingą būklę, apie kurią žinoma, kad joje Aurora vaidina tam tikrą vaidmenį. Tokios būklės apima vėžį, bet juo neapsiriboja. "Vėžys" reiškia storosios žarnos ir kiaušidžių vėžį, bet jais neapsiriboja.

Šio išradimo junginiai taip pat yra tinkami GSK šeimos kinazių inhibitoriai. Atitinkamai, šie junginiai tinka gydyti nuo GSK priklausomas būkles. Čia vartojamas terminas "nuo GSK priklausomos būklės" reiškia ligos būklę ar kitą žalingą būklę, apie kurią žinoma, kad joje GSK vaidina tam tikrą vaidmenį. Tokios būklės apima, bet neapsiriboja, diabetą, Alchaimerio ligą, neurodegeneracinius susirgimus, ir CNS sutrikimus, tokius kaip maniakinę depresinę psichozę ir šizofreniją.

Šio išradimo junginiai taip pat yra tinkami KDR šeimos kinazių inhibitoriai. Atitinkamai, šie junginiai tinka gydyti nuo KDR priklausomas būkles. Čia vartojamas terminas "nuo KDR priklausomos būklės" reiškia ligos būklę ar kitą žalingą būklę, apie kurią žinoma, kad joje KDR vaidina tam tikrą vaidmenį. Tokios būklės apima, bet neapsiriboja, vėžį, tokį kaip smegenų vėžys, šlapimo ir lytinių takų vėžys, limfinės sistemos vėžys, skrandžio vėžys, gerklų vėžys, plaučių vėžys, kasos vėžys, krūties vėžys, Kapoši sarkoma ir leukemija; endometriozę, gėrybinę prostatos hiperplaziją, kraujagyslių susirgimus, tokius kaip restenozę ir aterosklerozę; autoimuninius susirgimus, tokius kaip reumatoidinis artritas ir psoriazė; akių būkles, tokias kaip proliferacinė arba angiogeninė retinopatija ir degeneracija; ir uždegiminius susirgimus, tokius kaip kontaktinis dermatitas, astma ir uždelstos hiperjautrumo reakcijos.

Šio išradimo junginiai taip pat yra tinkami AKT šeimos kinazių inhibitoriai. Atitinkamai, šie junginiai tinka gydyti nuo AKT priklausomas būkles. Čia vartojamas terminas "nuo AKT priklausomos būklės" reiškia ligos būklę ar kitą žalingą būklę, apie kurią žinoma, kad joje AKT vaidina tam tikrą vaidmenį.

Tokios būklės apima, bet neapsiriboja, proliferacinius sutrikimus, vėžį ir neurodegeneracinius sutrikimus.

Be šio išradimo junginių, jų farmaciškai priimtini dariniai arba provaistai taip pat gali būti naudojami kompozicijose aukščiau paminėtų sutrikimų gydymui arba profilaktikai.

"Farmaciškai priimtinas darinys arba provaistas" reiškia bet kokią šio išradimo junginio farmaciškai priimtina druską, esterį, esterio druską arba kitokį darinį, kuris, įvedant jį pacientui, gali tiekti, ar tiesiogiai, ar netiesiogiai, šio išradimo junginį, ar jo inhibavimo požiūriu aktyvų metabolitą ar liekaną. Ypač pageidautini yra tokie dariniai arba provaistai, kurie didina šio išradimo junginių bioprienamumą, kai tokie junginiai įvedami žinduoliui (pavyzdžiui, padarydami peroraliai įvedamą junginį lengviau absorbuojamu į kraują), arba kurie pagreitina pradinio junginio pristatymą į biologinį objektą (pavyzdžiui, smegenis ar limfinę sistemą).

Farmaciškai priimtini šio išradimo junginių provaistai apima, bet neapsiriboja, esterius, aminorūgščių esterius, fosfato esterius, metalų druskas ir sulfonato esterius.

Šio išradimo junginių farmaciškai priimtinos druskos apima druskas, gautas iš farmaciškai priimtinių neorganinių ir organinių rūgščių ir bazių. Tinkamų rūgščių druskų pavyzdžiai apima acetatus, adipatus, alginatus, aspartatus, benzoatus, benzensulfonatus, bisulfatus, butiratus, citratus, kamforatus, kamfarsulfonatus, ciklopentanpropionatus, digliukonatus, dodecilsulfatus, etansulfonatus, formiatus, fumaratus, gliukoheptanoatus, glicerofosfatus, glikoliatus, hemisulfatus, heptanoatus, heksanoatus, hidrochloridus, hidrobromidus, hidrojodidus, 2-hidroksietansulfonatus, laktatus, maleatus, malonatus, metansulfonatus, 2-naftalensulfonatus, nikotinatus, nitratus, palmoatus, pektinatus, persulfatus, 3-fenilpropionatus, fosfatus, pikratus, pivalatus, propionatus, salicilatus, sukcinatus, sulfatus, tartratus, tiocianatus, tozilatus ir undekanoatus. Kitos rūgštys, tokios kaip oksalo, nors savaime nėra farmaciškai priimtinos, gali būti naudojamos gamyboje druskų,

naudojamų kaip tarpiniai junginiai gaunant šio išradimo junginius ir jų farmaciškai priimtinas rūgščių prisijungimo druskas.

Druskos, gautos iš tinkamų bazių, apima šarminių metalų (pavyzdžiui, natrio ir kalio), šarminių žemių metalų (pavyzdžiui, magnio), amonio ir $N^+(C_1-4alkil)_4$ druskas. Šis išradimas taip pat numato čia atskleistų junginių bet kurios bazinį azotą turinčios grupės kvaternizaciją. Tokios kvaternizacijos būdu gali būti gauti vandenyje arba aliejuje tirpūs ar disperguojami produktai.

Farmaciškai priimtini nešikliai, kurie gali būti naudojami šiose farmacinėse kompozicijose, apima, bet neapsiriboja, jonitus, aliuminio oksidą, aliuminio stearatą, lecitiną, serumo baltymus, tokius kaip žmogaus serumo albuminas, buferines medžiagas, tokias kaip fosfatai, gliciną, sorbo rūgštį, kalio sorbatą, sočiųjų augalinių riebalų rūgščių dalinius gliceridus, vandenį, druskas arba elektrolitus, tokius kaip protamino sulfatas, dinatrio vandenilio fosfatą, kalio vandenilio fosfatą, natrio chloridą, cinko druskas, koloidinį silicio oksidą, magnio trisilikatą, polivinilpirolidoną, medžiagas celiuliozės pagrindu, polietilenglikolį, natrio karboksimetilceliuliozę, poliakrilatus, vaškus, polietileno-polipropileno blokinius-kopolimerus, polietilenglikolį ir vilnos riebalus.

Šio išradimo kompozicijos gali būti įvedamos peroraliai, parenteraliai, inhaliuojant aerosolį, vietiniu būdu, rektaliai, per nosį, per burną, vaginaliniu būdu arba per implantuotą konteinerį. Terminas "parenteraliai" čia apima subkutaninio, intraveninio įvedimo, į raumenis, į sąnarį, į sąnario ertmę, į krūtinkaulį, į nugaros smegenis, į kepenis, į žaizdą ir į kaukolę metodikas. Geriau, kai kompozicijos įvedamos peroraliai, intraperitoniškai arba intraveniniu būdu.

Šio išradimo kompozicijų sterili injekuojama forma gali būti vandeninė arba aliejinė suspensija. Tokios suspensijos gali būti paruoštos žinomais šioje srityje metodais, naudojant tinkamus disperguojančius arba drėkinančius agentus bei suspenduojančius agentus. Sterilus injekuojamas preparatas taip pat gali būti sterilus injekuojamas tirpalas arba suspensija netoksiškame parenteraliai priimtiname skiediklyje arba tirpiklyje, pavyzdžiui, tirpalo 1,3-

butandiolioje pavidale. Tinkamų nešiklių ir tirpiklių, kurie gali būti naudojami, tarpe yra vanduo, Ringerio tirpalas ir izotoninis natrio chlorido tirpalas. Be to, įprastai kaip tirpiklis arba suspenduojanti terpė naudojami sterilūs pastovios sudėties aliejai. Šiam tikslui gali būti naudojamas bet kuris neutralus pastovios sudėties aliejus, įskaitant sintetinius mono- arba di-gliceridus. Injekuojamuose preparatuose naudojamos riebalų rūgštys, tokios kaip oleino rūgštis ir jos gliceridai, taip pat ir gamtiniai farmaciškai priimtini aliejai, tokie kaip alyvų aliejus arba ricinos aliejus, ypač jų polioksietilintos formos. Tokių aliejų tirpalų arba suspensijų sudėtyje taip pat gali būti ilgos grandinės alkoholio skiediklis arba disperguojantis agentas, toks kaip karboksimetilceliuliozė ar panašus disperguojantis agentas, kurie paprastai naudojami sudarant farmaciškai priimtinas dozuotas vaisto formas, įskaitant emulsijas ir suspensijas. Vaisto formos sudarymui taip pat gali būti naudojamos kitos plačiai vartojamos paviršinio aktyvumo medžiagos, tokios kaip Tween, Span bei kiti emulsikliai arba bioprienamumą stiprinantys agentai, kurie paprastai naudojami gaminant farmaciškai priimtinas kietas, skystas arba kitokias dozuotas formas.

Šio išradimo kompozicijos peroraliai gali būti įvedamos bet kokioje peroraliai priimtinoje dozuojuose formoje, įskaitant, bet neapsiribojant, kapsules, tabletes, vandenines suspensijas arba tirpalus. Tablečių peroraliniam vartojimui atveju paprastai naudojami nešikliai apima laktozę ir kukurūzų krakmolą. Tipiniu atveju taip pat pridedama tepančių agentų, tokių kaip magnio stearatas. Peroraliniam įvedimui kapsulės formoje tinkamas skiediklis apima laktozę ir sausą kukurūzų krakmolą. Kai peroraliniam vartojimui reikia vandeninės suspensijos, aktyvus ingredientas sumaišomas su emulsuojančiais ir suspenduojančiais agentais. Norint, kartais pridedama saldinančių, kvepiančių arba dažančių agentų.

Alternatyviai, šio išradimo kompozicijos gali būti įvedamos žvakučių, skirtų rektaliniam įvedimui, pavidale. Jos gali būti pagamintos sumaišant agentą su tinkamu neerzinančiu užpildu, kuris yra kietas kambario temperatūroje, bet skystas rektalinėje temperatūroje, ir todėl išsilydytų išeinamojoje angijoje

atpalaiduodamas vaistą. Tokios medžiagos apima kakavos sviestą, bičių vašką ir polietilenglikolius.

Šio išradimo farmacinės kompozicijos taip pat gali būti naudojamos vietiniu būdu, ypač kai siekiamas gydymas apima plotus arba organus, lengvai pasiekiamus vietiniu būdu, įskaitant akių, odos arba apatinio virškinamojo trakto ligas. Tinkamos vietinio vartojimo vaisto formos lengvai gali būti pagamintos kiekvienam iš šių plotų ar organų.

Vietinis vartojimas apatiniam virškinamajam traktui gali būti įgyvendintas rektalinių žvakučių pavidale (žiūr. aukščiau), arba tinkamos klizmos vaisto formos pavidale. Vietiniai transderminiai pleistrai taip pat gali būti naudojami.

Vietiniam naudojimui farmacinės kompozicijos gali būti sudarytos tinkamo tepalo, turinčio aktyvų komponentą suspenduotą arba ištirpintą viename ar daugiau nešiklių, pavidale. Nešikliai vietiniam šio išradimo junginių įvedimui apima, bet neapsiriboja, mineralinę alyvą, skystą vazeliną, baltąjį vazeliną, propilenglikolį, polioksietileno, polioksipropileno junginius, emulsuojantį vašką ir vandenį. Alternatyviai, farmacinės kompozicijos gali sudaryti tinkamo losjono arba kremo, turinčio aktyvų komponentą suspenduotą arba ištirpintą viename ar daugiau farmaciškai priimtinių nešiklių, vaisto formą. Tinkami nešikliai apima, bet neapsiriboja, mineralinę alyvą, sorbitano monostearatą, polisorbitatą 60, cetilo esterių vašką, ceterarilo alkoholį, 2-oktildodekanolį, benzilo alkoholį ir vandenį.

Panaudojimui oftalmologijoje farmacinės kompozicijos gali sudaryti mikroninių suspensijų vaisto formą izotoniniame su suderintu pH steriliame druskos tirpale, tiek su konservantais, tokiais kaip benzilalkonio chloridas, tiek be jų. Alternatyviai, naudojimui oftalmologijoje farmacinės kompozicijos gali sudaryti tepalo vaisto formą, tokią kaip vazelinas.

Šio išradimo farmacinės kompozicijos taip pat gali būti įvedamos nazalinio aerozolio pavidale arba inhaliuojant. Tokios kompozicijos gaunamos gerai vaisto formų srityje žinomais metodais ir gali būti pagamintos tirpalų su natrio chloridu pavidale, naudojant benzilo alkoholį arba kitą tinkamą

konservantą, absorbcijos skatintojus bioprieinamumo pagerinimui, fluorintus angliavandenilius ir/arba kitus įprastinius tirpinančius arba disperguojančius agentus.

Šio išradimo baltymų kinazės inhibitoriaus kiekis, kuris gali būti maišomas su nešikliais gaminant vienetinę dozės formą, priklauso nuo gydomo subjekto, nuo įvedimo formos. Geriausia, kad kompozicijos sudarytų tokią vaisto formą, kad pacientas gautų maždaug 0,01-100 mg/kilogramui kūno masės/per dieną inhibitoriaus.

Taip pat suprantama, kad specifinis dozavimo ir gydymo režimas kiekvienam konkrečiam pacientui priklausys nuo daugybės faktorių, įskaitant naudojamo junginio aktyvumą, paciento amžių, kūno masę, bendrą sveikatą, lytį, mitybą, įvedimo laiką, pašalinimo iš organizmo greitį, vaistų derinį ir gydančio gydytojo sprendimą bei konkrečios gydomos ligos rimtumą. Inhibitoriaus kiekis taip pat priklausys nuo konkretaus junginio kompozicijoje.

Šio išradimo kinazės inhibitoriai taip pat gali įeiti į sudėtį kompozicijų, skirtų padengti implantuojamus medicininius įtaisus, tokius kaip protezai, dirbtiniai vožtuvai, kraujagyslių transplantai, stentai ir kateteriai. Kraujagyslių stentai, pavyzdžiui, yra naudojami restenozei gydyti (išplėsti kraujagyslei po pažeidimo). Tačiau pacientai, naudojantys stentus ar kitus implantuojamus įtaisus, patiria krešulių susidarymo arba trombocitų aktyvacijos riziką. Šių nepageidautinų efektų galima išvengti arba juos sušvelninti iš anksto padengiant įtaisą kinazės inhibitoriaus turinčia kompozicija. Tinkamos dangos ir bendras padengtų implantuojamų įtaisų gamybos būdas aprašytas US patentuose Nr. 6099562; 5886026; ir 5304121. Dangos yra tipiškos biosuderinamos polimerinės medžiagos, tokios kaip hidrogelio polimeras, polimetildisiloksanas, polikaprolaktonas, polietilenglikolis, polilaktato rūgštis, etilenvinilacetatas ir jų mišiniai. Dangos pasirinktinai dar gali būti padengtos tinkama išorine danga iš fluorsilikono, polisacharidų, polietilenglikolio, fosfolipidų arba jų derinių, siekiant suteikti kontroliuojamo atpalaidavimo

savybių. Implantuojami įtaisai, padengti šio išradimo kinazės inhibitoriumi, yra dar vienas šio išradimo įgyvendinimas.

Pagal dar vieną įgyvendinimą, išradimas pateikia priklausomų nuo ERK, JAK, JNK, Aurora, GSK, KDR arba AKT būklių arba ligų gydymo arba profilaktikos būdus, susidedančius iš įvedimo pacientui vienos iš aukščiau aprašytų farmacinių kompozicijų. Čia vartojamas terminas "pacientas" reiškia žinduolį, geriausia žmogų.

Geriausia, kai tas būdas naudojamas gydymui arba profilaktikai būklės arba ligos, parinktos iš vėžio, tokio kaip krūties, storosios žarnos, prostatos, odos, kasos, smegenų, šlapimo ir lytinių takų, limfinės sistemos, skrandžio, gerklų ir plaučių, įskaitant plaučių adenokarcinomą ir smulkialąstelinį plaučių vėžį, insultą, diabetą, hepatomegaliją, kardiomegaliją, širdies ir kraujagyslių susirgimus, Alchaimerio ligą, mukoviscidozę ir virusinį susirgimą arba bet kokią specifinę ligą arba sutrikimą, aprašytus aukščiau.

Priklausomai nuo konkrečių sąlygų arba ligos būklės, kurią reikia gydyti ar užkirsti jai kelią, kartu su šio išradimo inhibitoriais gali būti įvedami papildomi terapiniai agentai, kurie paprastai įvedami tos ligos gydymui arba profilaktikai. Pavyzdžiui, proliferacinių ligų ir vėžio gydymui su šio išradimo inhibitoriais gali būti derinami chemoterapiniai agentai arba kiti antiproliferaciniai agentai. Žinomų chemoterapinių agentų pavyzdžiai apima, bet neapsiriboja, adriamiciną, deksametazoną, vinkristiną, ciklofosfamidą, fluoruracilą, topotekaną, taksolį, interferonus ir platinos darinius.

Kiti agentų, su kuriais šio išradimo inhibitoriai gali būti derinami, pavyzdžiai apima, bet neapsiriboja, priešuždegiminius agentus, tokius kaip kortikosteroidai, TNF-blokatoriai, IL-1 RA, azatiopriną, ciklofosfamidą ir sulfasalaziną; imunomoduliuojančius ir imunosupresuojančius agentus, tokius kaip ciklosporiną, takrolimą, rapamiciną, mofetilo mikofenoliatą, interferonus, kortikosteroidus, ciklofosfamidą, azatiopriną ir sulfasalaziną; neurotropinius faktorius, tokius kaip acetilcholinesterazės inhibitorius, MAO inhibitorius, interferonus, antikonvulsantus, jonų kanalų blokatorius, riluzolą ir

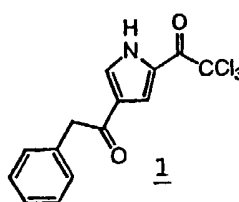
antiparkinsoninius agentus; agentus širdies ir kraujagyslių ligų gydymui, tokius kaip beta-blokatoriai, ACE inhibitoriai, diuretikai, nitratai, kalcio kanalų blokatoriai ir statinai; agentus kepenų ligoms gydyti, tokius kaip kortikosteroidai, cholestiraminas, interferonai, ir antivirusiniai agentai; agentus kraujo ligoms gydyti, tokius kaip kortikosteroidai, antileukeminiai agentai ir augimo faktoriai; agentus diabetui gydyti, tokius kaip insulinas, insulino analogai, alfa-gliukozidazės inhibitoriai, biguanidai ir insulino jautrikliai; ir agentus imunodeficito sutrikimams gydyti, tokius kaip gama-globulinas.

Šie papildomi agentai gali būti įvedami atskirai nuo inhibitorių turinčios kompozicijos kaip daugelio dozių režimo dalis. Alternatyviai, šie agentai gali būti dalis vienos dozės formos dalis, sumaišyti kartu su inhibitoriumi į vieną kompoziciją.

Kad čia aprašytas išradimas būtų pilniau suprantamas, toliau pateikiami pavyzdžiai. Suprantama, kad šie pavyzdžiai tik iliustruoja išradimą ir jokių būdu jo neapriboja.

PAVYZDŽIAI

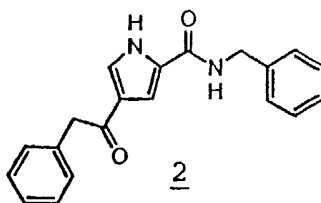
1 pavyzdys



2,2,2-Trichlor-1-(4-fenilacetil-1H-pirol-2-il)-etanonas (1): Sausoje kolboje minimaliame dichlormetano (DCM) kiekyje sumaišomas fenilacetilchloridas (1 ekvivalentas) ir 2-trichloracetilpirolas (1 ekvivalentas). Į susidariusį tirpalą kambario temperatūroje pridedama aliuminio trichlorido (1 ekvivalentas). Po 2 val. reakcijos mišinys tiesiogiai praleidžiamas per silikagelio

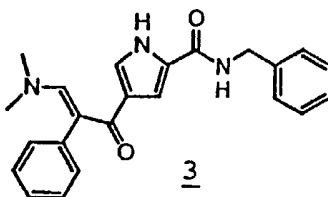
kolonėlę. Eliuavimas gradientu nuo 10 % etilo acetato iki 50 % etilo acetato heksane duoda 1 junginį su 60 % išeiga. ^1H BMR (CDCl_3) δ 4,0 (s, 2H), 7,1-7,35 (m, 7H), 9,7 (pl.s, NH). HPLC naudojant metodą B (kaip aprašyta žemiau 5 pavyzdyje) rodo užlaikymo laiką 4,9 min. LC/MS ($M+1$) 330,2, ($M-1$) 328,1.

2 pavyzdys

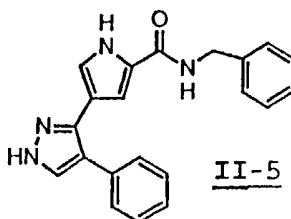


4-fenilacetil-1H-pirol-2-karboksirūgšties benzilamidas (2): | (1) junginio (1 ekvivalentas) tirpalą DMF kambario temperatūroje pridedama benzilamino (1,2 ekvivalento). Po 24 val. tirpiklis nugarinamas ir nevalytas produktas 2 toliau naudojamas negryninus. HPLC pagal B metodiką (kaip aprašyta toliau 5 pavyzdyje) rodo užlaikymo laiką 3,8 minutės. FIA/MS ($M+1$) 319,3, ($M-1$) 317,2.

3 pavyzdys



4-(-Dimetilamino-2-fenil-akrilolil)-1H-pirol-2-karboksirūgšties benzilamidas (3): | 2 junginio (1 ekvivalentas) tirpalą THF kambario temperatūroje pridedama $(\text{Me}_2\text{N})_2\text{CHO}$ $t\text{-Bu}$ (3 ekvivalentai). Po 24 val tirpiklis nugarinamas ir nevalytas produktas 3 toliau naudojamas negryninus. ^1H BMR (CDCl_3) δ 4,4 (s, 2H), 4,8 (s, NH), 6,8-7,4 (m, 13H).

4 pavyzdys

4-(fenil-1H-pirazol-3-il)-1H-pirol-2-karboksirūgšties benzilamidas (II-5): Į 3 junginio (1 ekvivalentas) tirpalą etanolyje kambario temperatūroje pridedama hidrazinhidrato (3 ekvivalentai) ir susidaręs mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu. Po 12 val. tirpiklis nugarinamas, o nevalytas produktas gryninamas preparatyvinės HPLC pagalba (atvirkščios fazės, 10→90% MeCN vandenyje; 15 min.) ir gauna norimą junginį II-5. LC/MS (M+1) 343,3, (M-1) 341,2.

5 pavyzdys

Pagal metodikas, aprašytas aukščiau 1-4 pavyzdžiuose ir iliustruojamas I schema, mes pagaminome kitus II formulės junginius. Šių junginių charakteristikos pateiktos toliau 3 lentelėje ir apima LC/MS, HPLC ir ¹H BMR duomenis.

Tiems junginiams, kur HPLC metodika pažymėta "A", buvo naudota tokia metodika: vandens:MeCN gradientas su 0,1 % TFA (95:5 → 0:100) leidžiamas 22 minutes 1 ml/min greičiu ir esant 214 nm. Tiems junginiams, kur HPLC metodika pažymėta "B", buvo naudojama tokia metodika: vandens:MeCN gradientas su 0,1 % TFA (90:0 → 0:100) leidžiamas 8 min. 1 ml/min greičiu ir esant 214 nm. Tiek metodikoje A, tiek B naudojama YMC ODS-AQ 55 12A kolonėlė, išmatavimai 3,0 x 150 mm. Terminas "T_{ret} (min)" reiškia užlaikymo laiką minutėmis, susietą su junginiu naudojant nurodytą HPLC metodiką.

LT 4981 B

Kur buvo naudoti, ^1H BMR duomenys taip pat pateikiami 3 lentelėje, kur pažymėjimas "Y" reiškia, kad ^1H BMR duomenys buvo gauti ir sutampa su junginio struktūra. Junginių numeracija atitinka naudotą 1 lentelėje.

3 lentelė. Parinktų junginių charakteristikos

Junginys Nr.	M+1	M-1	HPLC metodas	T _{ret} (min)	BMR
II-41	407.4	405.4	A	8.6	Y
II-42	560.2	558.1	A	9.5	-
II-43	-	-	A	10.5	-
II-44	530.3	528.2	A	6.3	-
II-45	-	-	A	9.8	-
II-46	-	-	A	10.6	-
II-50	377.4	-	A	10.1	Y
II-52	530.2	528.2	A	10.3	-
II-53	378.4	376.3	A	7.4	Y
II-56	490.2	488.1	A	10.8	-
II-58	-	-	A	10.46	-
II-59	-	-	A	9.1	-
II-63	361.4	359.3	A	9.5	Y
II-65	-	-	A	10.0	-
II-67	378.4	376.3	A	7.4	Y
II-72	451.5	449.1	A	10.15	Y
II-80	374.4	372.3	A	6.6	-
II-83	435.3	433.4	A	10.3	-
II-85	-	-	A	10.6	-
II-86	-	-	A	9.3	-
II-88	380.4	378.3	A	6.9	-
II-89	-	-	A	10.5	-
II-91	-	-	A	9.6	-
II-92	377.4	375.3	A	10.2	Y
II-94	-	-	A	9.0	-
II-97	342.1	-	B	3.8	Y
II-98	380.4	378.3	A	6.7	-
II-102	-	-	A	10.3	-
II-103	-	-	A	10.6	-
II-105	-	-	A	9.3	-
II-109	-	-	A	7.9	-
II-110	-	-	A	10.3	-
II-111	361.4	359.3	A	9.4	Y
II-113	-	-	A	10.6	-

LT 4981 B

II-116	380.2	378.4	A	6.9	-
II-117	373.4	-	A	9.0	Y
II-119	362.4	371.4	A	6.5	-
II-120	373.4	371.4	A	8.2	-
II-122	-	-	A	10.8	-
II-123	-	-	A	11.4	-
II-126	-	-	A	10.2	-
II-128	-	-	A	10.9	-
II-130	-	-	A	7.4	-
II-133	-	-	A	9.5	-
II-134	306.1	-	B	3.5	Y
II-135	353.4	351.4	A	7.7	-
II-137	313.3	311.2	A	6.4	Y
II-141	380.4	378.3	A	6.7	-
II-143	280.1	-	B	3.3	Y
II-144	336.4	-	B	3.5	-
II-145	373.4	-	B	2.8	-
II-146	-	-	A	10.5	-
II-147	362.4	-	B	3.5	-
II-148	327.3	325.2	A	9.2	Y
II-149	332.4	-	B	3.5	-
II-150	322.4	-	B	3.2	-
II-151	316.2	314.2	A	10.3	Y
II-152	-	-	A	6.6	-
II-153	323.4	-	B	2.3	-
II-154	343.3	-	B	2.8	-
II-158	294.3	-	B	3.4	-
II-159	335.4	-	B	2.7	-
II-161	389.3	387.2	A	8.9	-
II-162	300.3	298.2	A	9.5	Y
II-163	366.5	364.4	B	6.0	-
II-164	297.3	-	A	5.1	Y
II-165	322.3	325.2	A	9.7	Y
II-167	316.2	314.2	A	10.0	Y
II-168	312.3	310.2	A	8.6	Y
II-169	281.1	-	B	3.9	Y
II-170	312.3	310.2	A	9.1	Y
II-171	300.3	298.2	A	9.4	Y
II-172	297.3	295.7	A	5.5	Y
II-174	449.3	447.2	A	12.5	Y
II-175	477.3	475.3	A	14.0	Y
II-176	374.4	372.4	A	6.3	-
II-178	362.4	360.0	A	6.6	-
II-179	374.4	372.4	A	6.3	-

LT 4981 B

II-180	404.4	402.4	A	6.4	-
II-181	380.2	378.3	A	6.7	-
II-182	355.4	353.4	A	7.7	-
II-183	367.4	365.4	A	7.4	-
II-184	355.4	353.4	A	7.9	-
II-185	367.4	365.3	A	7.5	-
II-186	397.4	395.4	A	7.1	-
II-187	373.4	371.4	A	8.0	-
II-188	373.4	371.4	A	7.9	-
II-189	382.4	380.4	A	6.9	-
II-190	394.4	392.4	A	6.7	-
II-191	382.4	380.4	A	7.0	-
II-192	394.5	392.4	A	6.7	-
II-193	424.4	422.4	A	6.4	-
II-194	400.4	398.4	A	7.3	-
II-195	400.4	398.4	A	7.1	-
II-196	400.4	398.4	A	7.2	-
II-197	341.3	339.2	A	7.5	-
II-198	353.4	351.4	A	7.1	-
II-199	341.3	339.2	A	7.6	-
II-200	383.4	381.4	A	6.9	-
II-201	359.4	357.4	A	8.0	-
II-202	359.4	357.4	A	7.8	-
II-203	359.4	357.4	A	7.7	-
II-204	354.4	352.4	A	6.2	-
II-205	366.4	364.4	A	5.9	-
II-206	354.4	352.4	A	5.6	-
II-207	396.4	394.4	A	5.9	-
II-208	372.4	370.4	A	6.7	-
II-209	372.4	370.4	A	6.5	-
II-210	372.4	370.4	A	6.4	-
II-237	-	-	A	9.8	-
II-238	-	-	A	11.6	-
II-239	-	-	A	11.3	-
II-240	-	-	A	7.5	-
II-241	-	-	A	12.0	-
II-242	-	-	A	11.7	-
II-243	-	-	A	11.6	-
II-244	389.4	387.3	A	10.2	-
II-245	-	-	A	10.6	-
II-246	365.4	363.4	A	7.5	-
II-247	-	-	A	7.2	-
II-248	-	-	A	8.0	-
II-249	-	-	A	7.7	-

II-267	-	-	A	10.7	-
II-268	-	-	A	10.0	-
II-269	-	-	A	12.2	-
II-270	-	-	A	12.3	-
II-271	-	-	A	9.3	-
II-272	-	-	A	12.7	-
II-273	-	-	A	12.7	-
II-274	-	-	A	3.8	-
II-275	-	-	A	10.3	-
II-276	-	-	A	8.4	-
II-277	-	-	A	10.6	-
II-278	-	-	A	12.8	-
II-279	-	-	A	11.4	-
II-280	-	-	A	7.9	-
II-281	-	-	A	11.5	-
II-282	-	-	A	8.6	-
II-283	-	-	A	8.4	-
II-284	-	-	A	12.2	-
II-290	-	-	A	11.4	-
II-291	-	-	A	9.7	-
II-292	-	-	A	9.1	-
II-293	481.3	479.3	A	8.3	-
II-294	455.4	453.3	A	6.9	-
II-295	-	-	A	7.5	-
II-296	-	-	A	8.9	-
II-298	353.4	-	B	2.8	-
II-299	421.3	423.2	A	10.1	-

6 pavyzdys

ERK inhibavimo tyrimas: Junginiai tiriami ERK2 inhibavimo požiūriu naudojant prijungto fermento metodiką (Fox *et al.*, (1998) *Protein Sci.* 7, 2249). Pagal šią metodiką aktyvuoto ERK2 pastovi koncentracija (10 nM) inkubuojama su įvairiomis junginio koncentracijomis DMSO (2,5 %) 10 min. 30 °C temperatūroje 0,1 M HEPES buferyje, pH 7,5, turinčiame 10 mM MgCl₂, 2,5 mM fosfoenolpiruvato, 200 μM NADH, 150 μg/ml piruvatkinazės, 50 μg/ml laktatdehidrogenazės ir 200 μM erktido peptido. Reakcija paleidžiama pridėdant 65 μM ATP. Stebimas sugerties ties 340 nm mažėjimas. Iš greičio priklausomybės nuo inhibitoriaus koncentracijos apskaičiuojamas IC₅₀.

4 lentelėje parodytas parinktų šio išradimo junginių aktyvumas ERK2 inhibavimo tyrimuose. Junginių numeracija atitinka naudotą 1 lentelėje. Junginių aktyvumas žymimas "A", jei K_i dydis yra mažiau 1 mikromolio; aktyvumas žymimas "B", jei K_i dydis yra tarp 1 ir 5 mikromolių ir aktyvumas žymimas "B", jei K_i dydis yra didesnis nei 5 mikromoliai.

4 lentelė. Parinktų junginių inhibicinis aktyvumas ERK2 atžvilgiu

Nr.	Aktyvumas	Nr.	Aktyvumas	Nr.	Aktyvumas
II-1	A	II-2	C	II-3	A
II-4	A	II-5	A	II-6	A
II-7	C	II-8	C	II-9	C
II-10	C	II-11	C	II-12	C
II-13	A	II-14	C	II-16	C
II-17	C	II-18	A	II-19	A
II-20	A	II-21	C	II-22	A
II-23	A	II-24	A	II-25	C
II-26	A	II-27	A	II-28	A
II-29	C	II-30	A	II-31	C
II-39	A	II-40	A	II-41	A
II-42	A	II-43	A	II-44	A
II-45	A	II-46	A	II-47	A
II-48	A	II-49	A	II-50	A
II-51	A	II-52	A	II-53	A
II-54	A	II-55	A	II-56	A
II-57	A	II-58	A	II-59	A
II-60	A	II-61	A	II-62	A
II-63	A	II-64	A	II-65	A
II-66	A	II-67	A	II-68	A
II-69	A	II-70	A	II-71	A
II-72	A	II-73	A	II-74	A
II-75	A	II-76	A	II-77	A
II-78	A	II-79	A	II-80	A
II-81	A	II-82	A	II-83	A
II-84	A	II-85	A	II-86	A
II-87	A	II-88	A	II-89	A
II-90	A	II-91	A	II-92	A
II-93	A	II-94	A	II-95	A
II-96	A	II-97	A	II-98	A
II-99	A	II-100	A	II-101	A
II-102	A	II-103	A	II-104	A

II-105	A	II-106	A	II-107	A
II-108	A	II-109	A	II-110	A
II-111	A	II-112	A	II-113	A
II-114	A	II-115	A	II-116	B
II-117	B	II-118	B	II-119	B
II-120	B	II-121	B	II-122	B
II-123	B	II-124	B	II-125	B
II-126	B	II-127	B	II-128	B
II-129	B	II-130	B	II-131	B
II-132	B	II-133	B	II-134	B
II-135	B	II-136	B	II-137	B
II-138	B	II-139	B	II-140	B
II-141	B	II-142	B	II-143	B
II-144	B	II-145	B	II-146	B
II-147	B	II-148	B	II-149	B
II-150	B	II-151	B	II-152	B
II-153	B	II-154	B	II-155	B
II-156	B	II-157	B	II-158	B
II-159	B	II-160	B	II-161	C
II-162	C	II-163	C	II-164	C
II-165	C	II-166	C	II-167	C
II-168	C	II-169	C	II-170	C
II-171	C	II-172	C	II-285	B
II-286	C	II-287	C	II-288	B
II-289	C	II-290	B	II-291	C
II-292	C	II-293	C	II-294	C
II-295	C	II-296	C	II-297	C
II-298	C	II-299	C		

7 pavyzdys

ERK inhibavimo tyrimas ląstelių proliferacijos pagalba: Junginiai buvo tiriami ERK inhibavimo požiūriu, naudojant ląstelių proliferacijos duomenis. Šiuose tyrimuose pagaminta pilna terpė į RPMI 1640 terpę (JRH Biosciences) pridedant 10 % fetalinio veršelių serumo ir penicilino/streptomicino tirpalo. Storosios žarnos vėžio ląstelių (ląstelių linija HT-29) pridedama į kiekvieną iš 84 duobučių 96 duobučių plokštelėje tankiu 10000 ląstelių/duobutei/150 µl. Inkubuojama 37 °C temperatūroje 2 val, kad ląstelės prikibtų prie plokštelės. Paruošimas tiriamo junginio tirpalas pilnoje terpėje serijinio praskiedimo būdu,

kad būtų tokios koncentracijos: 20 μM , 6,7 μM , 2,2 μM , 0,74 μM , 0,25 μM , ir 0,08 μM . Į kiekvieną iš 72 ląstelių turinčią duobutę pridedama 50 μl tiriamo junginio tirpalo. Į kitas 12 ląstelių turinčias duobutes pridedama tik 200 μl pilnos terpės, kad sudaryti kontrolinę grupę maksimalios proliferacijos matavimams. Į likusias tuščias 12 duobučių pridedama pilnos terpės, kad būtų nešiklio kontrolės grupė, siekiant išmatuoti foną. Plokštelės inkubuojamos 37 $^{\circ}\text{C}$ temperatūroje 3 dienas. Šviežiai pagamintas ^3H -timidino tirpalas (1 mCi/ml, New England Nuclear, Bostons, MA) praskiedžiamas iki 20 $\mu\text{Ci/ml}$ RPMI terpe, po to 20 μl šio tirpalo įdedama į kiekvieną duobutę. Plokštelės dar inkubuojamos 37 $^{\circ}\text{C}$ temperatūroje 8 val., po to skysčių scintiliacijos skaitiklyje matuojamas ^3H -timidino sugėrimas.

Šio išradimo junginiai, inhibuojantys ERK storosios žarnos vėžio ląstelių proliferacijos tyrimuose su IC_{50} , mažesne nei 10 μM , yra šie: II-43, II-48 ir II-45.

8 pavyzdys

JAK inhibavimo tyrimas: JAK inhibavimas šio išradimo junginiais gali būti tiriamas naudojant metodiką, aprašytą G.R.Brown *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2000, vol. 10, p. 575-579. Maxisorb plokštelės pirmiausia 4 $^{\circ}\text{C}$ temperatūroje padengiamos Poly (Glu, Ala, Tyr) 6:3:1, tada praplaunamos natrio chlorido 0,5 % tirpalu fosfatiniame buferyje ir pridedama 2 μM ATP, 5 mM MgCl_2 ir junginio tirpalas DMSO. Reakcija paleidžiama JAK fermentu, ir plokštelės inkubuojamos 30 $^{\circ}\text{C}$ temperatūroje 60 minučių. Po to plokštelės praplaunamos PBST, pridedama 100 μl su HRP konjuguoto antikūno, ir plokštelė inkubuojama 30 $^{\circ}\text{C}$ temperatūroje 90 minučių. Plokštelė vėl praplaunama PBST, pridedama 100 μl TMB tirpalo, po to plokštelės dar inkubuojamos 30 $^{\circ}\text{C}$ temperatūroje 30 minučių. Reakcijos sustabdymui pridedama sulfato rūgšties (100 μl 1M konc.) ir plokštelės optinis tankis matuojamas ties 450 nm, siekiant nustatyti IC_{50} dydį.

9 pavyzdys

JNK inhibavimo tyrimas: Siekiant įvertinti junginių sugebėjimą inhibuoti JNK, jie buvo tiriami naudojant spektrofotometrinį prijungto fermento metodą. Pagal šią metodiką aktyvuoto JNK pastovi koncentracija (10 nM) inkubuojama su įvairiomis junginio koncentracijomis DMSO šviežiame 0,1 M HEPES buferyje, pH 7,5, turinčiame 10 mM MgCl₂, 2,5 mM fosfoenolpiruvato, 200 μM NADH, 150 μg/ml piruvatkinazės, 50 μg/ml laktatdehidrogenazės ir 200 μM EGF receptoriaus peptido (turinčio seką KRELVEPLTPSGEAPNQALLR). Susidaręs mišinys inkubuojamas 30 °C temperatūroje 10 minučių, po to reakcija paleidžiama pridedant 10 μM ATP. Stebimas sugerties ties 340 nm mažėjimas priklausomai nuo laiko ir gauti duomenys apdoroti pagal konkurencinio inhibavimo modelį, nustatant K_i.

5 lentelėje parodyti šio išradimo junginių aktyvumo JNK inhibavimo tyrimuose duomenys.

Junginių numeracija atitinka naudotą 1 lentelėje. Junginių aktyvumas žymimas "A", jei K_i dydis yra mažiau 1 mikromolio; aktyvumas žymimas "B", jei K_i dydis yra tarp 1 ir 5 mikromolių ir aktyvumas žymimas "B", jei K_i dydis yra didesnis nei 5 mikromoliai.

5 lentelė. Parinktų junginių inhibicinis aktyvumas JNK atžvilgiu

Nr.	Aktyvumas	Nr.	Aktyvumas
II-39	B	II-48	A
II-40	A	II-51	B
II-43	A	II-55	A
II-46	A	II-104	B
II-47	B	II-112	C

10 pavyzdys

Aurora inhibavimo tyrimas: Siekiant įvertinti junginių sugebėjimą inhibuoti Aurora, jie buvo tiriami naudojant standartinį prijungto fermento metodą. Pagal šią metodiką į šviežią 0,1 M HEPES buferį, pH 7,5, turintį 10 mM

MgCl₂, 2,5 mM fosfoenolpiruvato, 300 µM NADH, 30 µg/ml piruvatkinazės, 10 µg/ml laktatdehidrogenazės, 40 µM ATP ir 800 µM peptido (turinčio seką LRRASLG, American Peptide, Sunnyvale, CA) pridedama 30 µM junginio tirpalas DMSO. Susidaręs mišinys inkubuojamas 30 °C temperatūroje 10 minučių, po to reakcija paleidžiama pridedant 10 µl 70 nM Aurora tirpalo 1 mM DTT. Reakcijos greitis gaunamas iš sugerties ties 340 nm per 5 minutes nuskaitymų, naudojant Bio Rad Ultramark plokštelių nuskaitymo prietaisą (Hercules, CA). IC₅₀ dydis nustatytas iš greičio priklausomybės nuo inhibitoriaus koncentracijos.

6 lentelėje parodyti šio išradimo junginių aktyvumo Aurora2 inhibavimo tyrimuose duomenys. Junginių numeracija atitinka naudotą 1 lentelėje. Junginių aktyvumas žymimas "A", jei IC₅₀ dydis yra mažiau 5 mikromolių; aktyvumas žymimas "B", jei IC₅₀ dydis yra tarp 5 ir 10 mikromolių ir aktyvumas žymimas "C", jei IC₅₀ dydis yra didesnis nei 10 mikromolių.

6 lentelė. Parinktų junginių inhibicinis aktyvumas Aurora2 atžvilgiu

Nr.	Aktyvumas	Nr.	Aktyvumas	Nr.	Aktyvumas
II-48	A	II-89	A	II-211	B
II-51	B	II-93	A	II-212	B
II-54	B	II-98	B	II-213	B
II-57	A	II-99	A	II-214	B
II-61	A	II-101	A	II-215	B
II-64	A	II-103	B	II-216	B
II-66	B	II-106	B	II-218	B
II-70	B	II-108	B	II-228	A
II-72	B	II-112	A	II-252	B
II-76	A	II-113	A	II-254	A
II-77	A	II-114	A	II-255	B
II-80	C	II-115	A	II-258	C
II-81	A	II-141	A	II-259	B
II-82	A	II-142	A	II-260	C
II-85	B	II-181	B	II-262	B
II-88	B	II-188	C	II-266	B

11 pavyzdys

GSK-3 inhibavimo tyrimas: Siekiant įvertinti junginių sugebėjimą inhibuoti glikogeno sintazės kinazę 3 (GSK-3), jie buvo tiriami naudojant standartinį prijungto fermento metodą (Fox *et al.*, (1998) *Protein Sci* 7, 2249). Pagal šią metodiką į šviežią 0,1 M HEPES buferį, pH 7,5, turintį 10 mM MgCl₂, 25 mM NaCl, 2,5 mM fosfoenolpiruvato, 300 μM NADH, 1 mM DTT, 30 μg/ml piruvatkinazės, 10 μg/ml laktatdehidrogenazės, 300 μM peptido (turinčio seką HSSPHQp-SEDEEE, American Peptide, Sunnyvale, CA) ir 60 nM GSK-3 pridedamas 30 μM tiriamo junginio tirpalas DMSO. Susidaręs mišinys inkubuojamas 30 °C temperatūroje 5 minutes, po to reakcija paleidžiama pridedant 10 μM ATP. Reakcijos greitis gaunamas iš sugerties ties 340 nm per 5 minutes nuskaitymų, naudojant Molecular Devices plokštelių nuskaitymo prietaisą (Sunnyvale, CA). IC₅₀ dydis nustatytas iš greičio priklausomybės nuo inhibitoriaus koncentracijos.

7 lentelėje parodyti šio išradimo junginių aktyvumo GSK-3 inhibavimo tyrimuose duomenys. Junginių numeracija atitinka naudotą 1 lentelėje. Junginių aktyvumas žymimas "A", jei IC₅₀ dydis yra mažiau 10 mikromolių; aktyvumas žymimas "B", jei IC₅₀ dydis yra tarp 10 ir 20 mikromolių ir aktyvumas žymimas "C", jei IC₅₀ dydis yra didesnis nei 20 mikromolių.

7 lentelė. Parinktų junginių inhibicinis aktyvumas GSK-3 atžvilgiu

Nr.	Aktyvumas	Nr.	Aktyvumas	Nr.	Aktyvumas
II-89	C	II-115	C	II-263	A
II-93	C	II-127	B	II-271	A
II-94	C	II-199	C	II-278	A
II-99	A	II-214	C	-	-
II-108	B	II-227	B	-	-

12 pavyzdys

KDR inhibavimo tyrimas: Siekiant įvertinti junginių sugebėjimą inhibuoti glikogeno sintazės kinazę 3 (GSK-3), jie buvo tiriami naudojant standartinį

prijungto fermento metodą (Fox *et al.*, (1998) *Protein Sci* 7, 2249). Bandymai atliekami mišinyje iš 200 mM HEPES 7,5; 10 mM MgCl₂, 25 mM NaCl, 1 mM DTT ir 1, 5 % DMSO. Galutinė substrato koncentracija bandyme buvo 300 μM ATP (Sigma Chemicals) ir 10 μM poly E4Y (Sigma). Tyrimai atlikti 37 °C temperatūroje ir su 30 nM KDR. Prijungto fermento sistemoje galutinės koncentracijos buvo 2,5 mM fosfoenolpiruvato, 200 μM NADH, 30 μg/ml piruvat kinazės ir 10 μg/ml laktatdehidrogenazės.

Pagamintas šviežias tyrimo buferis, turintis visus aukščiau išvardintus reagentus, išskyrus ATP ir tiriamą junginį. Į 96 duobučių plokštelę įvedama 177 μl šviežio tirpalo, po to pridedama 3 μl 2 mM DMSO su tiriamu junginiu (galutinė junginio koncentracija 30 μM). Plokštelė inkubuojama 37 °C temperatūroje 10 minučių, ir reakcija pradedama pridedant 20 μl ATP (galutinė koncentracija 300 μM). Reakcijos greičiai apskaičiuoti iš duomenų nuskaitant per 5 min., 37 °C temperatūroje, Molecular Devices plokštelių nuskaitymo prietaiso (Sunnyvale, CA) pagalba. Junginiai, demonstruojantys didesnę nei 50 % inhibiciją standartinių duobučių, kuriose yra tyrimo mišinys ir DMSO be tiriamo junginio, atžvilgiu, titruojami IC₅₀ nustatymui.

Šio išradimo parinkti junginiai, inhibuojantys KDR 2μM koncentracija daugiau nei 40 %, yra šie: II-43, II-48, II-304 ir II-305.

13 pavyzdys

AKT inhibavimo tyrimas: Siekiant įvertinti junginių sugebėjimą inhibuoti AKT, jie buvo tiriami naudojant standartinį prijungto fermento metodą (Fox *et al.*, (1998) *Protein Sci* 7, 2249). Bandymai atliekami mišinyje iš 100 mM HEPES 7,5; 10 mM MgCl₂, 25 mM NaCl, 1 mM DTT ir 1, 5 % DMSO. Galutinė substrato koncentracija bandyme buvo 170 μM ATP (Sigma Chemicals) ir 200 μM peptido (RPRAATF, American Peptide, Sunnyvale, CA). Tyrimai atlikti 30 °C temperatūroje ir su 45 nM AKT. Prijungto fermento sistemoje galutinės koncentracijos buvo 2,5 mM fosfoenolpiruvato, 300 μM NADH, 30 μg/ml piruvat kinazės ir 10 μg/ml laktatdehidrogenazės.

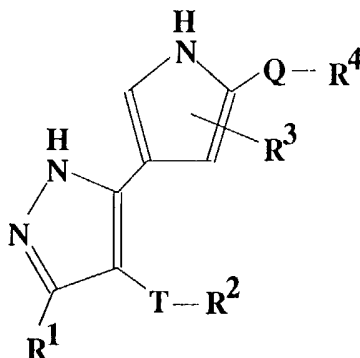
Pagamintas šviežias tyrimo buferis, turintis visus aukščiau išvardintus reagentus, išskyrus AKT, DTT ir tiriamą junginį. Į 384 duobučių plokštelę įvedama 56 μ l šviežio tirpalo, po to pridedama 1 μ l 2 mM DMSO su tiriamu junginiu (galutinė junginio koncentracija 30 μ M). Plokštelė inkubuojama 30 °C temperatūroje 10 minučių, ir reakcija pradedama pridedant 10 μ l fermento (galutinė koncentracija 45 nM). Reakcijos greičiai apskaičiuoti iš duomenų nuskaitymą per 5 min., 30 °C temperatūroje, BioRad Ultramark plokštelių nuskaitymo prietaiso (Hercules, CA) pagalba. Junginiai, demonstruojantys didesnę nei 50 % inhibiciją standartinių duobučių, kuriose yra tyrimo mišinys ir DMSO be tiriamo junginio, atžvilgiu, titruojami IC_{50} nustatymui.

Šio išradimo parinkti junginiai, inhibuojantys AKT yra: II-89, II-94 ir II-305.

Nors mes aprašėme keletą šio išradimo įgyvendinimų, akivaizdu, kad pagrindiniai pavyzdžiai gali būti pritaikyti kitiems įgyvendinimams, naudojantiems šio išradimo junginius ir metodus. Todėl suprantama, kad šio išradimo apimtį apibrėš labiau pridedama apibrėžtis, nei specifiniai įgyvendinimai, pateikti pavyzdžių pavidale.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginys, turintis formulę I:



I,

kurioje:

R^1 yra parinktas iš R, halogeno, $N(R^8)_2$, OR, NRCOR, $NRCON(R^8)_2$, $CON(R^8)_2$, SO_2R , $NRSO_2R$ arba $SO_2N(R^8)_2$;

T yra parinktas iš valentingumo ryšio arba tiltelio grupės;

kiekvienas R, nepriklausomai, yra parinktas iš vandenilio arba pasirinktinai pakeistos alifatinės grupės, turinčios iki šešių anglies atomų;

R^2 yra parinktas iš vandenilio, CN, halogeno, arilo, arilalkilo, heteroarilo, heterociklilo, pasirinktinai pakeistos aciklinės alifatinės grandinės grupės, turinčios iki šešių anglies atomų, arba pasirinktinai pakeistos ciklinės alifatinės grupės, turinčios nuo keturių iki dešimties anglies atomų;

R^3 yra parinktas iš R, OH, OR, $N(R^8)_2$, halogeno arba CN;

Q yra valentingumo ryšys, J arba pasirinktinai pakeista C_{1-6} alkilideno grandinė, kurioje iki dviejų negretimų alkilideno grandinės anglies atomų yra kiekvienas pasirinktinai ir nepriklausomai pakeisti J;

J yra parinktas iš $-C(=O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)C(O)-$, $NRCONR^8-$, $-N(R)N(R^8)-$, $-C(=O)NR^8-$, $-NRC(=O)-$, $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-N(R)O-$, $-ON(R^8)-$, $-OC(=O)N(R^8)-$, $-N(R)COO-$, $-SO_2N(R^8)-$, $-N(R)SO_2-$, arba $-N(R^8)-$;

R^4 yra parinktas iš $-R^8$, $-R^5$, $-NH_2$, $-NHR^5$, $-N(R^5)_2$ arba $-NR^5(CH_2)_yN(R^5)_2$;

kiekvienas R^5 , nepriklausomai, yra parinktas iš R^6 , R^7 , $-(CH_2)_yCH(R^6)(R^7)$, $-(CH_2)_yR^6$, $-(CH_2)_yCH(R^6)_2$, $-(CH_2)_yCH(R^7)_2$ arba $-(CH_2)_yR^7$;

y yra 0-6;

kiekvienas R^6 yra pasirinktinai pakeista grupė, parinkta iš alifatinės, arilo, arilalkilo, arilalkoksi, heteroarilo, heteroarilalkilo, heteroarilalkoksi, heterociklilo, heterociklilalkilo arba heterociklilalkoksi grupės;

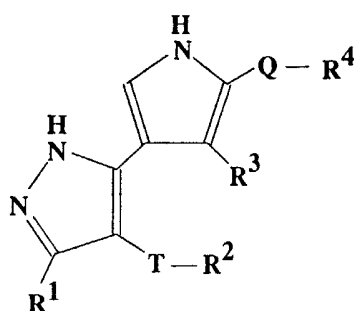
kiekvienas R^7 , nepriklausomai, yra parinktas iš pasirinktinai pakeistos alifatinės, hidroksialkilo, alkoksialkilo, ariloksialkilo arba alkoksikarbonilo grupės;

kiekvienas R^8 yra nepriklausomai parinktas iš R, arba du R^8 prie to paties azoto atomo kartu su tuo azotu sudaro pasirinktinai nuo 4 iki 8 narių, sotų arba neprisotintą heterociklinį žiedą, turintį nuo vieno iki trijų heteroatomų;

ir kiekvienas galintis būti pakeistas žiedo azotas yra pasirinktinai pakeistas R, NR^2 , COR, $CO_2(C_1-C_6)$ pasirinktinai pakeistas alkilas), $SO_2(C_1-C_6)$ pasirinktinai pakeistas alkilas), $CONR^2$ ir SO_2NR^2 ; su sąlyga, kad OR^4 yra kitoks nei $CON(CH_3)_2$, kai R^1 ir R^3 kiekvienas yra vandenilis ir kai TR^2 yra nepakeistas fenilo žiedas, prijungtas prie pirazolo žiedo 4-oje padėtyje;

arba jo farmaciškai priimtinas darinys arba provaistas.

2. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad turi formulę II



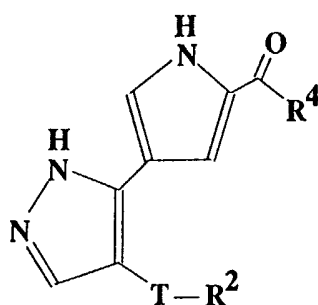
II,

arba jo farmaciškai priimtinas darinys arba provaistas.

3. Junginys pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pasižymi viena ar daugiau iš šių savybių: (a) Q yra $-CO-$, $-CO_2-$ arba $-CONH-$; (b) T yra

valentingumo ryšys; (c) R^1 yra vandenilis arba NHR ; (d) R^2 yra pasirinktinai pakeistas arilo žiedas, (c) R^3 yra vandenilis; (e) R^4 yra parinktas iš R^5 , $-NHR^5$, $-N(R^5)_2$, $-NR^5R^6$, $-NHCHR^5R^6$ arba $-NHCH_2R^5$; arba (f) R^5 yra pasirinktinai pakeista grupė, parinkta iš arilo, arilalkilo, heteroarilo, heteroarilalkilo, heterociklilo, heterociklilalkilo grupių, $(CH_2)_yR^6$, $(CH_2)_yR^7$ arba $(CH_2)_yCH(R^6)(R^7)$.

4. Junginys pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad turi formulę



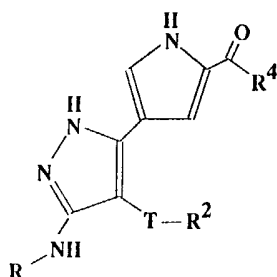
II-A

arba jo farmaciškai priimtinas darinys arba provaistas.

5. Junginys pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pasižymi šiomis savybėmis: (a) T yra valentingumo ryšys; (b) R^2 yra pasirinktinai pakeistas arilo žiedas; (c) R^4 yra parinktas iš R^5 , $-NHR^5$, $-N(R^5)_2$, $-NR^5R^6$, $-NHCHR^5R^6$ arba $-NHCH_2R^5$; ir (d) R^5 yra pasirinktinai pakeista grupė, parinkta iš arilo, arilalkilo, heteroarilo, heteroarilalkilo, heterociklilo, heterociklilalkilo grupės, $(CH_2)_yR^6$, $(CH_2)_yR^7$ arba $(CH_2)_yCH(R^6)(R^7)$.

6. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis yra parinktas iš junginių, turinčių II formulės struktūrą, kur R^1 ir R^3 kiekvienas yra H, išvardintų 1 lentelėje, kai 1 lentelė yra šio apibrėžties punkto dalis, ir yra ne junginys Nr.1:

7. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad turi formulę



II-B

arba jo farmaciškai priimtinas darinys arba provaistas.

8. Junginys pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pasižymi šiomis savybėmis: (a) T yra valentingumo ryšys; (b) R^2 yra pasirinktinai pakeistas arilo žiedas; (c) R^4 yra parinktas iš R^5 , $-NHR^5$, $-N(R^5)_2$, $-NR^5R^6$, $-NHCHR^5R^6$ arba $-NHCH_2R^5$; arba (d) R^5 yra pasirinktinai pakeista grupė, parinkta iš arilo, arilalkilo, heteroarilo, heteroarilalkilo, heterociklilo, heterociklilalkilo grupės, $(CH_2)_yR^6$, $(CH_2)_yR^7$ arba $(CH_2)_yCH(R^6)(R^7)$.

9. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis yra parinktas iš junginių, turinčių II-B formulės struktūrą, kurioje R^3 yra H, išvardintų 2 lentelėje, kai 2 lentelė yra šio apibrėžties punkto dalis.

10. Kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad turi savo sudėtyje junginio pagal bet kurį iš 1-9 punktų kiekį, pakankamą nustatamai inhibuoti baltymų kinazės aktyvumą, kai minėta baltymų kinazė yra parinkta iš vienos ar daugiau ERK, JAK, JNK, Aurora, GSK, KDR, AKT arba giminingų kinazių, ir farmaciškai priimtina nešiklį.

11. Kompozicija pagal 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad minėtas junginys yra farmaciškai priimtinoje vaisto formoje, skirtoje įvedimui pacientui.

12. Kompozicija pagal 10 arba 11 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad dar turi savo sudėtyje terapinį agentą, arba daugybinės dozės su minėtu junginiu pavidale, arba kaip atskirą dozę.

13. Baltymų kinazės aktyvumo inhibavimo biologiniame pavyzdyje būdas, kur minėta baltymų kinazė yra parinkta iš ERK, JAK, JNK, Aurora, GSK, KDR, AKT arba giminingų kinazių, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad susideda iš minėto pavyzdžio kontaktavimo su junginiu pagal bet kurį iš 1-9 punktų.

14. Kompozicijos pagal bet kurį iš 10, 11 arba 12 punktų panaudojimas gamyboje medikamento, skirto su baltymų kinaze susijusios paciento ligos būklės gydymui, kur minėta baltymų kinazė yra parinkta iš vienos ar daugiau ERK, JAK, JNK, Aurora, KDR, AKT arba giminingos kinazės.

15. Kompozicijos pagal bet kurį iš 10, 11 arba 12 punktų panaudojimas gamyboje medikamento, skirto paciento ligos gydymui, kur minėta liga yra parinkta iš ligų, apimančių vėžį, insultą, diabetą, hepatomegaliją, širdies ir kraujagyslių ligas, Alchaimerio ligą, mukoviscidozę, virusinius susirgimus, autoimuninius susirgimus, aterosklerozę, restenozę, psoriazę, alerginius susirgimus, uždegimą, neurologinius sutrikimus, su hormonais susijusius susirgimus, būkles, susijusias su organų persodinimu, imunodeficito sutrikimus, destruktinius kaulų susirgimus, proliferacinius susirgimus, infekcinius susirgimus, susirgimus, susijusius su ląstelių žuvimu, trombino indukuotą trombocitų agregaciją, chroninę mielogeninę leukemiją (CML), kepenų susirgimus, patologines imunines būkles, apimančias T ląstelių aktyvavimą arba CNS sutrikimus.

16. Panaudojimas pagal 15 punktą, kuriame liga yra vėžys.

17. Panaudojimas pagal 16 punktą, kuriame liga yra vėžys, parinktas iš krūties, kiaušidžių, gimdos, prostatos, sėklidžių, lytinių organų ir šlapimo takų ,

stemplės, gerklų vėžio, glioblastomos, neuroblastomos, skrandžio, odos vėžio, keratoakantomos, plaučių, epidermoidinės karcinomos, didžialąstelinės karcinomos, smulkialąstelinės karcinomos, plaučių adenokarcinomos, kaulų vėžio, storosios žarnos vėžio, adenomos, kasos vėžio, adenokarcinomos, skydliaukės, folikulinės karcinomos, nediferencijuotos karcinomos, spenelio karcinomos, seminomos, melanomos, sarkomos, šlapimo pūslės karcinomos, kepenų ir tulžies lataų karcinomos, inkstų karcinomos, mieloidinių sutrikimų, limfoidinių sutrikimų, Hodžkinso ligos, plaukuotųjų ląstelių, burnos ertmės ir ryklės, lūpų, liežuvio, burnos, ryklės, plonųjų žarnų, storosios žarnos ir išeinamosios angos, storųjų žarnų, išeinamosios angos, smegenų ir centrinės nervų sistemos vėžio arba leukemijos.

18. Panaudojimas pagal 15 punktą, kuriame liga yra širdies ir kraujagyslių liga.

19. Panaudojimas pagal 18 punktą, kuriame liga yra širdies ir kraujagyslių liga, parinkta iš restenozės, kardiomegalijos, aterosklerozės, miokardo infarkto arba hipereminės širdies ydos.

20. Kompozicija implantuojamam įtaisui padengti, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad susideda iš junginio pagal 1 punktą ir nešiklio, tinkanti minėtam implantuojamam įtaisui padengti.

21. Implantuojamas įtaisas, padengtas kompozicija pagal 20 punktą.